

## I-1. Introduction

La réaction de pinacolisation a été décrite pour la première fois en 1859.<sup>2</sup> Elle consiste à réduire un dérivé carbonyle et à former une liaison carbone carbone en réalisant un homocouplage (schéma 3).

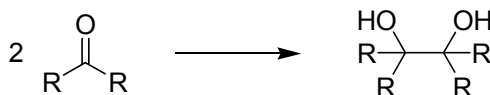


Schéma 3

Un des premiers systèmes de couplage pinacolique a été rapporté en 1927 par Gomberg et Bachmann<sup>3</sup> et faisait intervenir le couple Mg/MgI<sub>2</sub> comme agent réducteur du dérivé carbonyle avec des rendements supérieurs à 80 %. Cette réaction a ensuite été mise en avant par Mukaiyama<sup>4</sup>, Tyrlik<sup>5</sup> et McMurry<sup>6,7</sup> dans les années 70. Leur but initial était de former une double liaison entre les deux atomes de carbone, mais le pinacol apparaissait être le produit intermédiaire de la réaction (schéma 4). Dans ces trois cas étudiés, la réaction a été induite à l'aide d'un complexe à base de titane employé en quantité stœchiométrique pour réduire la fonction carbonyle.

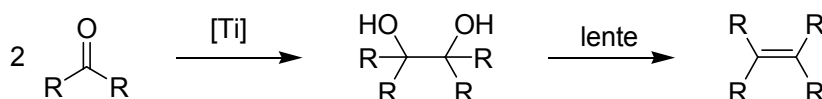


Schéma 4

Le complexe de titane permet de réaliser le couplage entre les deux atomes de carbone, ce qui forme le pinacol. Mais la réaction peut évoluer, sous certaines conditions et une double liaison carbone carbone est formée, ce qui est généralement appelé la réaction de McMurry.

Dans notre cas, nous nous intéressons uniquement la réaction de pinacolisation et pas du tout à la réaction de McMurry.

Cette réaction a été par la suite très étudiée car un de ses intérêts est de permettre la création de deux carbones asymétriques lorsque le dérivé carbonyle de départ est prochiral. De nombreuses applications en synthèse totale ont alors été trouvées. La plus connue est celle d'une étape clé de la synthèse du Taxol® (schéma 5).<sup>8,9</sup>

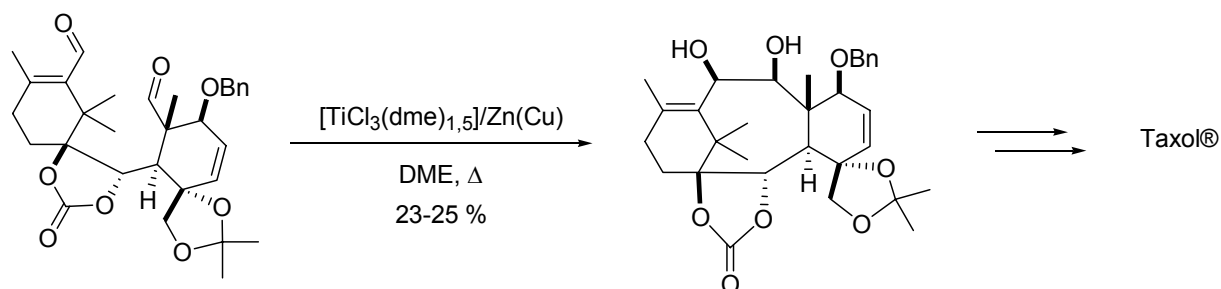


Schéma 5

Les molécules préparées par un couplage pinacolique (schéma 6) à l'aide d'un complexe de vanadium présentent des propriétés biologiques intéressantes. En effet, elles sont des cibles intéressantes grâce à leurs propriétés en tant qu'inhibiteurs potentiels des HIV protéases.<sup>10</sup> Elles peuvent être synthétisées à l'échelle du kilogramme avec de bons rendements par cette méthode.

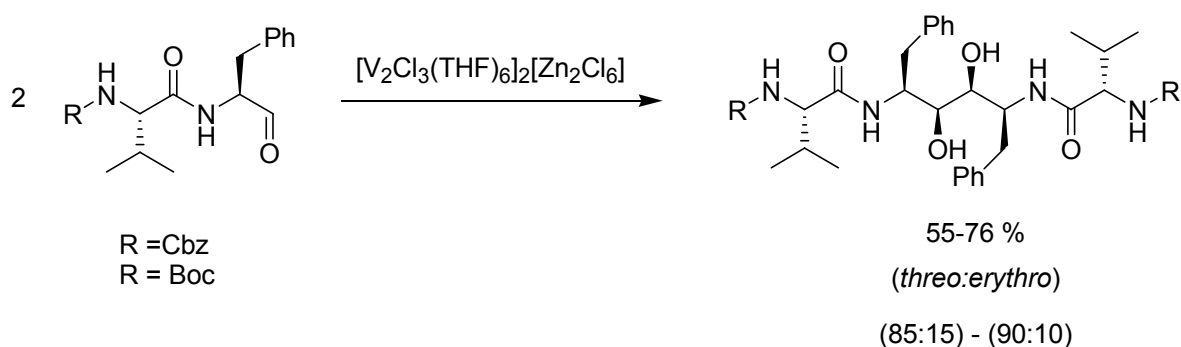


Schéma 6

Un autre exemple de synthèse impliquant un diol énantiomériquement pur est la réaction entre l'hydrobenzoïne (*R*) et le diéthylèneglycol ditosylate conduisant au (+)-(2*R*,3*R*,11*R*,12*R*)-tétraphényl-éther couronne 18-6 (schéma 7) qui peut être utilisé comme composé chiral accepteur grâce à ses faces homotopiques et sa symétrie  $D_2$ .<sup>11</sup>

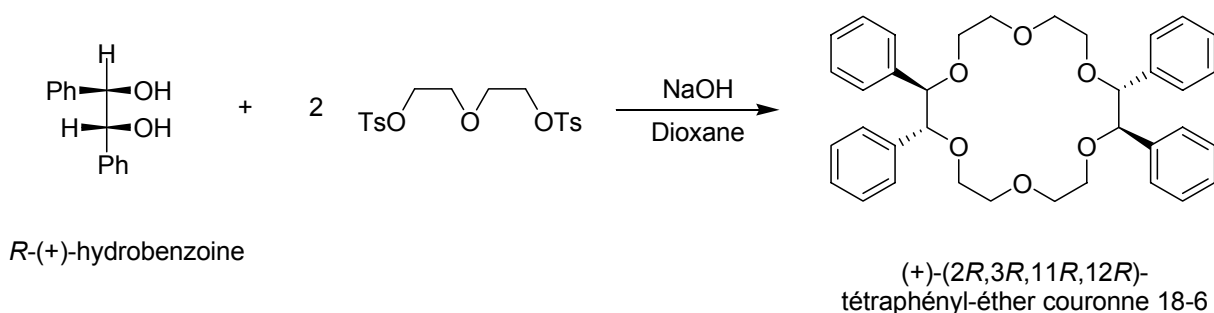


Schéma 7

Les diols, obtenus par le couplage pinacolique de deux fonctions carbonyles, ont donc eu de nombreuses applications en synthèse. Ce couplage a été induit aussi bien avec des complexes de titane<sup>12-20</sup> qu'avec d'autres métaux comme le samarium.<sup>16,21-23</sup>

Les utilisations en tant que ligands chiraux dans des réactions de catalyse asymétrique ont fait l'objet de nombreuses études, comme dans l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur des aldéhydes<sup>24</sup> assisté d'un spirotitanate (schéma 8).

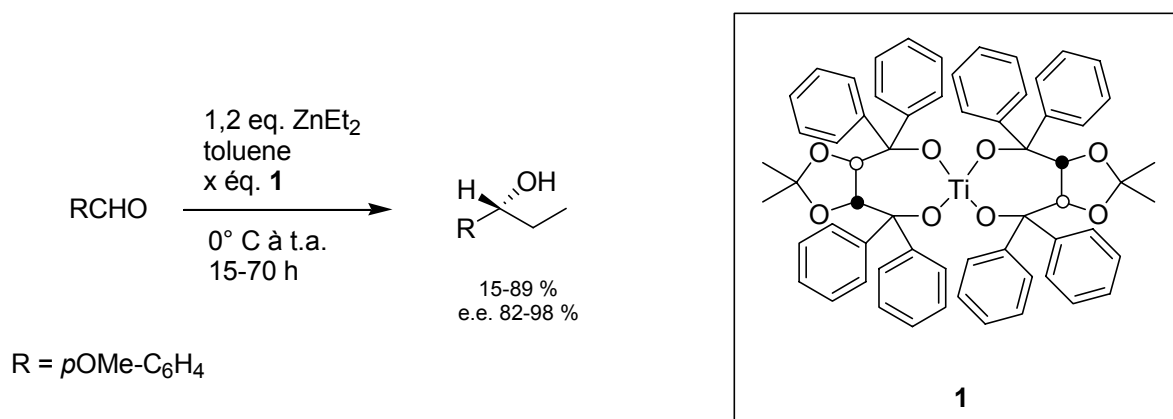


Schéma 8

Bien que les diols présentés ici n'aient pas été synthétisés par un couplage pinacolique, une autre de leur application en catalyse asymétrique est leur mise en réaction avec un aldéhyde pour former un acétal chiral employé en tant que ligand et ainsi former des alcools secondaires chiraux par clivage avec un organolithien<sup>25</sup> ou pour former des oxazolidines et imidazolidines chirales.<sup>26</sup> D'autres applications en catalyse asymétrique sont également connues.<sup>27,28</sup>

Les diols synthétisés de manière hautement diastéréosélective ou énantiosélective constituent donc un intérêt important en chimie tant leur application est diverse.

Il existe d'autres méthodes de synthèses de diols chiraux notamment par la réduction asymétrique de dicétones<sup>29</sup> ou encore par dihydroxylation asymétrique des composés éthyléniques correspondant.<sup>30,31</sup> Et enfin, la dernière façon d'obtenir ces pinacols énantiomériquement purs est le dédoublement du mélange racémique.<sup>32</sup>

Nous proposons donc d'étudier la synthèse de ces diols chiraux par couplage réducteur d'un dérivé carbonylé. Cette réaction est utilisée comme modèle dans la formation d' $\alpha$ -oxo-radicaux anions pour la catalyse redox.

Nous passerons en revue dans un premier temps les différents exemples de la littérature concernant cette réaction qui utilise en grande majorité du titane, comme réducteur pour réaliser le couplage carbone carbone, mais nous mettrons aussi en évidence l'emploi d'autres métaux. Nous montrerons également l'évolution apportée sur la réaction, notamment pour son aspect diastéréosélectif dans un premier temps, puis énantiosélectif dans un second temps. Nous aborderons également la façon dont l'agent réducteur a pu être utilisé de manière catalytique. Puis nous aborderons quelques études mécanistiques proposées dans la littérature pour comprendre cette réaction et enfin nous présenterons nos principaux résultats la concernant.

## I-2. Les différentes méthodes de couplage de dérivés carbonylés à base de titane

Nous allons donc passer maintenant en revue les différentes méthodes de couplage pinacolique, en commençant par celles employant du titane. La réaction peut être présentée de la manière suivante (schéma 9).

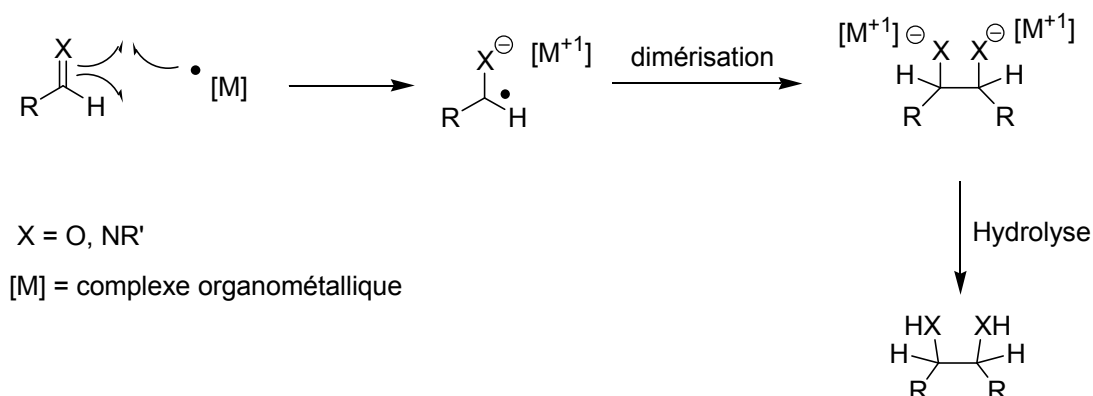


Schéma 9

Si on applique la réaction avec des complexes de titane (IV) employés en quantité stœchiométrique par exemple, dans un premier temps, celui-ci doit être réduit en titane (III), puis il peut réagir avec le dérivé carbonyle ou l'imine en transférant un de ses électrons. Un radical est ainsi généré et peut se dimériser. Après hydrolyse du milieu réactionnel, le diol ou la diamine est récupérée.

Comme cela a été mentionné ci-dessus, les complexes de titane ont d'abord été utilisés de façon stœchiométrique. Mais en 1995, Fürstner et son groupe<sup>33</sup> ont rendu le système catalytique en titane grâce à sa régénération au cours de la réaction. En effet, en fin de réaction, avant l'hydrolyse, on n'obtient pas le diol libre mais un diolate de titane. La silylation de la liaison titane diol permet de libérer le complexe de titane halogéné qui pourra à nouveau réagir avec un dérivé carbonyle (schéma 10) et donc d'employer une quantité catalytique en complexe de titane.

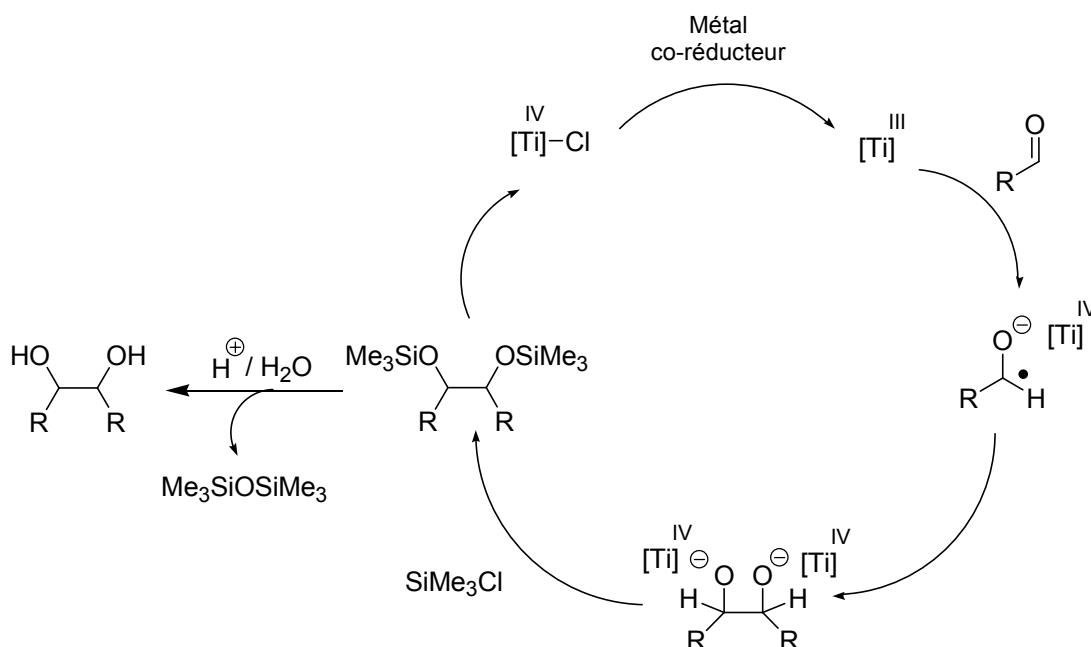


Schéma 10

### I-2.1. Couplage par emploi de $TiCl_4$ :

L'équipe de Mukayama<sup>4</sup> fut donc la première à employer du  $TiCl_4$  pour réaliser le couplage pinacolique (schéma 11). Pour cela, du zinc est ajouté au milieu afin de réduire l'étage d'oxydation du titane de IV à III ou II d'après les auteurs. En effet, la solution passe, après ajout de zinc, d'une couleur jaune à pourpre puis marron foncé. Selon les conditions de la réaction, le dérivé carbonyle est réduit en pinacol ou en oléfine. Néanmoins, lorsque le milieu réactionnel est chauffé la formation de l'alcène est favorisée mais cette observation n'est pas

valable pour tous les dérivés carbonylés utilisés. Dans tous les cas, ce dernier doit être aromatique et aucune étude par les auteurs n'a été faite pour des dérivés aliphatiques.

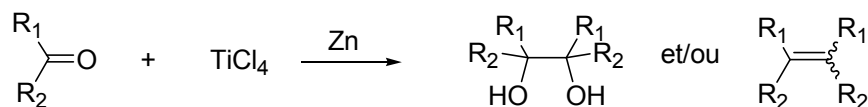


Schéma 11

La réduction de  $\text{TiCl}_4$  avec du butyllithium dans l'éther diéthylique à  $-50^\circ \text{C}$  permet de réaliser le couplage pinacolique d'aldéhydes aromatiques avec de bons rendements sans former le composé *meso*, avec un rapport de 8 :1 en diastéréoisomère *d,l* dans le cas de l'*ortho*-tolualdéhyde.<sup>34</sup>

En 1987, le groupe de Nakayama propose une version intramoléculaire de la réaction sur des dicétosulfures.<sup>35</sup> Le système  $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{THF}$  est employé à  $0^\circ \text{C}$ . Les dihydroxythiolanes résultant du couplage au titane sont de stéréochimie *cis* exclusivement (schéma 12). La désulfuration au nickel de Raney libère les diols *meso* correspondants.

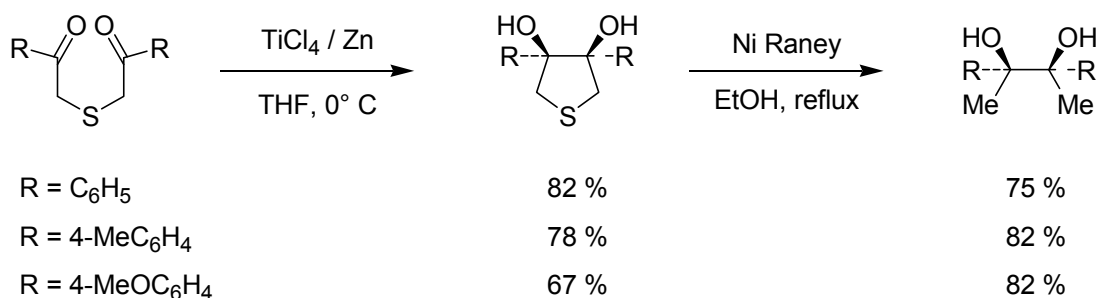


Schéma 12

En 1999, le groupe de Suzuki<sup>36</sup> a réalisé quelques couplages intramoléculaires de 2,2'-biaryldicarbaldéhydes à l'aide de différents types de complexes, notamment avec du  $\text{TiCl}_4$ , en présence de zinc, d'amalgame de magnésium ou bien de *n*-butyllithium comme agent réducteur du complexe (schéma 13, tableau 1). D'autres réducteurs, comme le diiodure de samarium, ont également été employés.

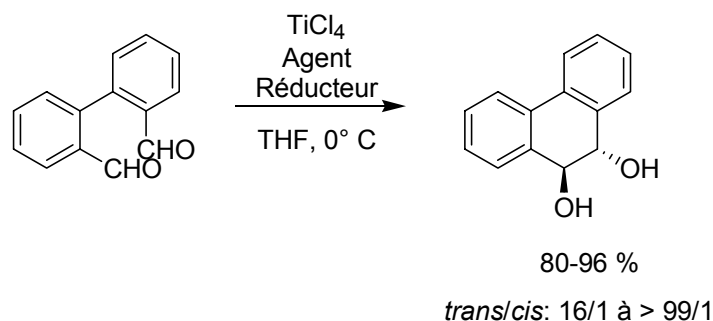


Schéma 13

| Entrée | Conditions                             | Rendement (%) | <i>trans/cis</i> |
|--------|----------------------------------------|---------------|------------------|
| 1      | <i>n</i> BuLi, Et <sub>2</sub> O, 0° C | 80            | > 99/1           |
| 2      | Zn, THF, -10° C                        | 96            | 20/1             |
| 3      | Mg (Hg), THF, -10° C                   | 94            | 16/1             |

Tableau 1

Le modèle qu'ils étudiaient peut être utile dans la synthèse de produits naturels (schéma 14), mais aussi dans la formation de nouveaux composés tels que le diol chiral **1** présentant un potentiel en synthèse asymétrique.

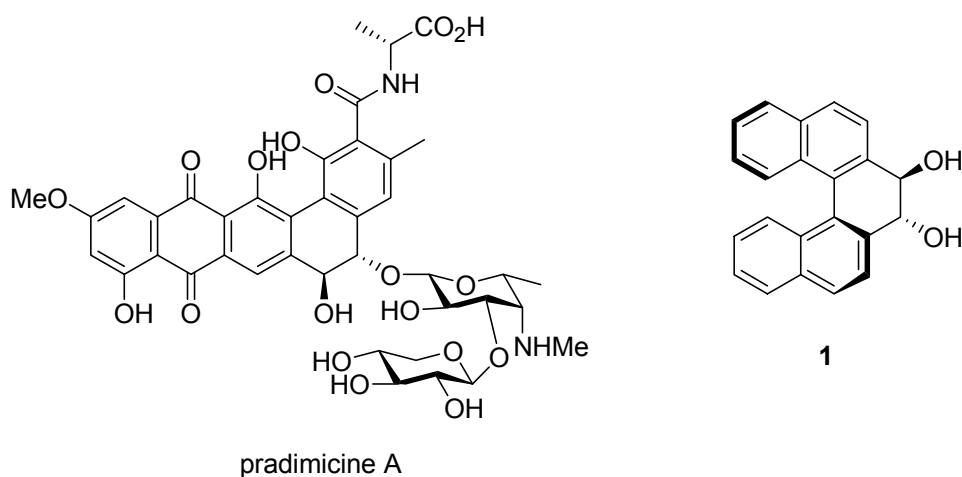


Schéma 14

Le  $\text{TiCl}_4$  peut aussi être réduit par de la triéthylamine.<sup>37</sup> Le couplage sur des aldéhydes aromatiques donne des rendements compris entre 58 et 71 %. La stéréosélectivité en faveur

du composé *d,l* observée peut être totale, dans le cas du *para*-tolualdéhyde, mais ne dépasse pas 48 % dans le cas du benzaldéhyde. De plus, les auteurs n'expliquent pas cette différence de réactivité.

Le mécanisme proposé permet de générer  $\text{TiCl}_3$  au cours de la réaction (schéma 15).

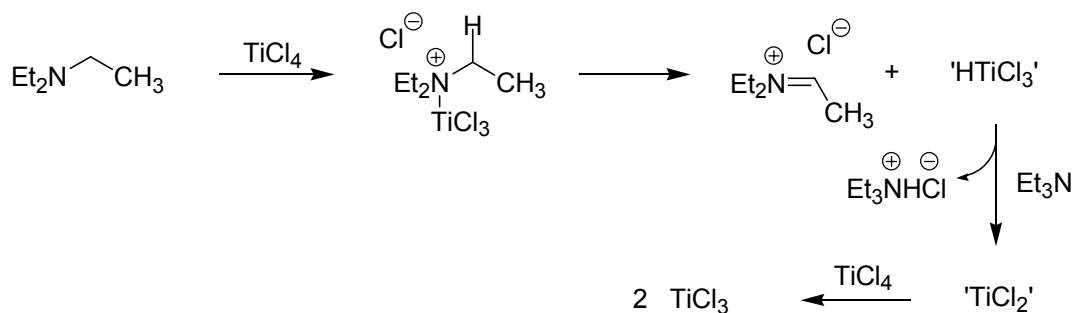


Schéma 15

Le groupe de Wang<sup>38</sup> a rapporté en 2000 un système hautement diastéréosélectif (schéma 16). Le zinc est encore une fois utilisé comme agent réducteur du titane. La réaction est complète en moins de 20 minutes dans le dichlorométhane. Dans un premier temps, le complexe de titane  $\text{TiCl}_4(\text{THF})_2$  est réduit par le zinc, ce qui semble former une espèce binucléaire de type  $[\text{Ti}_2(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_4(\text{THF})_4]$  et générer  $\text{ZnCl}_2$ .  $\text{ZnCl}_2$  peut arracher un chlore au complexe binucléaire et former une espèce trinucléaire ionisée  $[\text{TiCl}_2(\text{THF})_4]^+.\text{ZnCl}_3(\text{THF})^-$  qui est inactive vis-à-vis du benzaldéhyde. L'ajout de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), base de Lewis, permet de diminuer l'acidité de Lewis du  $\text{ZnCl}_2$  généré et empêche la formation du complexe trinucléaire ionisé. L'effet se traduit par une réactivité meilleure et une diastéréosélectivité totale en produit *dl* (tableau 2, entrées 2 et 4, conditions (ii)).

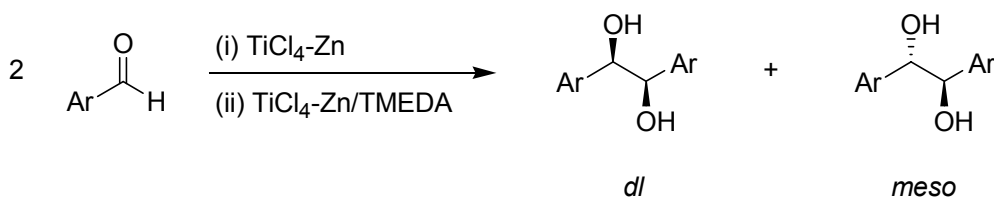


Schéma 16

Le système est compatible avec différents aldéhydes aromatiques (tableau 2, entrées 3-4).



| Entrée | Conditions | Ar                                        | Rendement (%) | dl:meso |
|--------|------------|-------------------------------------------|---------------|---------|
| 1      | (i)        | Ph                                        | 57            | 94:1    |
| 2      | (ii)       | Ph                                        | 77            | dl      |
| 3      | (i)        | <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 86            | 52:1    |
| 4      | (ii)       | <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 86            | dl      |

Tableau 2

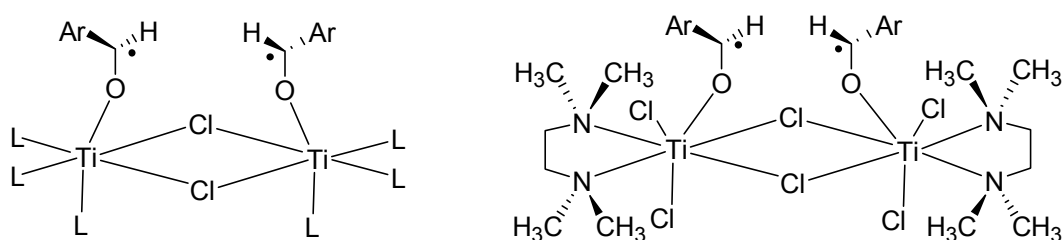


Schéma 17

L'espèce active serait un complexe binucléaire (schéma 17) pontant deux radicaux cétyls dans lequel les deux aromatiques s'arrangeraient en *anti* l'un par rapport à l'autre pour minimiser les interactions stériques. La totale sélectivité lors de l'emploi de TMEDA s'expliquerait par la coordination de la diamine sur le titane ce qui provoquerait un encombrement stérique plus important et augmenterait la diastéréosélectivité.

Le groupe d'Oshima<sup>39</sup> a voulu montrer que l'on pouvait éviter la formation de sels métalliques, comme ZnCl<sub>2</sub>, après la réduction de TiCl<sub>4</sub> en Titane (III). Pour cela, ils ont utilisé un mélange de TiCl<sub>4</sub> avec un iodure d'ammonium (schéma 18). Ceci permet de réduire le titane et de réaliser le couplage du benzaldéhyde en 12 heures. De bonnes diastéréosélectivités sont ainsi obtenues (jusqu'à 86 %, tableau 3, entrée 4) et le système est également compatible avec d'autres dérivés carbonylés aromatiques.

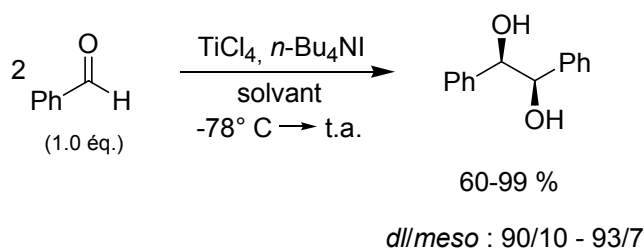


Schéma 18

| Entrée | Solvant                                 | TiCl <sub>4</sub> (éq.) | <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI(éq.) | Rendement (%) | <i>dl:meso</i> |
|--------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------|----------------|
| 1      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 1,0                     | 1,0                               | 60            | 91/9           |
| 2      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 2,0                     | 2,0                               | 70            | 90/10          |
| 3      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 1,5                     | 2,2                               | 99            | 90/10          |
| 4      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /hexane | 1,5                     | 2,2                               | 99            | 93/7           |

Tableau 3

Le système d'Hirao<sup>40</sup> ne présente pas de meilleurs résultats que les précédents avec le tétrachlorure de titane puisque la meilleure diastéréosélectivité observée est de 80 % avec le benzaldéhyde en employant de l'aluminium comme réducteur métallique (schéma 19). La réaction a lieu dans le DME à température ambiante et est catalytique en complexe de titane grâce à l'acylation en fin de réaction. Le système est étendu à d'autres aldéhydes aromatiques et donne des rendements similaires.



Schéma 19

Le dernier système catalytique en TiCl<sub>4</sub> est utilisé sur des dérivés carbonyles à l'aide d'un amalgame de lithium et en présence d'AlCl<sub>3</sub> pour régénérer le complexe (schéma 20).<sup>41</sup> Cette réaction permet d'obtenir les diols correspondants avec des rendements compris entre 36 et 87 %. L'alcool provenant de la réduction de la fonction carbonyle, mais également dans certains cas le produit d'aldolisation ou bien encore l'alcène, sont formés.

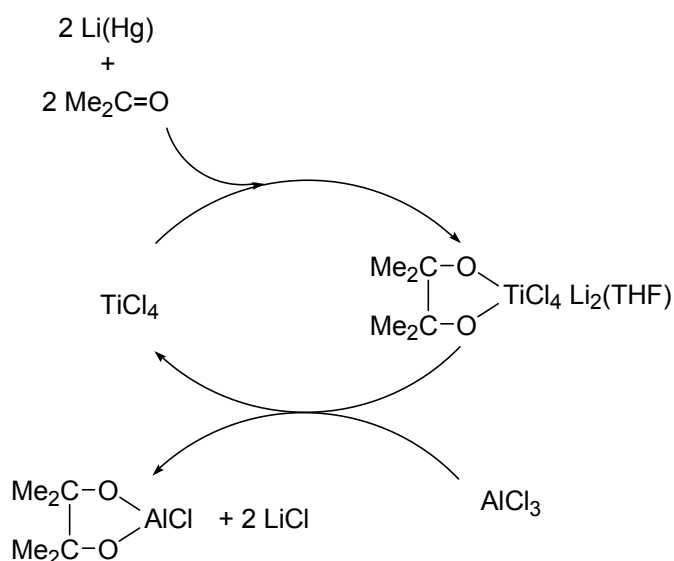


Schéma 20

### I-2.2. Couplage utilisant le titane (III) comme précurseur.

D'autres complexes de titane directement au degré d'oxydation III ont été employés comme  $\text{TiCl}_3$ .

Tyrlik<sup>5</sup> fut donc un des premiers à avoir découvert la réaction de pinacolisation par l'emploi de titane. Lorsque la réaction est réalisée dans le THF en utilisant du magnésium pour réduire le titane, le benzaldéhyde donne l'oléfine correspondante alors que la cyclohexanone produit le diol correspondant avec un rendement de 45 %.

Le système de McMurry est utilisé avec  $\text{LiAlH}_4$  et peut aussi bien réduire les dérivés carbonylés aromatiques qu'aliphatiques.<sup>6,7,42</sup> En 1989, son groupe publie la réaction en version intramoléculaire sur des dialdéhydes.<sup>43</sup> Le système emploie du  $\text{TiCl}_3(\text{DME})_2$  en présence du couple Zn-Cu. Des rendements supérieurs à 75 % sont obtenus ainsi que de bonnes diastéréosélectivités dans certains cas. Les diols de stéréochimie *cis* sont favorisés lors de la formation de cycle à moins de 9 chaînons.

En 1976, le groupe de Corey<sup>44</sup> reprend les différents systèmes de McMurry ( $\text{TiCl}_3\text{-LiAlH}_4$ ), de Mukaiyama ( $\text{TiCl}_4\text{-Zn}$ ), de Tyrlik ( $\text{TiCl}_3\text{-Mg}$ ) et les applique à différents types d'aldéhydes et de cétones. Des réactions intermoléculaires formant des diols symétriques donnent de bons rendements. Des pinacols non symétriques synthétisés de manière intramoléculaire donnent des rendements compris entre 65 et 76 %. Ceux synthétisés par couplage intramoléculaire montrent de grandes disparités quant aux rendements (32-82 %).

Dès 1981, Clerici et Porta<sup>45-49</sup> ont rapporté un système employant  $\text{TiCl}_3$  en milieu aqueux acide ou basique. Dans un premier temps des diols non symétriques ont été synthétisés, notamment lorsque l'acétone est employée comme solvant en présence d'acide acétique. Des

diols symétriques ont été obtenus lorsque la réaction est réalisée en milieu basique, par l'emploi d'une solution d'hydroxyde de sodium. Une diastéréosélectivité de 1 pour 3 est constatée en faveur du composé *meso* dans le cas du benzaldéhyde pour un rendement de 88 %.

Sans emploi de base, la réaction a été étudiée en modifiant différents paramètres (schéma 21, tableau 4).

Cependant, les rendements sont inférieurs à 70 %.

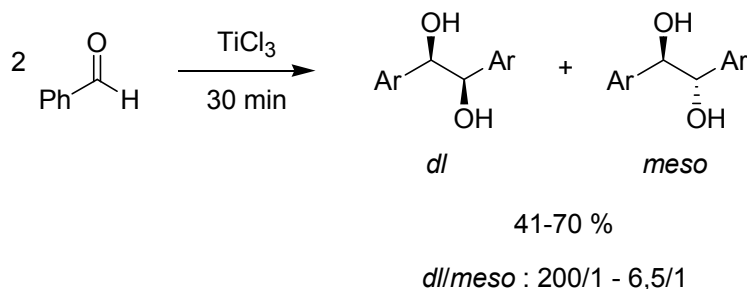


Schéma 21

| Entrée | Conditions                                               | Rendement (%) | <i>dl:meso</i> |
|--------|----------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| 1      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a.                   | 65            | 200 :1         |
| 2      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux                 | 70            | 90 :1          |
| 3      | THF, t.a.                                                | 41            | 100 :0         |
| 4      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., pyridine         | 46            | 196 :1         |
| 5      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., diméthyltartrate | 64            | 6,5 :1         |

Tableau 4

L'élévation de température (entrées 1 et 2) diminue la diastéréosélectivité. De plus, l'ajout de pyridine ou de diméthyltartrate (entrées 4 et 5) affecte respectivement le rendement ou la diastéréosélectivité. Le changement de solvant (entrée 3) a lui aussi un effet sur le rendement. Par contre la sélectivité devient totale en diastéréoisomère *d,l*. La coordination de la pyridine ou du THF sur le titane diminue son caractère acide, ce qui rend moins réactif le dérivé carbonyle et explique la baisse du rendement (entrées 3 et 4). Le dichlorométhane, étant peu coordonnant, maintient le caractère acide du milieu.

L'utilisation de pyridine sur le système TiCl<sub>3</sub>/Mg/THF permet d'arrêter la dimérisation réductrice de l'acétophénone au stade du pinacol.<sup>50</sup> L'emploi d'autres auxiliaires covalents monohydroxy, 1,2 et 1,3-dihydroxy au titane basse valence permet également d'obtenir les

pinacols avec de meilleurs rendements et de correctes diastéréosélectivités ( $1,87 < dl/meso < 5,98$ ).

Fürstner est donc le premier à avoir rendu la réaction de McMurry catalytique en complexe de titane.<sup>33</sup> Son étude s'est portée sur  $TiCl_3$  employé en quantité catalytique, à la réduction, entre autres, d'oxoamides en indoles. Différents chlorosilanes ont été employés et selon la structure du produit,  $SiMe_3Cl$ ,  $ClMe_2SiCH_2CH_2SiMe_3Cl$ , ou  $ClMe_2Si(CH_2)_3CN$  apparaissent être les meilleurs pour régénérer l'espèce catalytique active (schéma 22). Dans tous ces exemples, le pinacol n'est pas mis en évidence.

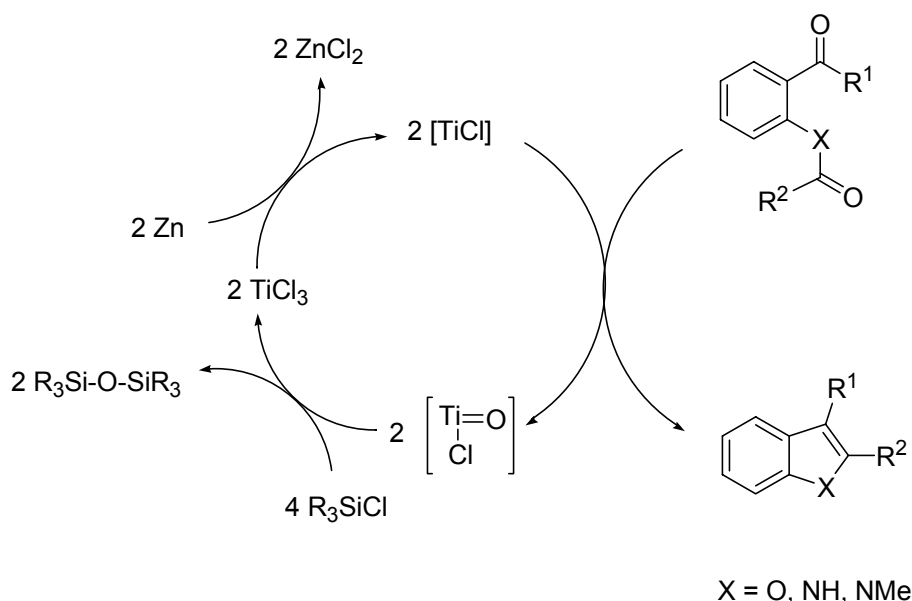


Schéma 22

Suite aux travaux de Fürstner, le groupe de Nelson a utilisé une combinaison de  $TiCl_3$  avec des ligands organiques de manière catalytique (10 %) mais pour isoler le pinacol correspondant à partir d'un aldéhyde.<sup>51</sup> Dans ce cas, le complexe est soit  $TiCl_3(THF)_3$ , soit  $TiCl_3(OC[N(Et)Ph]_2)$  et est régénéré par l'emploi de chlorure de triméthylsilyle. Le métal co-réducteur du titane est du  $Zn$ . Le système fonctionne aussi bien avec des aldéhydes aromatiques qu'aliphatiques et également en version intramoléculaire. Les rendements sont tous supérieurs à 70 % mais les diastéréosélectivités observées restent modestes (38 % dans le cas du benzaldéhyde). L'ajout de 1,3-diéthyl-1,3-diphénylurée permet cependant d'augmenter ces excès jusqu'à 76 % pour le benzaldéhyde.

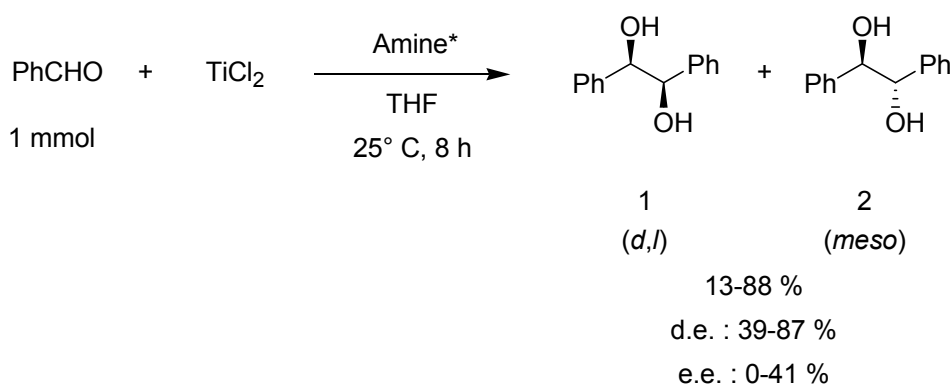
Un autre groupe a montré<sup>52</sup> que l'emploi de sels dans le système  $TiCl_3-Li-THF$  de McMurry peut accroître sa réactivité et former préférentiellement l'oléfine plutôt que le pinacol. Cependant, selon le type de sel ajouté, les proportions de pinacol et d'oléfine peuvent varier. Dans le cas de l'acétophénone, utilisée comme substrat à température ambiante et en présence

de 2 équivalents de  $\text{MgCl}_2$ , le diol correspondant est obtenu avec 62 % de rendement et une diastéréosélectivité de 7/3 en faveur du *dl*, contre 25 % de rendement pour le stilbène.

### I-2.3. Couplage par emploi de $\text{TiCl}_2$

Le groupe de Mukaiyama a utilisé la combinaison  $\text{TiCl}_2/\text{Zn}$  (1 éq.) dans le pivalonitrile sur des cétones et des aldéhydes.<sup>53</sup> Les rendements sont bons (61-98 %) mais les diastéréosélectivités varient énormément en fonction du dérivé carbonylé utilisé (*dl/meso* = 98/2 – 23/77).

La réaction du benzaldéhyde en présence de  $\text{TiCl}_2$  (1 à 2 éq.) (schéma 23) et d'une amine ou d'une diamine chirale (schéma 24) permet d'obtenir l'hydrobenzoïne avec une bonne diastéréosélectivité mais des rendements et des énantiosélectivités modérées (tableau 5).<sup>54,55</sup>



**Schéma 23**

| Entrée | $\text{TiCl}_2$ | Amine | 1    | e.e. | 2     |
|--------|-----------------|-------|------|------|-------|
| 1      | 1 mmol          | 3a    | 34 % | 41 % | 2,9 % |
| 2      | 2 mmol          | 3a    | 82 % | 40 % | 5,7 % |
| 3      | 1 mmol          | 3b    | 25 % | 0 %  | 11 %  |
| 4      | 1 mmol          | 3c    | 25 % | 0 %  | 11 %  |
| 5      | 1 mmol          | 3d    | 32 % | 17 % | 10 %  |
| 6      | 1 mmol          | 3e    | 13 % | 39 % | 2 %   |

**Tableau 5**

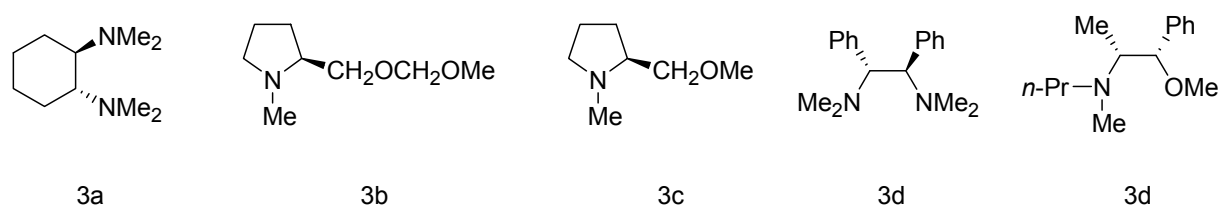


Schéma 24

Le groupe d'Enders a également publié un système à la fois diastéréosélectif et énantiosélectif à base de  $\text{TiCl}_2$  (schéma 25).<sup>56</sup> Le ligand chiral utilisé est soit une amine, soit une hydrazine et le complexe est généré *in situ*.

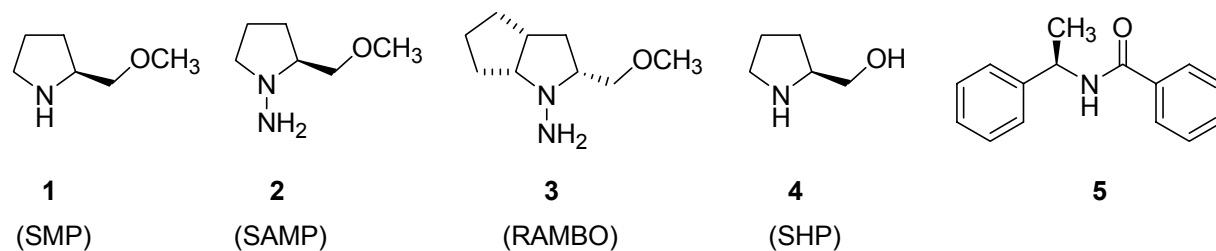
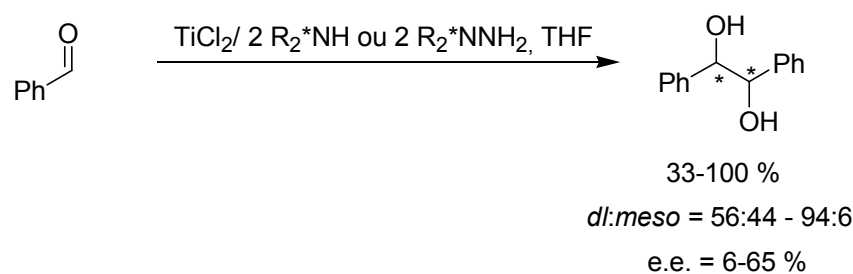


Schéma 25

| Amine chirale | T (° C) | t (h) | Rendement (%) | <i>dl : meso</i> | e.e. (%) |
|---------------|---------|-------|---------------|------------------|----------|
| <b>1</b>      | 25      | 8     | 42            | 83 : 17          | 36       |
| <b>1</b>      | -78     | 23    | 31            | 81 : 19          | 65       |
| <b>2</b>      | -78     | 8     | 100           | 78 : 22          | 29       |
| <b>3</b>      | -78     | 8     | 100           | 74 : 26          | 29       |
| <b>4</b>      | 25      | 7     | 33            | 94 : 6           | 6        |
| <b>5</b>      | 25      | 7     | 100           | 71 : 29          | 24       |

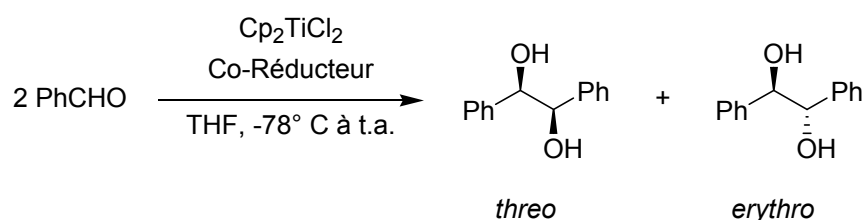
Tableau 6

Le système est compatible avec différents types d'aldéhydes aromatiques.

Les diols sont obtenus avec des rendements modérés à excellents (33-100 %), de bonnes diastéréosélectivités dans la plupart des cas (*dl* : *meso* = 56:44 - 94:6), et des excès énantiomériques allant de 6 % à 65 % (tableau 6).

#### I-2.4. Couplage par des titanocènes

Dès 1987, le groupe d'Inanaga a publié de bons résultats pour la pinacolisation d'aldéhydes induite par le dichlorotitanocène réduit avec de hautes diastéréosélectivités (schéma 26).<sup>57</sup>



**Schéma 26**

Le titanocène (rouge) est réduit en titane (III) (couleur verte) par différents types d'agents réducteurs (tableau 7) dans le THF.

| Entrée | Co-réducteur     | Additif                                   | ( <i>threo</i> : <i>erythro</i> ) <sup>a</sup> |
|--------|------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1      | SmI <sub>2</sub> | Aucun                                     | 11 : 1                                         |
| 2      | Zn               | Aucun                                     | 11 : 1                                         |
| 3      | Zn               | Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> (1 éq.) | 27 : 1                                         |
| 4      | Zn               | MgBr <sub>2</sub> (1 éq.)                 | 40 : 1                                         |
| 5      | <i>i</i> -PrMgI  | Aucun                                     | 80 : 1                                         |

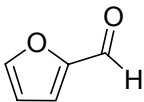
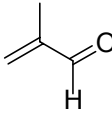
2 éq. de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> et co-réducteur à -78° C avec l'aldéhyde pendant 5 min puis remontée à t.a. pendant 30 min. <sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 7**



Cette étude montre clairement l'importance de l'ion métallique co-existant dans le milieu pour réduire le titane. Le réactif de Grignard donne sans conteste le meilleur résultat (entrée 5).

Les auteurs ont également testé leur système sur d'autres aldéhydes aromatiques et  $\alpha,\beta$ -insaturés (tableau 8) en utilisant du chlorure de *sec*-butylmagnésium comme co-réducteur. Les aldéhydes aromatiques porteurs d'un groupement électrodonneur plus faible présentent une réactivité moindre. Les auteurs signalent par ailleurs que les aldéhydes aliphatiques réagissent difficilement dans ces conditions sans toutefois fournir d'explication.

| Aldéhyde                                                                            | Rendement (%) | Ratio ( <i>threo</i> : <i>erythro</i> ) <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------|
| <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO                                      | 96            | 100 : 1                                              |
| <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO                                       | 95            | 100 : 1                                              |
| <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO                                       | 89            | 58 : 1                                               |
| <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO                                       | 91            | 56 : 1                                               |
| <i>p</i> -PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO                                       | 80            | 18 : 1                                               |
|  | 84            | 40 : 1                                               |
|  | 98            | 60 : 1                                               |

2 éq. de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> et *sec*-BuMgCl à -78° C avec l'aldéhyde pendant 5 min puis remontée à t.a. pendant 30 min. <sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 8**

De plus, ce groupe fut le premier à proposer l'intervention d'un complexe trimétallique comme étant l'espèce active permettant d'avoir une bonne diastéréosélectivité.

Ceci pourrait être dû à l'arrangement en *anti* des deux groupements R sur les radicaux portant l'oxygène (schéma 27).

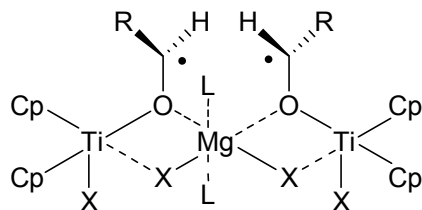


Schéma 27

D'autres réactifs de Grignard ont été étudiés par d'autres groupes, en utilisant des cétones aromatiques comme substrats en présence d'une quantité catalytique de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ .<sup>58</sup> La régénération du catalyseur est effectuée par le réactif de Grignard et ils obtiennent jusqu'à 81 % de rendement sur la bis-(4-chlorophényl)-méthanone. L'espèce catalytique active serait un hydruure  $[\text{Cp}_2\text{TiH}]$  dans laquelle l'électron serait transféré sur la cétone.

Hirao *et coll.*, comparativement à leurs travaux sur le vanadium, ont testé le dichlorure de titanocène sur des aldéhydes aliphatiques en présence de zinc ou de magnésium et de chlorotriméthylsilyle.<sup>59</sup> Les dioxalanes correspondants sont obtenus lors de l'emploi de différents solvants comme le DME, le THF ou l'éther diéthylique.

Une des études les plus poussées a été celle réalisée dès 1997 par le groupe de Gansäuer<sup>60,61</sup> qui propose une méthode hautement diastéréosélective de pinacolisation d'aldéhydes aromatiques induite par l'emploi en quantités catalytiques de titanocène (schémas 28, 29) ou de dérivés comme le *rac*-éthylènebis ( $\eta^5$ -tetrahydroindenyldichlorotitane) ( $\text{EBTHITiCl}_2$ ).

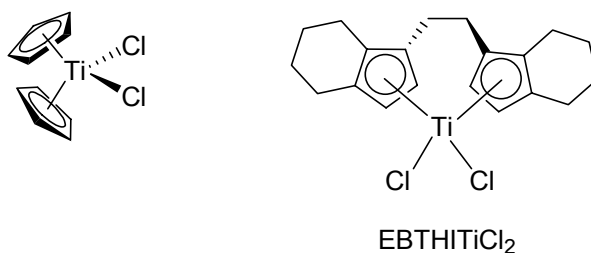


Schéma 28

Le système est rendu catalytique grâce à l'emploi de chlorure de triméthylsilyle qui permet de régénérer le complexe de titane (IV) grâce à la silylation de la liaison titane diol. Le titanocène peut alors à nouveau être réduit *in situ* en titane (III) par le zinc.

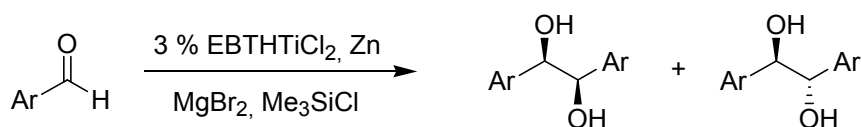


Schéma 29

La symétrie  $C_2$  du complexe EBTHTiCl<sub>2</sub> permet d'augmenter l'encombrement stérique et d'améliorer les sélectivités. Ceci devrait permettre le couplage des radicaux cétyls après le transfert monoélectronique aux 1,2-diols de manière hautement diastéréosélective. L'addition lente de l'aldéhyde au mélange réactionnel est nécessaire pour éviter des réactions de compétition. Lorsque tous les réactifs sont ajoutés en même temps la diastéréosélectivité peut chuter à 60 % dans le cas du benzaldéhyde.

Le système fonctionne avec différents aldéhydes aromatiques pouvant contenir des halogénures en position *meta* et *para*, des fonctions esters insaturés ou des groupes hétéroaromatiques comme le thiophène. Dans tous les cas, de bons résultats et de bonnes diastéréosélectivités sont obtenus (tableau 9).

| Entrée | Ar                   | Rendement (%) | (1) :2)   |
|--------|----------------------|---------------|-----------|
| 1      | Phényle              | 88            | 97 :3     |
| 2      | 4-biphényle          | 79            | 98,5 :1,5 |
| 3      | 2-thiophényle        | 79            | 98 :2     |
| 4      | 4-bromophényle       | 82            | 96 :4     |
| 5      | 4-chlorophényle      | 83            | 96 :4     |
| 6      | 3-chlorophényle      | 87            | 96 :4     |
| 7      | 4-vinylphényle       | 78            | 97 :3     |
| 8      | 4-crotonyloxyphényle | 81            | 97 :3     |

Tableau 9

L'emploi de MgBr<sub>2</sub> est nécessaire pour obtenir une bonne diastéréosélectivité. En effet, cela permet de remplacer le Zn par du Mg dans l'espèce catalytique active sous forme de trimère (schéma 30).

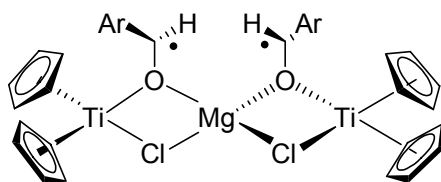


Schéma 30

La réaction procède par un intermédiaire radical oxo anion formé par transfert monoélectronique d'un complexe de métal de transition à basse valence, de poudres métalliques ou d'électrodes. Le radical oxo anion peut alors se dimériser ou s'additionner à un second équivalent d'un composé carbonylé avec formation d'un radical oxo qui est instantanément réduit.

La pinacolisation du benzaldéhyde avec 10 % de titanocène est complète en moins de 10 minutes en employant du zinc et du dichlorure de diméthylsilane.

La réduction du dichlorure de titanocène (IV) doit être rapide et quantitative pour avoir un turn-over catalytique élevé. D'autres métaux comme le magnésium, le manganèse, l'aluminium réduisent trop lentement le titane, c'est pourquoi le zinc a été employé. Cependant le complexe trinucéaire avec le magnésium est plus réactif que celui avec le zinc, l'ajout de  $\text{MgBr}_2$  permet de substituer le Zn par le Mg dans l'espèce trinucéaire.

En 1998, le même groupe propose une autre méthode pour régénérer le complexe de titane au cours de la réaction.<sup>62,63</sup> En effet, la silylation, qui était la seule façon pour avoir un système catalytique, pose quelques problèmes. Tout d'abord, la silylation est l'étape limitante dans le cycle catalytique et les groupements sensibles aux acides de Lewis forts ne sont pas tolérés. De plus, le chlorure de triméthylsilyle facilite le transfert électronique des poudres métalliques, utilisées pour réduire le titane, aux aldéhydes et ceci doit être évité pour ne pas avoir de réaction non catalysée. Enfin, après l'hydrolyse de la réaction, de l'hexaméthylidisiloxane est formé en quantité stœchiométrique. Ils se sont basés sur la stabilité du radical cétyl en milieu protique et sur la haute enthalpie libre de protonation d'une liaison métal oxygène. Pour cela, des chlorhydrates d'amines ont été évalués en remplacement de l'acide chlorhydrique utilisé pour libérer le diol. Les chlorhydrates de pyridine sont particulièrement attractifs car les valeurs de  $\text{p}K_a$  peuvent être changés de manière prévisible par modification du motif de substitution. Divers chlorhydrates de pyridine ont été évalués et le chlorhydrate de la 2,4,6-collidine est apparu être le meilleur compromis en terme de diastéréosélectivité (96 %) et de réactivité (82 %) quand il est utilisé avec du Mn comme co-réducteur du titane plutôt que du Zn. Un autre avantage de cette méthode est que la collidine, libérée en fin de réaction, peut être récupérée par une simple extraction acido-basique.

Parallèlement à ces travaux, le groupe de Nicholas<sup>64</sup> s'est intéressé dès 1999 à la pinacolisation d'aldéhydes à partir de titanocènes. Le complexe de titane employé à 10 % est réduit cette fois avec du Mn et est régénéré par emploi de TMSCl (schéma 31).

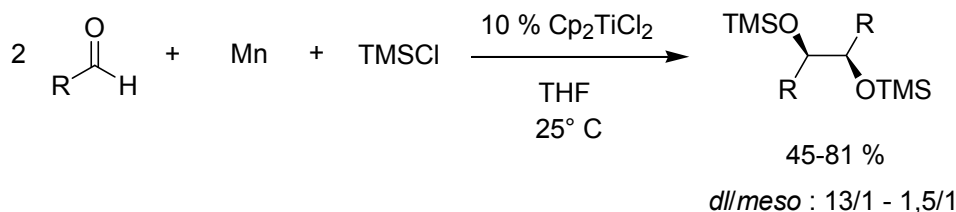


Schéma 31

Dans le cas du benzaldéhyde (tableau 10, entrée 1), après 24 heures de réaction dans le THF à température ambiante une bonne diastéréosélectivité (13 :1) est obtenue. Le système est compatible avec différents types d'aldéhydes, qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques pour une durée de réaction comprise entre 18 et 72 heures.

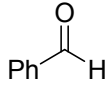
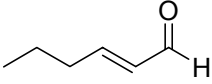
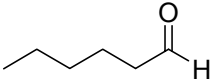
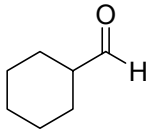
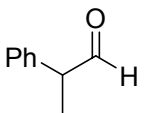
| Entrée | Aldéhyde                                                                            | Temps (h) | Rendement (%) | d.r.  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|-------|
| 1      |  | 24        | 73            | 13:1  |
| 2      |  | 18        | 45            | 2:1   |
| 3      |  | 18        | 80            | 1,5:1 |
| 4      |  | 48        | 81            | 2:1   |
| 5      |  | 72        | 47            | 2,1:1 |

Tableau 10

L'obtention pour la première fois d'une énantiosélectivité au couplage pinacolique fut réalisée par ce groupe. Ils ont été les premiers à publier un système à la fois diastéréosélectif et énantiosélectif. Cependant aucune optimisation n'a été réalisée avec le complexe de Brintzinger (EBTHiTiCl<sub>2</sub>) puisque les auteurs ne mentionnent que le cas du benzaldéhyde

réduit avec de bons rendements, une diastéréosélectivité modérée (7:1) et un excès énantiomérique de 60 % sans optimisation.

Deux autres titanocènes (schéma 32) ont été employés par la suite par le même groupe<sup>65</sup>, mais la réaction n'est jamais totale et dans le cas du benzaldéhyde, seul le titanocène **3** permet d'obtenir 32 % d'excès énantiomérique et 55 % d'excès diastéréoisomérique.

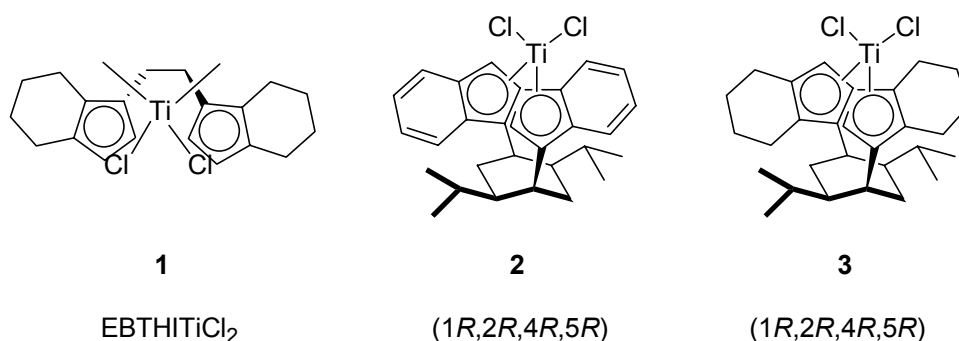


Schéma 32

Par la suite, différents types de complexes ont été testés sur le cyclohexanecarboxaldéhyde en employant du Mn comme co-réducteur et du TMSCl pour catalyser la réaction avec des complexes chiraux et achiraux, sans préciser les éventuels excès énantiomériques.<sup>66</sup> Le dichlorotitanocène s'est avéré être le plus réactif (95 % de rendement) mais le complexe de Brintzinger (EBTHITiCl<sub>2</sub>) est celui qui donne la meilleure diastéréosélectivité (5:1) mais pour seulement 33 % de rendement.

L'utilisation de Cp<sub>2</sub>Ti(Ph)Cl (généralisé *in situ* par réduction de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> avec du chlorure d'isopropylmagnésium suivi d'une addition de bromure de phénylmagnésium) comme catalyseur a permis de réaliser de nombreux couplages d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques de manières inter- et intramoléculaires (schéma 33).<sup>67,68</sup>

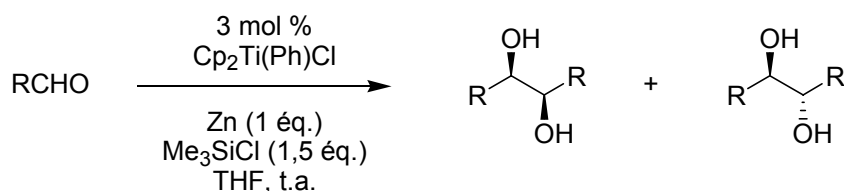


Schéma 33

Dans le cas du benzaldéhyde, celui-ci est réduit en 70 minutes à température ambiante avec un rendement de 88 % et une diastéréosélectivité de 71:29 en faveur du *dl*. Lorsque la même réaction est réalisée en utilisant le catalyseur en quantité stœchiométrique, le rendement est de 99 % et la diastéréosélectivité de 84:16.

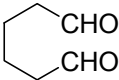
| Entrée | R                                                                                 | Concentration (M) | Temps | Rendement (%) | threo/erythro |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|---------------|---------------|
| 1      | <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                           | 0,12              | 2 h   | 96            | 74:26         |
| 2      | <i>o</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                           | 0,12              | 2,5 h | 96            | 66:34         |
| 3      | <i>p</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                          | 0,12              | 1 h   | 84            | 72:28         |
| 4      | <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                         | 0,12              | 1 h   | 90            | 75:25         |
| 5      | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                          | 0,2               | 24 h  | 50            | 70:30         |
| 6      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C                                                 | 0,2               | 24 h  | Trace         | 67:33         |
| 7      |  | 0,05              | 14 h  | 60            | 99:1          |

Tableau 11

D'autres aldéhydes couplés à l'aide de ce catalyseur sont présentés dans le tableau 11. Les aliphatiques nécessitent un temps de réaction plus important que les aromatiques (entrée 5-7) et le pinacol formé est obtenu avec un rendement modeste. Par contre, le couplage intramoléculaire fournit une excellente diastéréosélectivité (entrée 7).

En 1996, le groupe de Barden et Schwartz a montré que le couplage pinacolique pouvait être réalisé en milieu aqueux en utilisant le dichlorotitanocène comme catalyseur (schéma 34).<sup>69</sup> Différentes expériences ont été réalisées en ajoutant de l'eau au THF ainsi que du NaCl. En l'absence d'eau, à -78° C, 95 % d'hydrobenzoïne est récupérée pour une bonne diastéréosélectivité (98:2). Dans un mélange 50 % THF, 50 % H<sub>2</sub>O, à 0° C, 89 % de rendement et une diastéréosélectivité comparable à la précédente (95:5) sont obtenus. Le système est donc attractif puisqu'il permet d'éviter de travailler à trop basse température pour des résultats équivalents.

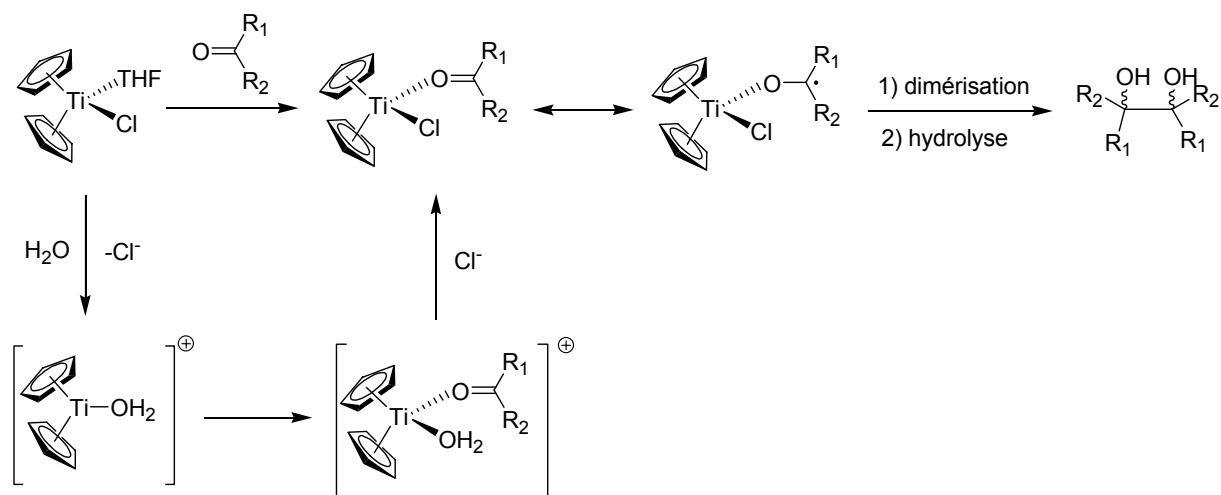


Schéma 34

### I-2.5. Les autres complexes de titane employés.

TiBr<sub>2</sub>, généré à partir de TiBr<sub>4</sub> et d'hexaméthylidisilane a aussi été employé pour réaliser le couplage pinacolique d'aldéhydes (schéma 35).<sup>70,71</sup>

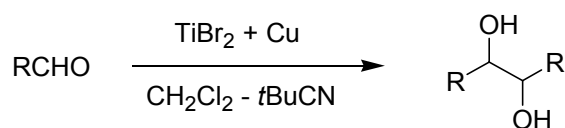


Schéma 35

| Entrée | Réducteur              | Température | Temps (h) | Rendement (%) | dl/meso |
|--------|------------------------|-------------|-----------|---------------|---------|
| 1      | TiCl <sub>2</sub>      | t.a.        | 6         | 36            | 90/10   |
| 2      | TiBr <sub>2</sub>      | t.a.        | 6         | 43            | 99/1    |
| 3      | TiBr <sub>2</sub> + Zn | 0° C        | 6         | 50            | 51/49   |
| 4      | TiBr <sub>2</sub> + Cu | t.a.        | 6         | 90            | 90/10   |
| 5      | TiBr <sub>2</sub> + Cu | -23° C      | 6         | 95            | 97/3    |
| 6      | TiBr <sub>2</sub> + Fe | t.a.        | 18        | 80            | 93/7    |
| 7      | TiBr <sub>2</sub> + Mn | t.a.        | 18        | 53            | 80/20   |

Couplage pinacolique du benzaldéhyde

Tableau 12



L'emploi de métaux dans le milieu permet d'augmenter la réactivité et la diastéréosélectivité des réactions. Le système est compatible avec différents types d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques. La réaction a lieu dans le dichlorométhane en présence de pivalonitrile. Différents résultats sont présentés dans le tableau 12 ci-dessus.

Les auteurs ont également proposé un mécanisme faisant intervenir le cuivre (schéma 36). De plus, ils expliquent la bonne diastéréosélectivité par les deux radicaux cétyls qui doivent être en *anti* pour limiter au maximum la gêne stérique.

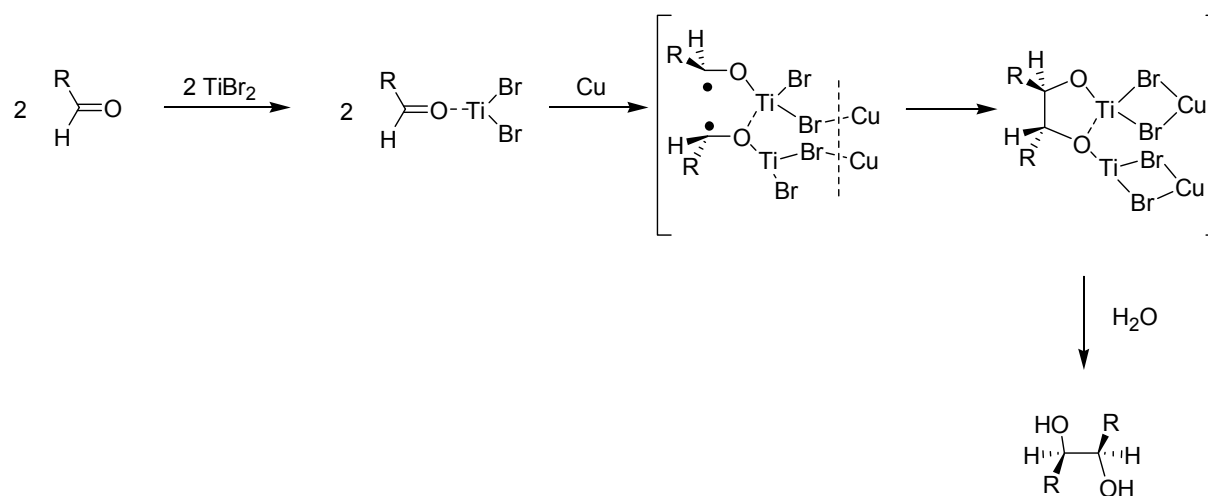


Schéma 36

Ils ont aussi étudié la réaction avec TiI<sub>4</sub> dans les mêmes conditions en présence de cuivre et ils l'ont comparé avec TiCl<sub>4</sub> et TiBr<sub>4</sub>. D'excellentes diastéréosélectivités sont alors obtenues sur le benzaldéhyde (tableau 13).

| Entrée | Réducteur                      | Température | Temps (h) | Rendement (%) | <i>dl/meso</i> |
|--------|--------------------------------|-------------|-----------|---------------|----------------|
| 1      | TiI <sub>4</sub>               | t.a.        | 6         | 43            | > 99/1         |
| 2      | TiI <sub>4</sub> + Cu (2 éq.)  | -23° C      | 3         | 93            | > 99/1         |
| 3      | TiBr <sub>4</sub> + Cu (2 éq.) | -23° C      | 6         | 74            | 98/2           |
| 4      | TiCl <sub>4</sub> + Cu (1 éq.) | t.a.        | 18        | 0             | -              |

Couplage pinacolique du benzaldéhyde

Tableau 13

En 2002, le groupe de Shimizu<sup>72</sup> a travaillé avec  $TiI_4$  comme catalyseur. Leur étude s'est portée sur la réaction d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés dans le propionitrile (schéma 37).

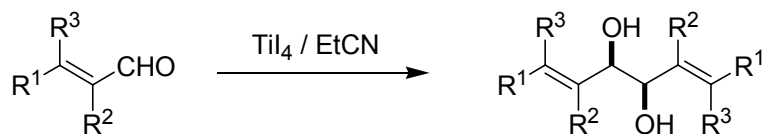


Schéma 37

| Entrée | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Température (° C) | Temps (h) | Rendement (%) | dl : meso |
|--------|----------------|----------------|----------------|-------------------|-----------|---------------|-----------|
| 1      | Ph             | H              | H              | -78 à -20         | 2,5       | 83            | > 99 : 1  |
| 2      | Ph             | H              | Br             | -78 à -50         | 1,5       | 85            | > 99 : 1  |
| 3      | Ph             | H              | I              | -78 à -20         | 4         | 88            | > 99 : 1  |
| 4      | <i>t</i> -Bu   | H              | Cl             | -78 à t.a.        | 10        | 57            | 93 : 7    |

Tableau 14

Les résultats sont présentés dans le tableau 14. Dans la majorité des cas, les rendements sont plutôt bons et les diastéréosélectivités sont toutes excellentes.

Les auteurs proposent un mécanisme passant par l'iodation du dérivé carbonylé (schéma 38).

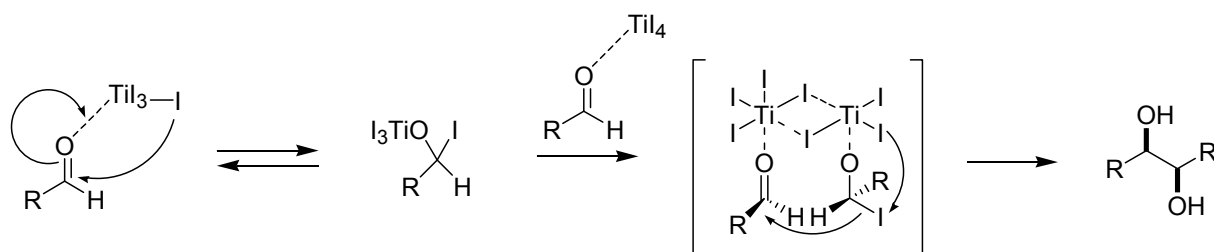


Schéma 38

Une étude sur la synthèse de diols non symétriques a été réalisée en 1999 par le groupe de Lippard.<sup>73</sup> La non symétrie est imposée par le complexe de titane lui-même et implique un mécanisme original faisant intervenir une réaction de carbonylation (schéma 39).

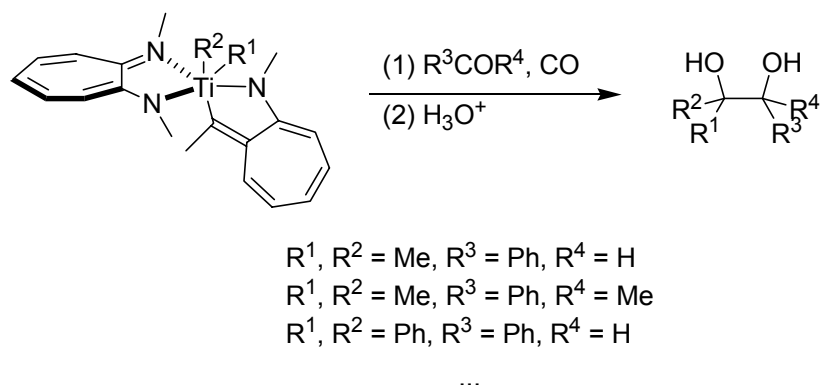


Schéma 39

Les complexes sont dans un premier temps synthétisés avec les groupements  $R^1$  et  $R^2$  puis mis en réaction avec le dérivé carbonylé choisi. Les rendements sont inhomogènes selon le diol formé.

Une autre étude sur les pinacols utilisant des complexes de titane a été proposée en utilisant des bases de Schiff comme ligands (schéma 40).<sup>74</sup> Les complexes sont générés *in situ* par réaction de  $\text{TiCl}_4(\text{THF})_2$  avec la base de Schiff et employés à 3 % dans l'acétonitrile. Le manganèse est utilisé pour réduire le titane (IV) en titane (III) et le système est rendu catalytique grâce à l'emploi de  $\text{TMSCl}$  dans le milieu (schéma 41). L'étude a été réalisée sur différents aldéhydes aromatiques (tableau 15).

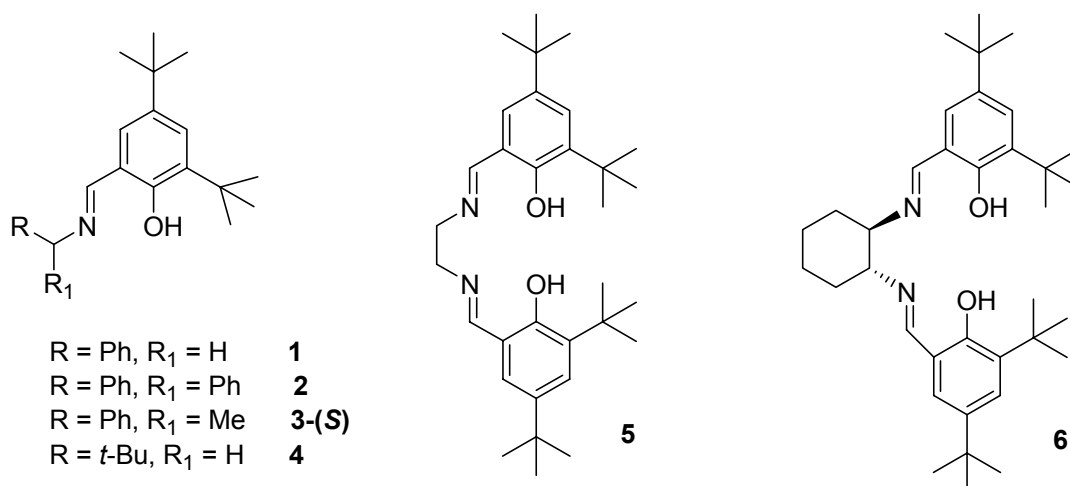


Schéma 40

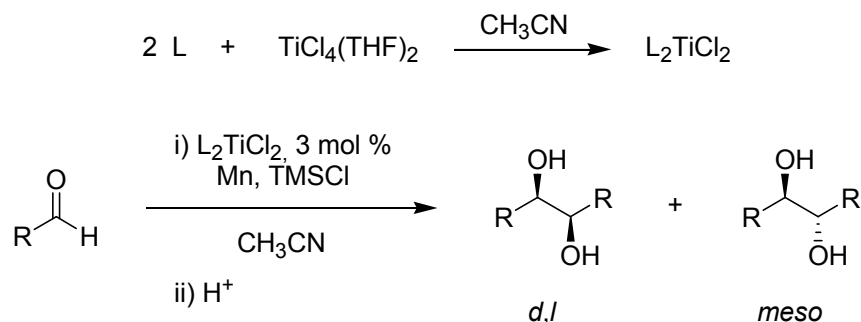


Schéma 41

| Entrée | Ligand   | RCHO                                    | Rendement (%) | <i>dl:meso</i> |
|--------|----------|-----------------------------------------|---------------|----------------|
| 1      | <b>1</b> | PhCHO                                   | 75            | 99:1           |
| 2      | <b>2</b> | PhCHO                                   | 80            | 97:3           |
| 3      | <b>3</b> | PhCHO                                   | 60            | 92:8           |
| 4      | <b>5</b> | PhCHO                                   | 43            | 95:5           |
| 5      | <b>6</b> | PhCHO                                   | 40            | 90:10          |
| 6      | <b>1</b> | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO | 65            | 92:8           |
| 7      | <b>4</b> | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO | 71            | 94:6           |

Tableau 15

La diastéréosélectivité dépend de la base de Schiff utilisée. De plus, l'utilisation de manganèse plutôt que de zinc permet d'avoir de meilleurs rendements.

Les auteurs mentionnent qu'ils ont obtenu 10 % d'excès énantiomérique sur la réduction du benzaldéhyde en utilisant le ligand **6** (tableau 15, entrée 5).

Récemment, un groupe a publié des résultats employant des complexes titane-salen.<sup>75</sup> Ceux-ci sont isolés de manière quantitative puis engagés dans la réaction de pinacolisation d'aldéhydes aromatiques.

Les auteurs emploient le complexe de titane de manière catalytique (schéma 42). Les paramètres de la réaction ont été optimisés et le zinc dans l'acétonitrile à -10° C donne les meilleurs résultats. Dans le cas du benzaldéhyde, le rendement isolé en diol est de 94 %. La diastéréosélectivité est plutôt bonne, 96 % et est mesurée par RMN <sup>1</sup>H. L'énantiosélectivité a elle aussi été mesurée par le pouvoir rotatoire du diol et est plutôt bonne. Cependant, la mesure par simple rotation ne peut pas donner des résultats corrects puisque le composé *meso*

est présent lors de la mesure du pouvoir rotatoire. De plus, le pouvoir rotatoire n'est pas une mesure suffisamment précise pour mesurer un excès quelconque.

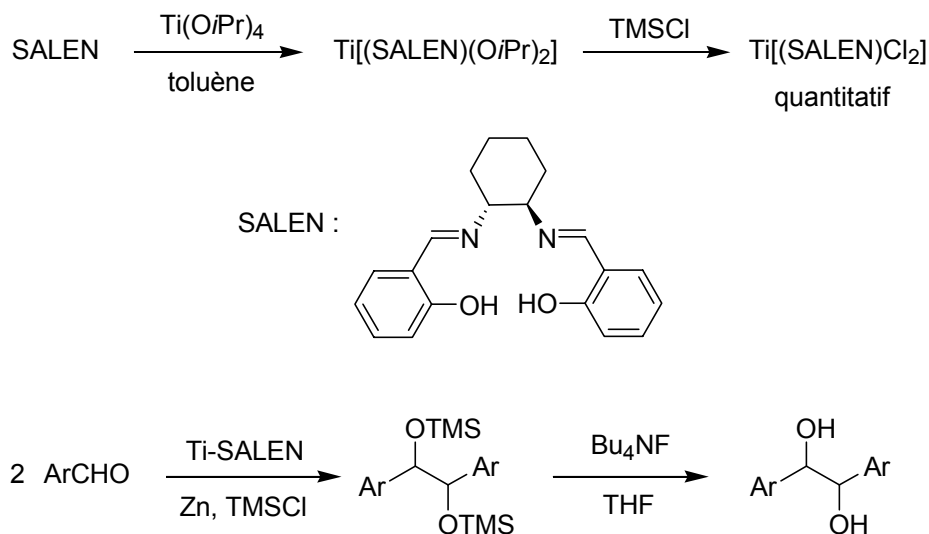


Schéma 42

Et enfin, notre groupe a publié ses premiers résultats suite à la thèse d’Ahlem Bensari soutenue à Paris en 2000, mais nous y reviendrons dans la partie suivante puisque nos résultats correspondent à la suite de ses travaux.<sup>76,77</sup>

### I-3. Les autres métaux utilisés pour réaliser le couplage pinacolique

D'autres complexes métalliques, différents de ceux à base de titane, ont été employés pour réaliser le couplage pinacolique de dérivés carbonylés. Nous allons présenter ici les différents résultats de la littérature.

#### I-3.1. Couplage pinacolique par le samarium divalent

Le diiodure de samarium est généralement préparé selon la méthode de Kagan à partir de samarium métallique et de 1,2-diiodoéthane,<sup>78</sup> diiodométhane<sup>79</sup> ou d'iode moléculaire<sup>80</sup> dans le THF. La toute première étude menée sur la réaction de pinacolisation par emploi de diiodure de samarium a été réalisée en 1983 par le groupe de Kagan (schéma 43).<sup>81,82</sup> La réaction a été étudiée sur différents aldéhydes et cétones sous atmosphère inerte en l'absence d'eau et d'alcool dans le THF à température ambiante.

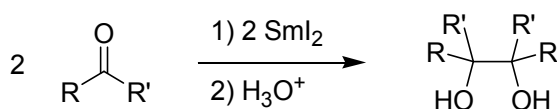


Schéma 43

Celle-ci est plutôt rapide et par exemple la réduction du benzaldéhyde en hydrobenzoïne nécessite seulement 30 secondes pour 95 % de rendement et un rapport *dl/meso* égal à 56/44. Les aldéhydes ou cétones aromatiques réagissent en quelques secondes alors que les aliphatiques nécessitent quelques heures.

Différents aldéhydes aromatiques substitués ont été testés et en moins d'une minute la quasi-totalité des réactions est totale. Le diiodure de samarium ne réduit pas les substituants, comme CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R, se trouvant sur le noyau aromatique de l'aldéhyde si celui-ci est employé en quantité stœchiométrique par rapport au substrat (1 éq.).

La dimérisation a été également étudiée dans le pivalonitrile (*t*BuCN) sur des cétones. Quelques fois certains additifs comme des quantités catalytiques de complexes de nickel ou de fer ont été ajoutés au diiodure de samarium. D'une manière générale, les rendements varient de 50 à 95 %.<sup>83</sup>

SmBr<sub>2</sub> a aussi été utilisé comme source de samarium divalent.<sup>84</sup> Les dérivés carbonylés aliphatiques et aromatiques sont réduits en leurs pinacols correspondants avec des rendements variant de 35 à 95% en moins de 5 minutes. Cependant la structure du substrat a son importance puisque certains d'entre eux sont réduits en alcool sans formation du pinacol comme le camphre ou la benzophénone. Le couplage mixte a donné des rendements compris entre 45 et 70 %.

Le SmBr<sub>2</sub> peut aussi être employé en quantité catalytique, généré à partir de samarium métallique et de 1,2-dibromoéthane et mis en réaction avec du mischmetall dans le THF.<sup>85</sup> Différents dérivés carbonylés ont été testés et les rendements varient de 32 à 72 % selon les substrats employés.

Le groupe de Molander qui travaille sur le samarium a décidé d'étudier la réaction de pinacolisation et propose en 1988 une version intramoléculaire permettant de synthétiser des carbocycles contenant à la fois une fonction aldéhydique et cétonique (schéma 44).<sup>86</sup> Les rendements peuvent être modestes (35 %) à bons (82 %) selon le substrat employé.

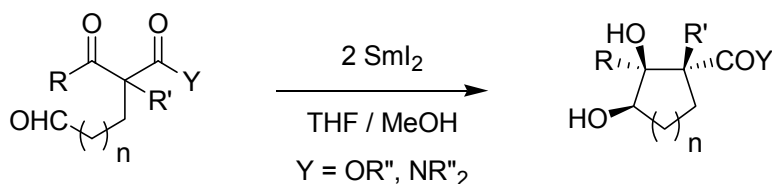


Schéma 44

Les différents résultats sont présentés dans le tableau 18 ci-dessous, d'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues et le système peut être étendu à des spirocycles.

| Entrée | n | Y                | R            | R' | Rendement isolé(%) | Diastéréosélectivité |
|--------|---|------------------|--------------|----|--------------------|----------------------|
| 1      | 1 | OEt              | Me           | Me | 77                 | 200:1                |
| 2      | 1 | OEt              | Et           | Me | 82                 | 120:1                |
| 3      | 1 | OEt              | <i>i</i> -Pr | Me | 73                 | 35:1                 |
| 4      | 1 | OEt              | Ph           | Me | 66                 | 200:1                |
| 5      | 1 | OEt              | Me           | Et | 75                 | > 120:1              |
| 6      | 2 | OEt              | Me           | Me | 47                 | 3:1: < 0,1           |
| 7      | 1 | NEt <sub>2</sub> | Me           | H  | 50                 | 200:1                |
| 8      | 1 | NMe <sub>2</sub> | Et           | H  | 35                 | > 120:1              |
| 9      | 1 | NMe <sub>2</sub> | <i>i</i> -Pr | H  | 44                 | 3:1                  |

Tableau 18

Enholm *et coll.* ont fait réagir le 5-hexanal avec du SmI<sub>2</sub> dans le THF et ont isolé le pinacol correspondant avec un rendement de 74 %, mais leur but était de former un cycle à cinq chaînons, ce qu'ils ont réussi avec des groupements électroattracteurs sur la double liaison carbone carbone.<sup>87</sup>

La réaction a aussi été étudiée de manière intramoléculaire sur des dialdéhydes. Le dialdéhyde est synthétisé à partir du diol de stéréochimie *trans* correspondant et de NaIO<sub>3</sub>. Puis, le couplage avec le diiodure de samarium est réalisé sur ce dialdéhyde et les 1,2-diols cycliques sont isolés avec des rendements allant de 40 à 84 %, de stéréochimie *cis* majoritaire (schéma 45).<sup>88</sup>

Cette méthode présente l'intérêt de passer d'un diol de stéréochimie *trans* à une stéréochimie *cis*, appelée "diol inversion".

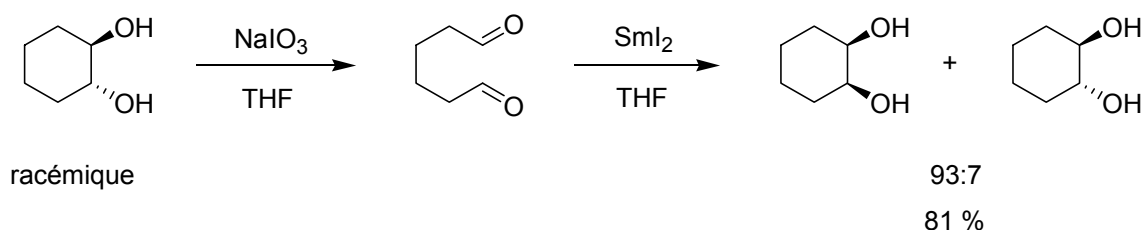


Schéma 45

La réaction intramoléculaire avec des  $\delta$ -cétoaldéhydes produit le pinacol et la  $\delta$ -lactone correspondants en présence de  $\text{SmI}_2$  dans le THF.<sup>89</sup> La proportion des deux produits formés varie selon les conditions employées. La présence d'un groupement hydroxy ou siloxy en position  $\gamma$  permet d'obtenir les produits en *anti*.

Le groupe de Mioskowski a appliqué les conditions du couplage proposées par Hanessian sur des dialdéhydes pour obtenir des analogues de différents produits naturels.<sup>90</sup>

La dimérisation d'aldéhydes aromatiques a également été réalisée en ajoutant du HMPA (HexaMéthylPhosphorAmide) à la solution de diiodure de samarium (schéma 46).<sup>91</sup> Le pinacol **2** correspondant est obtenu comme produit secondaire, voire majoritaire en l'absence d'HMPA, ainsi que le produit de réduction de l'aldéhyde en alcool dans certains cas.

Les différents résultats provenant des benzaldéhydes substitués sont résumés dans le tableau 19.

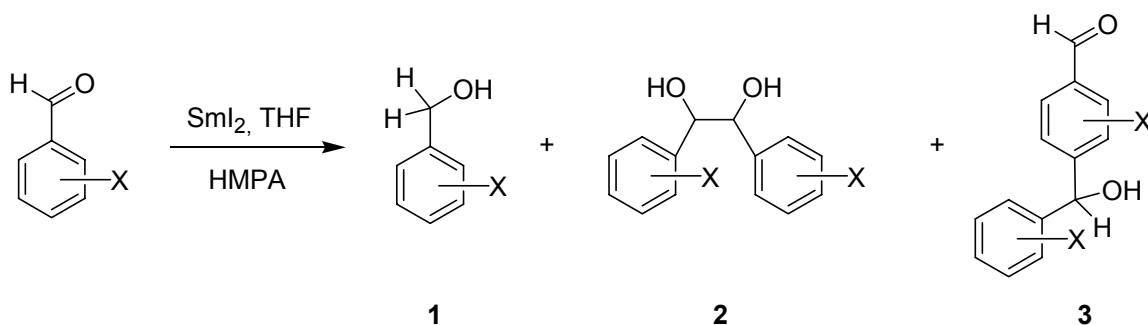


Schéma 46



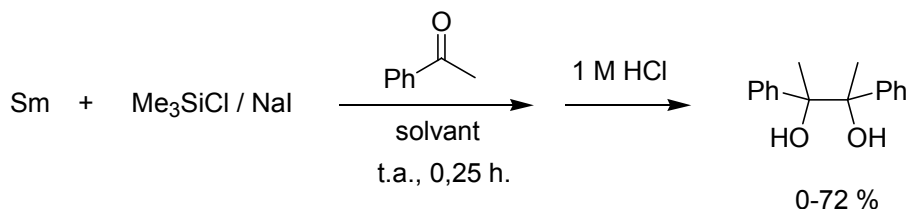
| Entrée | Substrat                                | Additif (éq.)        | Produits (rendements isolés (%)) |
|--------|-----------------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 1      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | /                    | <b>2</b> (97) + <b>3</b> (1)     |
| 2      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | HMPA (2,8)           | <b>2</b> (10) + <b>3</b> (60)    |
| 3      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | HMPA (5,6)           | <b>3</b> (72)                    |
| 4      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | HMPA (8)             | <b>3</b> (80)                    |
| 5      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | TMEDA (8)            | <b>2</b> (23)                    |
| 6      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | NMP <sup>a</sup> (8) | <b>2</b> (26) + <b>3</b> (4)     |
| 7      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | DMF (8)              | <b>2</b> (20) + <b>3</b> (5)     |
| 8      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO       | DMA <sup>b</sup> (8) | <b>2</b> (11) + <b>3</b> (5)     |
| 9      | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO  | HMPA (8)             | <b>1</b> (14) + <b>3</b> (42)    |
| 10     | 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO  | HMPA (8)             | <b>1</b> (18) + <b>3</b> (22)    |
| 11     | 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO | HMPA (8)             | <b>1</b> (27) + <b>3</b> (18)    |

<sup>a</sup> NMP : *N*-méthylpyrrolidinone, <sup>b</sup> DMA : *N,N*-diméthylacétamide

**Tableau 19**

L'emploi de solvants azotés, autres que le HMPA, donne de mauvais résultats en produit de dimérisation **3** et il s'avère nécessaire d'utiliser 8 équivalents d'HMPA pour obtenir le résultat voulu. Plus tard, l'utilisation de thiophénecarbaldéhydes a donné des résultats similaires.<sup>92</sup>

En 1994, une autre méthode a été proposée pour synthétiser le SmI<sub>2</sub> à partir du samarium métallique, d'iodure de sodium et de chlorure de triméthylsilyle dans l'acétonitrile.<sup>93</sup> Cette combinaison a ensuite été mise en réaction avec l'acétophénone pour donner le pinacol correspondant (schéma 47).



**Schéma 47**

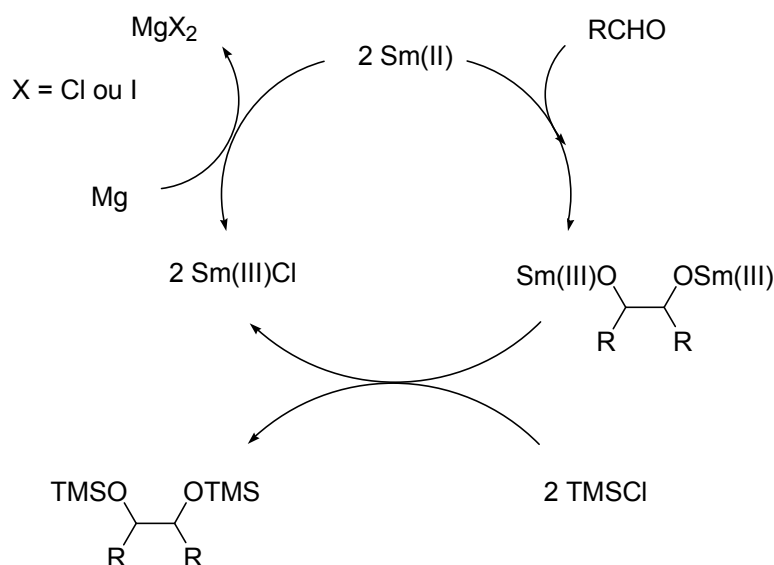
Les études ont également été faites dans d'autres solvants, comme le THF ou le benzène, mais les meilleurs résultats sont obtenus dans l'acétonitrile. Différentes proportions de samarium,

d'iodure de sodium et de chlorure de triméthylsilyle ont été testées. Les rendements varient de 0 à 72 % lorsque 3 fois plus d'iodure de sodium et de chlorure de triméthylsilyle sont utilisés. La réaction a été étendue à d'autres dérivés carbonylés sur les conditions optimisées, citées précédemment, et les résultats sont présentés dans le tableau 20.

| Entrée | Substrat       | Rendement (%) |
|--------|----------------|---------------|
| 1      | Acétophénone   | 72            |
| 2      | Cyclohexanone  | 79            |
| 3      | Cyclopentanone | 40            |
| 4      | Benzaldéhyde   | 26            |

**Tableau 20**

En 1996, la première version d'utilisation du diiodure de samarium en quantité catalytique est publiée par le groupe d'Endo,<sup>94</sup> suite à la découverte par le groupe de Fürstner l'année précédente de la régénération du complexe de titane pour la réaction de pinacolisation (schéma 48).

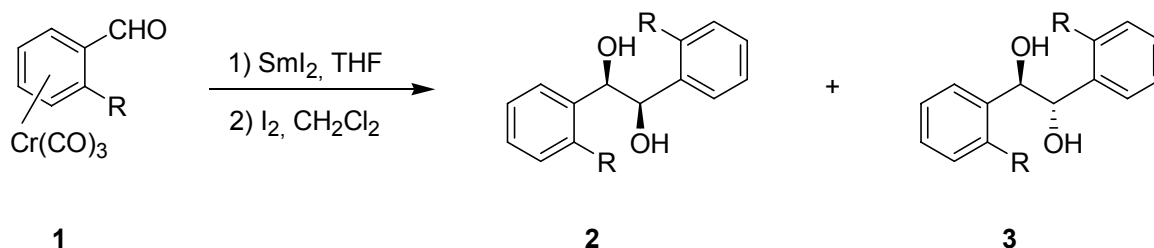


**Schéma 48**

Lorsque le pinacolate de disamarium (III) est formé, le chlorure de triméthylsilyle permet de libérer le diol sous sa forme silylée et un samarium (III). Le magnésium peut alors le réduire en samarium (II) qui pourra à nouveau réagir avec un aldéhyde. Cependant la concentration en samarium divalent doit rester supérieure à celle en dérivé carbonylé pour éviter des

réactions secondaires comme la condensation de benzoïne ou la réaction de Tishchenko (réaction de Claisen, forme l'ester correspondant).

Uemura et son groupe ont aussi employé du diiodure de samarium pour réduire des aldéhydes aromatiques en pinacols correspondant, mais cette fois sous la forme de complexes de chrome tricarbonylés (schéma 49).<sup>95-97</sup>



| Entrée | Substrat <b>1</b> | Température (° C) | Additif | Rendements (%)<br>(couplage, démétallation) | Rapport (2:3) |
|--------|-------------------|-------------------|---------|---------------------------------------------|---------------|
| 1      | R = Me            | 0                 | aucun   | 83, 91                                      | 95:5          |
| 2      | R = Me            | 0                 | HMPA    | 80, 85                                      | 20:80         |
| 3      | R = OMe           | 0                 | aucun   | 81, 91                                      | 80:20         |
| 4      | R = OMe           | 0                 | HMPA    | 81, 89                                      | 8:92          |
| 5      | R = Br            | t.a.              | aucun   | 84, 89                                      | 16:84         |
| 6      | R = Br            | 0                 | aucun   | 85, 89                                      | 34:66         |

**Tableau 21**

Le complexe de chrome avec l'*ortho*-bromobenzaldéhyde donne majoritairement le diol *anti* (tableau 21, entrées 5 et 6) alors que seul l'emploi de HMPA dans le cas des autres aldéhydes (entrées 2 et 4) permet aussi d'obtenir cette inversion. Tous les autres aldéhydes permettent d'obtenir le produit *syn*.

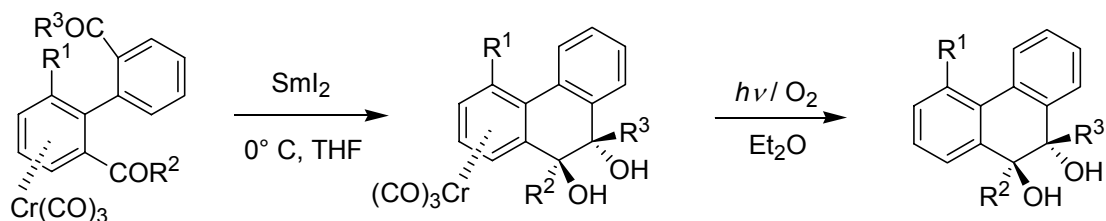


Schéma 50

La réaction a également été étudiée dans sa version intramoléculaire. De bons rendements ont été obtenus (79-85 %). La démétallation se fait cette fois par photo oxydation dans le diéthyléther avec de très bons rendements (> 96 %) (schéma 50).

Le samarium divalent peut aussi être obtenu par réaction du samarium métallique et d'iodure de diéthylaluminium, puis mis en réaction avec l'acétophenone.<sup>98</sup> Les rendements restent néanmoins modestes (maximum 61 %) et la meilleure diastéréosélectivité obtenue est dans un rapport 5,6 : 1 en faveur du diastéréoisomère *d,l*.

L'ajout d'eau ou d'alcools lors de l'utilisation du système  $\text{SmI}_2$  /  $\text{TMSCl}$  / THF accélère la réaction et permet d'augmenter le rendement dans le cas du 4-chorobenzaldéhyde.<sup>99</sup> Cependant, la diastéréosélectivité est quasiment nulle lors de la présence d'eau, quelque soit le dérivé carbonyle employé.

Le couplage au samarium divalent ayant bien été étudié, il apparaissait nécessaire d'accroître la diastéréosélectivité car jusqu'à présent celle-ci n'était pas très bonne excepté pour le système d'Uemura employant en plus un complexe de chrome. En 1999, les diastéréosélectivités proposées par le groupe de Skrydstrup deviennent acceptables.<sup>100</sup> Un agent complexant est ajouté au samarium afin d'augmenter la diastéréosélectivité.

Les résultats sont plutôt bons lorsque le couplage est réalisé sur le benzaldéhyde, une diastéréosélectivité pouvant atteindre 6,4 : 1 est observée en faveur du diastéréoisomère *erythro* (tableau 22, entrée 7) en employant 2 équivalents de tétraglyme comme agent complexant su samarium.

| Entrée | Agent Complexant | Nb éq. | Rendement (%) | <i>Erythro:Threo</i> |
|--------|------------------|--------|---------------|----------------------|
| 1      | Diglyme          | 1      | 85 %          | 3,7:1                |
| 2      | Diglyme          | 4      | 92 %          | 4,8:1                |
| 3      | Triglyme         | 1      | 85 %          | 6,0:1                |
| 4      | Triglyme         | 4      | Non déterminé | 6,4:1                |
| 5      | Tétraglyme       | 0,5    | 86 %          | 3,9:1                |
| 6      | Tétraglyme       | 1      | 83 %          | 5,9:1                |
| 7      | Tétraglyme       | 2      | 63 %          | 6,4:1                |
| 8      | Tétraglyme       | 4      | Non déterminé | 5,0:1                |

Tableau 22

Le cyclohexanecarboxaldéhyde a aussi été étudié mais malheureusement, les diastéréosélectivités obtenues sont inverses de celles voulues jusqu'à 10 : 1 en faveur du stéréoisomère *threo* lorsqu'un agent complexant est ajouté alors que sans agent, le rapport s'inverse en faveur du stéréoisomère *erythro* à 1,1 : 1.

Différents polyéthylènes glycols carbohydriques ont été employés comme agent complexant et une diastéréosélectivité jusqu'à 6,5 : 1 a été obtenue dans le cas du benzaldéhyde.

De bons résultats peuvent être obtenus en employant ce dérivé ferrocénique tétraglyme **1** (schéma 51) dans le cas de certains aldéhydes comme le cyclohexanecarboxaldéhyde (jusqu'à 13:1).<sup>101</sup>

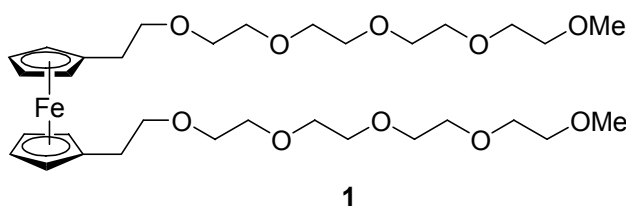


Schéma 51

D'autres études ont été menées en ajoutant des acides de Lewis au diiodure de samarium, comme du  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ,  $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ... Le produit *anti* est majoritaire par rapport au produit *syn*, jusqu'à 75/25, dans le cas des deux premiers acides de Lewis cités en présence de benzaldéhyde.<sup>102</sup>

Le groupe de Fang a réalisé son étude avec du samarium métallique en utilisant différents agents d'activation pour réaliser le couplage pinacolique.<sup>103</sup> Différents additifs ont été

employés dans un milieu  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  comme  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$  ou encore  $\text{HCl}$  2M qui a donné les meilleurs résultats, mais avec des diastéréosélectivités en faveur du composé *meso* la plupart du temps selon les aldéhydes mis en réaction. Cependant, la formation de l'alcool correspondant paraît inévitable.

Et enfin, le dernier cas d'utilisation du samarium concerne une méthode électrochimique utilisant une quantité catalytique de  $\text{SmCl}_3$ , une anode d'aluminium ou de magnésium et une cathode au nickel. Les rendements varient de 40 à 90 % selon les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques employés. Cependant  $\text{SmCl}_3$  est réduit en  $\text{Sm}$  (II) lors de la réaction.<sup>104</sup>

### I-3.2. Couplage pinacolique par des complexes de vanadium

Deux groupes ont principalement travaillé avec des complexes de vanadium. Dès 1989, le groupe de Pedersen a rapporté un système à base de vanadium (II) pour synthétiser des 1,2-diols.<sup>105</sup> Pour cela, le complexe employé se présente sous une forme dimérique (schéma 52). Il est synthétisé à partir de  $\text{VCl}_3$  anhydre dans le THF en présence de zinc. Le complexe résultant  $[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6]_2[\text{ZnCl}_6]$  a été isolé, caractérisé entre autre par diffraction des rayons X.<sup>106-108</sup>

Ce complexe permet de coupler des aldéhydes aromatiques avec de bons rendements (> 90 %) ainsi que de hautes diastéréosélectivités ( $12:1 < dl:meso < 100:1$ ).

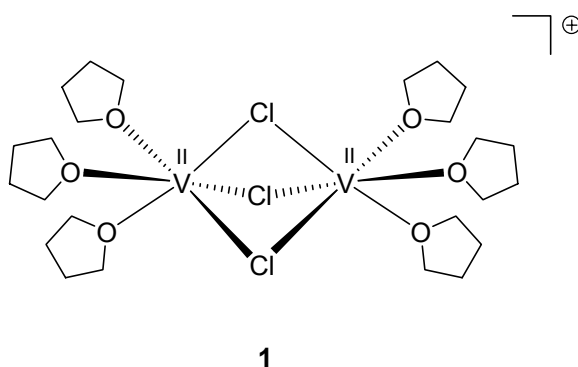


Schéma 52

Par contre les aldéhydes aliphatiques ne donnent que 13 % de conversion après 12 heures. De plus, les cétones aromatiques et dialkylées ne se couplent pas ou presque pas dans les mêmes conditions. Une observation importante a été que le 2-méthoxybenzaldéhyde réagissait beaucoup plus rapidement (< 2 h; > 90 %) que le 4-méthoxybenzaldéhyde (> 24 h; > 90 %). Cette différence serait due à la chélation qui peut se faire entre le 2-méthoxybenzaldéhyde et un des deux atomes de vanadium. Par conséquent, les auteurs ont pensé refaire les expériences sur les aldéhydes aliphatiques possédant un groupement chélatant au bon endroit.

Ils ont choisi les 3-formylpropanamides comme agent chélatant pour réaliser le couplage pinacolique (schéma 53).

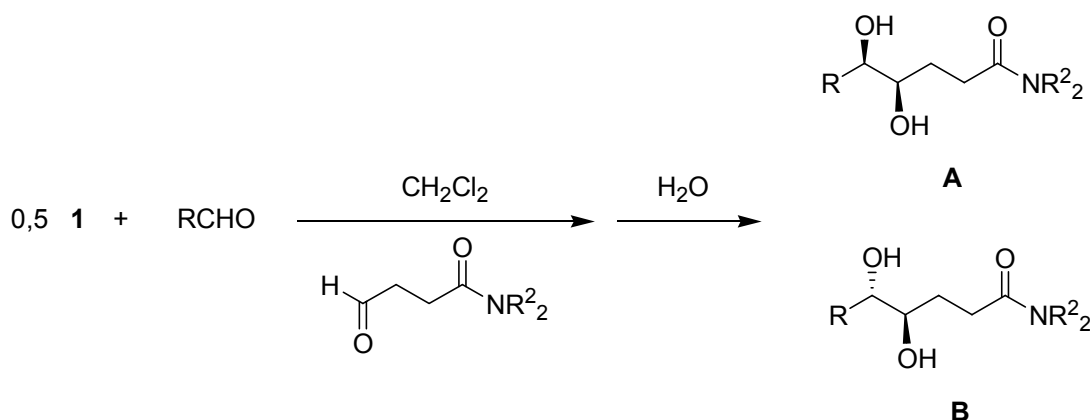


Schéma 53

L'aldéhyde chélatant, dans ce cas des 3-formylpropanamides, doit être additionné lentement à la solution contenant le complexe de vanadium et l'aldéhyde le moins réactif (ici, RCHO dans le schéma 53).

Quelques résultats sont présentés dans le tableau 23. De bonnes diastéréosélectivités peuvent être obtenues (entrée 3)

| Entrée | R                                 | R <sup>2</sup> | A : B   | Rendement (%) |
|--------|-----------------------------------|----------------|---------|---------------|
| 1      | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | Bn             | 4:1     | 67            |
| 2      | <i>i</i> -Pr                      | Bn             | 8:1     | 73            |
| 3      | <i>i</i> -Bu                      | Bn             | > 100:1 | 42            |
| 4      | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | <i>i</i> -Pr   | 7:1     | 56            |

Tableau 23

Leur investigation a continué en utilisant des arylaldéhydes, additionnés lentement à la place des 3-formylpropanamides, afin de synthétiser des 1-aryl-2-alkyl-1,2-éthanediols.<sup>109</sup>

Le couplage intermoléculaire se réalise également mieux lorsque l'aldéhyde aromatique possède des groupements électroattracteurs en position *ortho* ou *para*. Les rendements varient de 25 à 82 %, par contre les diastéréosélectivités sont quasiment toujours nulles.

Leur méthode a ensuite été étendue à la synthèse de 3-amino-1,2-diols synthétisés à partir d'un aldéhyde aliphatique et d'un amino aldéhyde, ayant le groupement azoté protégé.<sup>110</sup>

Le couplage intermoléculaire a été employé pour la synthèse d'alcools allyliques (schéma 54), en partant d'un  $\alpha,\alpha$ -disubstitué  $\alpha$ -(diphénylphosphinoyl)acétaldéhyde en réaction avec un aldéhyde.<sup>111</sup> La grande majorité des diols sont obtenus avec plus de 80 % de rendement.

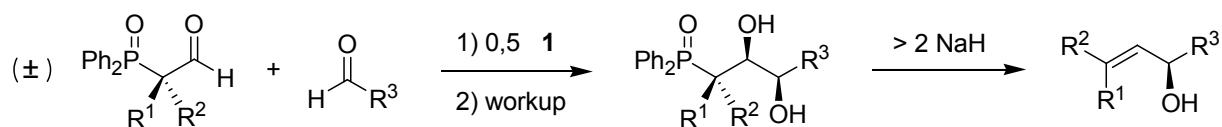


Schéma 54

Des composés de type 1,2-cyclobutanediol ont été synthétisés à partir des dialdéhydes correspondants.<sup>112</sup> Cependant, le produit majoritaire de couplage provient de la réaction intermoléculaire, le cyclobutanediol étant obtenu avec moins de 5 % de rendement. L'emploi d'un additif comme le HMPA ou le DMF permet d'augmenter la proportion de cyclobutanediol jusqu'à 82 %.

Selon la même méthode, certains 1,4-diamino-2,3-diols symétriques ont été obtenus à partir de l'aldéhyde correspondant (41 à 89 % de rendement)<sup>113</sup> ainsi que des amino-1,2-diols.<sup>114</sup>

Le second groupe à avoir utilisé des complexes de vanadium pour la réaction de pinacolisation est celui d'Hirao. En 1996, la réduction d'aldéhydes est effectuée en présence d'une quantité catalytique (3 %) de tétracarbonyl cyclopentadiényl vanadium  $\text{CpV}(\text{CO})_4$ , de zinc et de chlorure de triméthylsilyle.<sup>115</sup> Cependant, le produit formé est un 1,3-dioxalane.

La formation de 1,2-diols est obtenue deux ans plus tard par l'emploi de différents types de catalyseur à base de vanadium (schéma 55).<sup>116,117</sup>

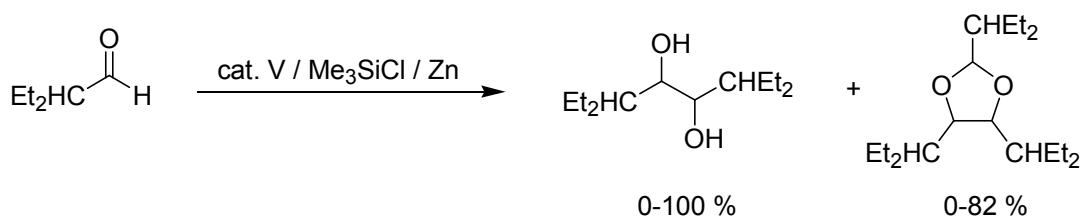


Schéma 55



| Entrée         | cat.                             | solvant | Rendement, % ( <i>dl/meso</i> ) |            |
|----------------|----------------------------------|---------|---------------------------------|------------|
|                |                                  |         | diol                            | dioxalane  |
| 1              | CpV(CO) <sub>4</sub>             | DME     | 0                               | 80 (63/37) |
| 2              | CpV(CO) <sub>4</sub>             | THF     | 78 (91/9)                       | 0          |
| 3              | Cp <sub>2</sub> VCl <sub>2</sub> | DME     | 0                               | 82 (88/12) |
| 4              | Cp <sub>2</sub> VCl <sub>2</sub> | THF     | 100 (88/12)                     | 0          |
| 5 <sup>a</sup> | CpV(CO) <sub>4</sub>             | THF     | 100 (92/8)                      | 0          |
| 6 <sup>a</sup> | Cp <sub>2</sub> VCl <sub>2</sub> | THF     | 100 (96/4)                      | 0          |
| 7 <sup>b</sup> | Cp <sub>2</sub> VCl <sub>2</sub> | THF     | 74 (70/30)                      | 0          |
| 8 <sup>c</sup> | Cp <sub>2</sub> VCl <sub>2</sub> | THF     | 0                               | 39 (89/11) |

<sup>a</sup> PhMe<sub>2</sub>SiCl au lieu de Me<sub>3</sub>SiCl, <sup>b</sup> 40° C, <sup>c</sup> -20° C

**Tableau 24**

La réaction du 2-éthylbutanal avec 3 % de CpV(CO)<sub>4</sub>, du chlorure de triméthylsilyle et de zinc dans le DME donne le dioxalane avec une faible diastéréosélectivité (tableau 24, entrée 1). Lorsque le solvant est remplacé par du THF, le pinacol est obtenu avec une bonne diastéréosélectivité (entrée 2). L'influence du solvant a également été constatée avec l'emploi de Cp<sub>2</sub>VCl<sub>2</sub> comme catalyseur (entrées 3 et 4). L'emploi de PhMe<sub>2</sub>SiCl, plus encombré, au lieu de Me<sub>3</sub>SiCl (entrées 5 et 6) permet d'augmenter la diastéréosélectivité. Une augmentation de température (entrée 7) diminue à la fois le rendement et la diastéréosélection. Par contre travailler à basse température (entrée 8), même dans le THF, favorise la formation du dioxalane au dépend du diol mais avec un faible rendement. D'autres dérivés carbonylés, aldéhydes secondaires et l'acétophénone ont été testés et donnent pour la plupart de bons rendements avec le système Cp<sub>2</sub>VCl<sub>2</sub> / Zn / Me<sub>3</sub>SiCl. Le système a été appliqué sur un dialdéhyde, mais malgré la formation à 74 % du diol correspondant, la diastéréosélectivité était de 82 % en faveur du composé *meso*.

Le changement du métal co-réducteur du catalyseur de vanadium a été étudié et les différents résultats sont présentés dans le tableau 25 en utilisant le benzaldéhyde comme substrat, dans le THF et avec du chlorure de triméthylsilyle pour régénérer le catalyseur (schéma 56).<sup>118</sup>

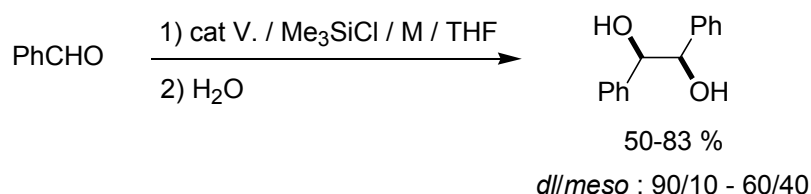


Schéma 56

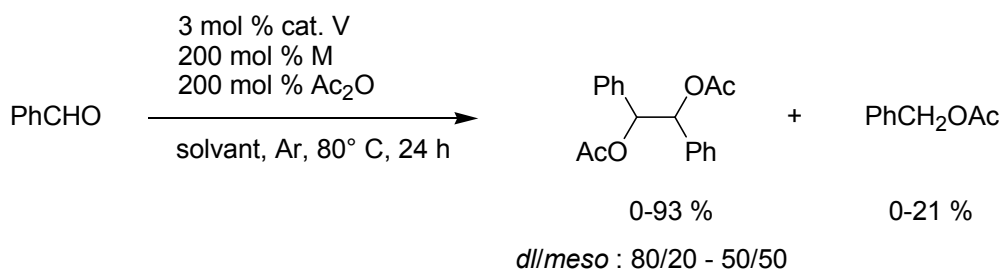
L'utilisation du magnésium comme métal co-réducteur (tableau 25, entrée 1) ne donne pas un bon rendement car 10 % de stilbène s'est formé. Le manganèse permet d'augmenter le rendement mais la diastéréosélectivité reste similaire (entrée 2). L'emploi de zinc, qui avait été utilisée dans le système de Pedersen, ne permet pas d'augmenter la diastéréosélectivité de manière suffisante (entrée 3). L'emploi d'aluminium augmente la diastéréosélectivité uniquement lorsque  $\text{VOCl}_3$  est employé à 50° C. Différents aldéhydes aromatiques ont été employés dans les conditions optimisées avec  $\text{VOCl}_3$  à 50° C dans le DME. Les rendements sont satisfaisants et les diastéréosélectivités sont pour la plupart supérieures à 90 %.

| Entrée | Cat. V                    | M  | Rendement (%) | dl/meso            |
|--------|---------------------------|----|---------------|--------------------|
| 1      | $\text{VCl}_3$            | Mg | 66            | 62/38              |
| 2      | $\text{VCl}_3$            | Mn | 83            | 68/32              |
| 3      | $\text{VCl}_3$            | Zn | 76            | 79/21              |
| 4      | $\text{VCl}_3$            | Al | 56            | 84/16              |
| 5      | $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ | Al | 50            | 60/40              |
| 6      | $\text{VOCl}_3$           | Al | 70            | 90/10 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> 50° C

Tableau 25

Le groupe a également examiné la façon dont pouvait être régénéré le catalyseur. L'acylation du pinacolate de titane était un des moyens possibles (schéma 57).<sup>40</sup>

**Schéma 57**

Différents paramètres ont été étudiés comme le changement de complexe de vanadium, le métal co-réducteur et le solvant. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 26. Le benzaldéhyde mis en réaction avec 3 mol % de  $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$  et de zinc à  $80^\circ \text{C}$  dans le DME pendant 24 heures produit le pinacol diacétylé à 83 % et l'alcool de réduction à 5 % (entrée 1). Le changement de solvant, ainsi que le changement du métal co-réducteur, n'améliore ni le rendement ni la diastéréosélectivité (entrée 2 à 6). Par contre, la nature du catalyseur augmente à la fois le rendement et la diastéréosélectivité dans le cas de  $\text{VCl}_3$  (entrée 8) et de  $\text{VOCl}_3$  (entrée 10)

| Entrée | Cat. V                    | M  | Solvant                               | Rendement en diol (%) | <i>dl/meso</i> | Rendement en alcool (%) |
|--------|---------------------------|----|---------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|
| 1      | $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ | Zn | DME                                   | 83                    | 64/36          | 5                       |
| 2      | $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ | Zn | THF <sup>a</sup>                      | 80                    | 55/45          | 18                      |
| 3      | $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ | Zn | Toluène                               | 41                    | 66/34          | 21                      |
| 4      | $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ | Zn | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>b</sup> | 80                    | 60/40          | 13                      |
| 5      | $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ | Al | DME                                   | Aucune réaction       |                |                         |
| 6      | $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ | Mn | DME                                   | 79                    | 50/50          | 11                      |
| 7      | $\text{VCl}_2$            | Zn | DME                                   | 77                    | 54/46          | 3                       |
| 8      | $\text{VCl}_3$            | Zn | DME                                   | 93                    | 66/34          | 7                       |
| 9      | $\text{VOSO}_4$           | Zn | DME                                   | 82                    | 67/33          | 0                       |
| 10     | $\text{VOCl}_3$           | Zn | DME                                   | 85                    | 80/20          | 6                       |

<sup>a</sup> au reflux, <sup>b</sup> à  $40^\circ \text{C}$

**Tableau 26**

## I-3.3. Couplage pinacolique par d'autres complexes métalliques

a) complexes à base de Niobium

Le système  $\text{NbCl}_3(\text{DME})$  dans le THF peut réduire l'aldéhyde de départ en pinacol correspondant sous certaines conditions (schéma 58).<sup>119</sup> Ainsi lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, le benzaldéhyde produit, après réaction avec le catalyseur, le stilbène et l'acétal avec un rendement global de 86 %.

Lorsque la température est baissée à  $-10^\circ \text{C}$ , l'hydrobenzoïne *dl* est obtenue avec un rendement de 97 % et une petite quantité d'acétal est détectée.

L'emploi d'aldéhydes aliphatiques à température ambiante ne produit pas d'alcène, mais majoritairement l'acétal (environ 50 %) et le diol (de 20 à 30 %) avec une bonne diastéréosélectivité d'environ 90/10 en faveur du diastéréoisomère *dl*.<sup>120</sup> Le solvant n'a pas d'effet sur le rendement en pinacol, par contre la stéréosélectivité peut varier et le THF est le meilleur de tous ceux employés (diméthoxyéthane, toluène, dichlorométhane). Deux dialdéhydes ont été testés pour former des pinacols cycliques mais avec des rendements inférieurs à 48 % et des diastéréosélectivités nulles ou quasiment nulles.

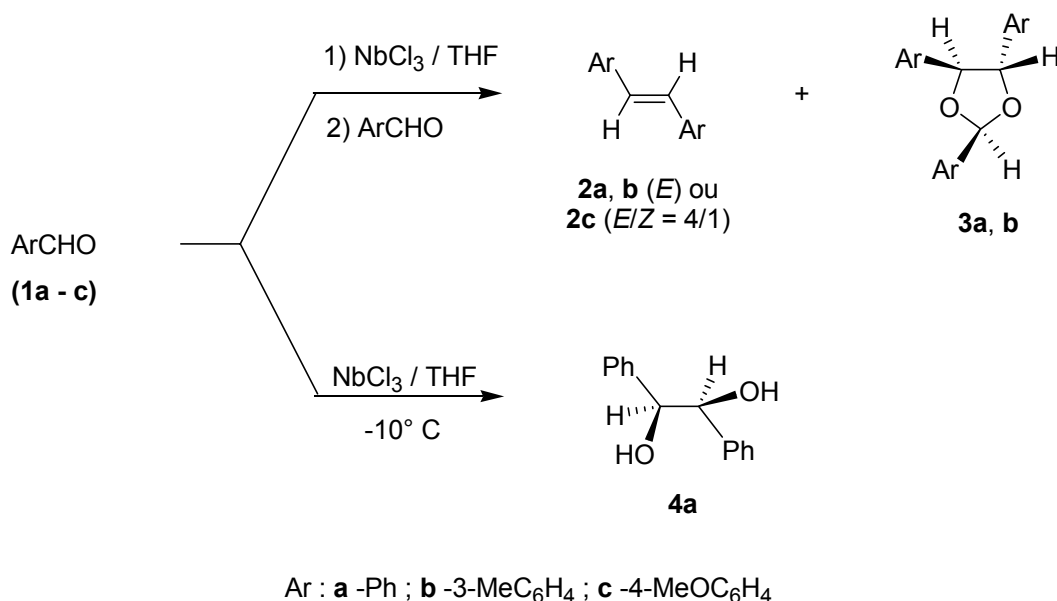


Schéma 58

b) complexes à base de Zirconium

Un exemple à base d'un complexe de zirconium a été publié pour la première fois en 1993 pour former des diols non symétriques.<sup>121</sup> Le complexe anionique ( $\eta^2$ -aldéhyde)zirconocène

est formé par réaction du triméthylstanane de lithium avec un aldéhyde, un zirconocène et une base (schéma 59). L'ajout d'un autre dérivé carbonyle permet de réaliser le couplage pinacolique non symétrique avec des rendements compris entre 57 et 81 %. La diastéréosélectivité est toujours en faveur du composé *threo* et augmente avec l'encombrement des groupements R.

Le dérivé carbonyle servant d'électrophile doit être aromatique sinon la réaction n'a pas lieu. Cette observation impliquerait la réduction de l'électrophile *via* un radical anion cétyl dans l'étape déterminante de la réaction.

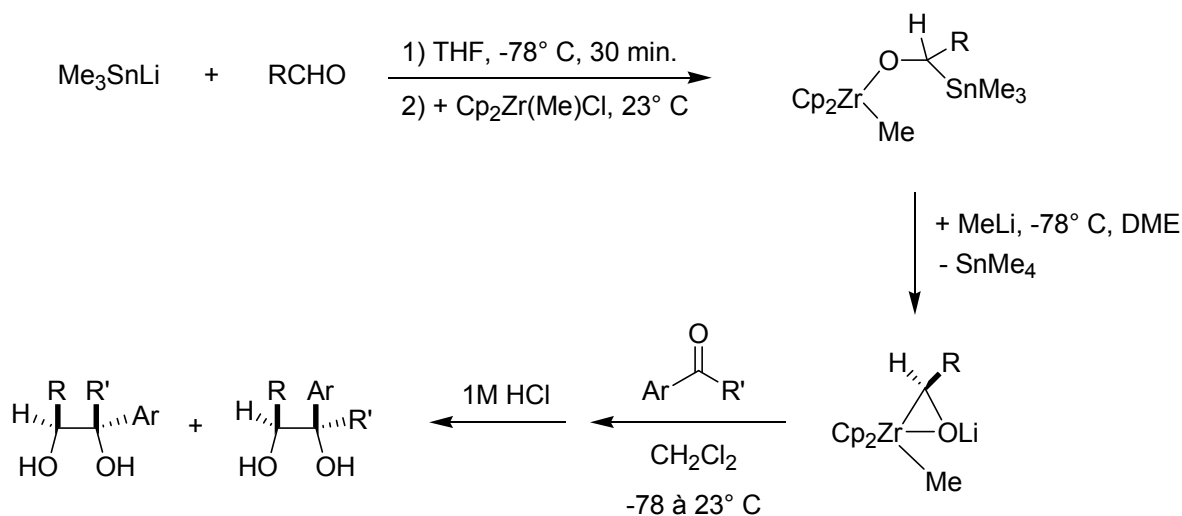


Schéma 59

Une autre réaction impliquant un zirconocène III a été proposée en 1997 par Barden et Schwartz.<sup>122</sup> Le complexe binucléaire  $(Cp_2ZrCl)_2$  réagit avec aldéhydes aliphatiques comme le 2,3-O-isopropylidène-D-glycétaldéhyde (schéma 60).

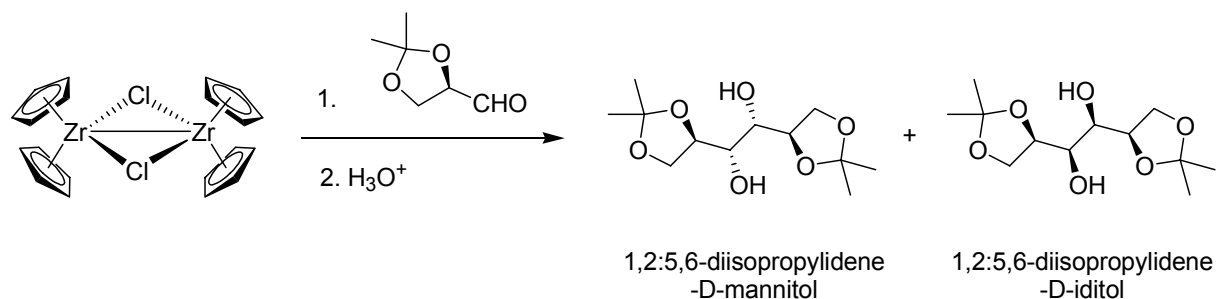


Schéma 60

La réduction du zirconocène est réalisée par un amalgame de mercure, la réaction est réalisée à température ambiante et produit en quantité égale les dérivés du mannitol et de l'iditol. Si la réaction est initiée à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis laissée remonter à  $0^{\circ}\text{C}$ , le dérivé du mannitol devient majoritaire ( $> 7:1$ )

#### c) complexes à base de dérivés de l'étain

La formation de diols dérivant de dioxalanes stanniques a été proposée dès 1978.<sup>123</sup> Différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques ont été étudiés. Les rendements en diols varient de 15 à 72 % et le diastéréoisomère *dl* est obtenu majoritairement (66-96 %). Par contre les cétones ne réagissent pas.

Différents dialdéhydes et cétoaldéhydes ont été testés pour réaliser le couplage intramoléculaire à partir de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .<sup>124</sup> La réaction procède par des radicaux et la formation d'un 1,3,2-Dioxastannolane, qui est isolable. Les rendements en diols symétriques et non symétriques sont variables (46 à 88 %) et les diastéréosélectivités ne sont pas homogènes selon les substrats employés. D'une manière générale, le produit de stéréochimie *cis* est majoritaire.

#### d) complexes à base de zinc

Le couplage pinacolique peut être réalisé à partir de zinc métallique et de chlorure de triméthylsilyle dans le dioxane par ultrasons.<sup>125</sup> Des rendements jusqu'à 85 % selon le dérivé carbonyle utilisé sont obtenus.

La réduction d'aldéhydes aromatiques avec un système  $\text{Zn}/\text{ZnCl}_2$  permet de former les diols correspondants mais également l'alcool issu de la réduction.<sup>126</sup> Les excès diastéréoisomériques varient de 0 à 60 % en faveur du composé *meso*.

L'emploi de zinc métallique dans une solution à 10 % d'hydroxyde de sodium est également possible sans la présence d'un solvant organique pour réduire des dérivés carbonyles.<sup>127</sup> quelques traces d'alcools issu de la réduction sont observées mais le produit de couplage est majoritaire ( $> 67\%$ ). Cependant, les diastéréosélectivités ne sont pas bonnes.

#### e) complexes à base de cérium

Le couplage par le cérium basse valence a également été décrit au début des années 80 par le groupe d'Imamoto (schéma 61).<sup>128</sup> Celui-ci est synthétisé par différentes méthodes sous Argon dans le THF en faisant réagir le cérium métallique avec de l'iode, ou avec du 1,2-diiodoéthane, ou de l'iodobenzène ou encore avec du tétrachlorure de titane. La dernière possibilité est de réduire l'iodure de cérium (III) avec du potassium. Ils ont testé ces différentes méthodes sur l'acétophénone (tableau 27).

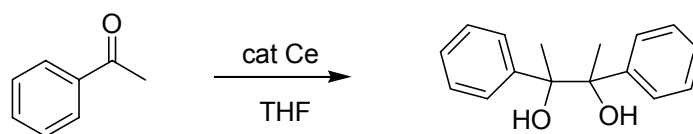


Schéma 61

Les rendements sont bons à excellents. Le système Ce / I<sub>2</sub> a été étendu à d'autres dérivés carbonylés qui produisent également de bonnes réactivités.

| Entrée | Réactifs                                | Conditions              | Rendement (%) |
|--------|-----------------------------------------|-------------------------|---------------|
| 1      | Ce / I <sub>2</sub>                     | 0° C (2 h), t.a. (12 h) | 88            |
| 2      | Ce / ICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I | t.a. (15 h)             | 79            |
| 3      | CeI <sub>3</sub> / K                    | 0° C (4 h)              | 96            |
| 4      | Ce / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I    | 0° C (4 h)              | 95            |
| 5      | Ce / TiCl <sub>4</sub>                  | 0° C (4 h)              | 68            |
| 6      | Ce                                      | t.a. (15 h)             | 0             |
| 7      | CeI <sub>3</sub>                        | t.a. (15 h)             | traces        |

Tableau 27

Le triisopropanolate de cérium Ce(OiPr)<sub>3</sub> utilisé comme catalyseur dans la réaction de pinacolisation a été décrit en 2000.<sup>129</sup> Le diéthylzinc est utilisé comme agent réducteur du cérium, cependant, le groupement éthyle n'est pas additionné à l'aldéhyde. Le chlorure triméthylsilyle est utilisé pour régénérer le catalyseur de cérium au cours de la réaction (schéma 62).

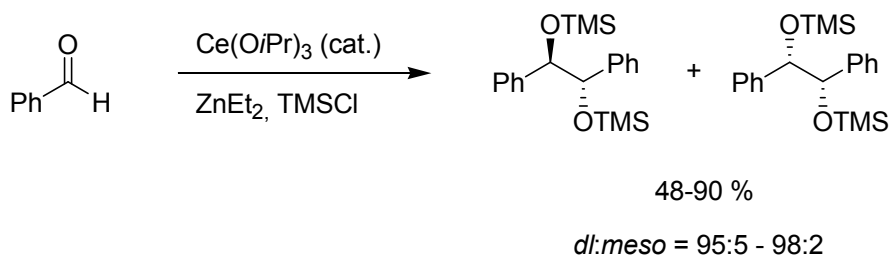


Schéma 62

| Entrée | Taux catalytique (%) | Temps (h)       | Température (° C) | Rendement (%) | dl:meso |
|--------|----------------------|-----------------|-------------------|---------------|---------|
| 1      | 100                  | 15              | 25                | 90            | 98:2    |
| 2      | 10                   | 12              | 25                | 73            | 96:4    |
| 3      | 5                    | 12              | 25                | 70            | 95:5    |
| 4      | 5                    | 12              | -15               | 48            | 98:2    |
| 5      | 3                    | 15 <sup>a</sup> | 25                | 84            | 97:3    |
| 6      | 0                    | 15              | 25                | 0             | -       |

<sup>a</sup> addition du benzaldéhyde sur 10 h**Tableau 28**

La réaction est mise au point sur le benzaldéhyde en variant le taux catalytique (tableau 28). Les rendements sont pour la plupart bons et d'excellentes diastéréosélectivités sont observées. Les aldéhydes aromatiques donnent des résultats similaires au benzaldéhyde, mais les aldéhydes aliphatiques montrent une réactivité moindre (54-71 %) mais des diastéréosélectivités identiques aux précédentes constatées.

Trois autres métaux co-réducteurs ont été testés (Mn, Zn et Mg), les rendements sont supérieurs à 90 % mais les diastéréosélectivités chutent notamment dans le cas du Mg puisque l'excès est de 6 %.<sup>130</sup> Le manganèse, malgré une diastéréosélectivité moins importante (60 %) que le diéthylzinc a été employé pour la variation du ligand sur le cérium. Celle-ci n'affecte pas la réactivité mais la diastéréosélectivité est moindre lorsqu'un chlorure est présent plutôt qu'un alkoxy. L'emploi de groupements *tertio*-butanolates, plus encombrés, augmente la diastéréosélectivité jusqu'à 70 %.

#### f) complexes à base de chrome

Le chrome divalent, généré par réduction du trichlorure de chrome (III) avec un agent réducteur, réduit les dérivés carbonylés en pinacols avec de bons rendements lorsque le manganèse réduit le chrome trivalent.<sup>131</sup> Cependant les diastéréosélectivités restent modestes sauf lorsque le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane est mis en réaction pour régénérer le complexe. D'autres sources de chrome peuvent être employées comme le chromocène Cp<sub>2</sub>Cr mais les diastéréosélectivités sont quasiment nulles.

Le CrCl<sub>2</sub> mis en réaction avec un ligand de type salen peut réduire un aldéhyde et former le pinacol avec un rendement pouvant aller jusqu'à 65 % dans les cas du benzaldéhyde mais une énantiosélectivité nulle.<sup>132</sup> La formation de diols non symétriques a également été accomplie à partir de CrCl<sub>2</sub> mis en réaction avec un aldéhyde et une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée.<sup>133</sup> Les rendements sont bons à 0° C (64-99 %) mais plus faibles à 75° C (42-82 %). Par contre à 0° C



la diastéréosélectivité est en faveur du produit de configuration *anti* alors qu'à 75° C, le produit *syn* est majoritaire.

#### g) complexes à base d'indium

InCl<sub>3</sub> peut coupler les aldéhydes aromatiques en présence de Mg pour être réduit, mais avec des réactivités et diastéréosélectivités modestes (respectivement < 69 % et < 70 %).<sup>134</sup> Cependant le taux catalytique peut descendre jusqu'à 0,5 mol % pour un temps de réaction de 2 heures. Les cétones aromatiques sont également réactives mais avec des temps de réaction plus importants (18 heures, 60 % de rendement pour l'acétophénone).

L'indium métallique en milieu aqueux sous ultrason couple les aldéhydes aromatiques (50-83 % de rendement) et donne de correctes diastéréosélectivité (jusqu'à 69 %).<sup>135</sup>

#### h) complexes à base de fer

FeCl<sub>3</sub> ou Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(SPh)<sub>4</sub> peuvent coupler les aldéhydes et cétones aromatiques en présence de *n*-butyllithium.<sup>136</sup> Cependant, deux autres alcools sont formés en plus du pinacol. Le premier est la simple réduction du dérivé carbonyle et le second résulte de l'addition d'un groupement butyle sur le carbone électrophile. Les rendements en diols sont inhomogènes variant de 0 à 93 % selon les conditions. La simple réduction de l'alcool peut aller jusqu'à 55 % et celle possédant un groupement butyle peut atteindre 38 %. De plus, les cétones sont récupérées partiellement en fin de réaction.

Fe(CO)<sub>5</sub> et Fe<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> dans la pyridine réduisent les aldéhydes aromatiques à la fois en pinacol (jusqu'à 96 %) et en alcool (jusqu'à 19%).<sup>137</sup>

#### i) couplage avec d'autres métaux

Un amalgame d'aluminium peut réduire les cétones aliphatiques en pinacol avec des rendements voisins de 50%.<sup>138</sup> Une autre méthode a été proposée à base d'un mélange aluminium-hydroxyde de sodium.<sup>139,140</sup> La réaction se déroule à l'air dans le méthanol et en maximum 10 minutes, le dérivé carbonyle aromatique est réduit en pinacol. Les rendements sont supérieurs à 87 % mais les diastéréosélectivités sont quasiment nulles.

Le manganèse en milieu aqueux peut aussi être employé.<sup>141,142</sup> En présence d'acide acétique, les aldéhydes aromatiques sont transformés en pinacol avec de bons rendements (62-100 %) mais avec de faibles diastéréosélectivités.

Un halogénure de manganèse (MnCl<sub>2</sub>, MnBr<sub>2</sub>, MnI<sub>2</sub>) activé par du lithium en présence de naphtalène, servant de porteur d'électron, peut coupler des dérivés carbonyles aromatiques.<sup>143</sup> Dans le cas du benzaldéhyde, l'hydrobenzoïne est isolée avec de bons rendements (80-89 %) et une sélectivité presque nulle.

Différents lanthanides servent à réaliser le couplage pinacolique.

L'emploi d'ytterbium dans le THF en présence d'HMPA réduit les dérivés carbonylés en pinacol avec de bons rendements.<sup>144</sup> Par contre sous certaines conditions, l'utilisation d'ytterbium ou de samarium métallique toujours dans le THF en présence d'HMPA réduit les cétones aromatiques majoritairement en alcool mais aussi en pinacol.<sup>145</sup>

Une plus grande variété de lanthanides peut être employée sur les cétones aromatiques.<sup>146</sup> La réaction peut être mise en œuvre avec du chlorure de triméthylsilyle, sous ultrason en présence de 1,2 équivalent de lanthanide dans le THF à 65° C. De bons rendements en diols et de correctes diastéréosélectivités sont obtenus sauf dans les cas de Lu (tableau 29).

| Ln | Rendement (%) | <i>dl/meso</i> | Ln | Rendement (%) | <i>dl/meso</i> |
|----|---------------|----------------|----|---------------|----------------|
| Ce | 84            | 74/26          | Dy | 87            | 75/25          |
| Pr | 78            | 74/26          | Tm | 85            | 70/30          |
| Nd | 77            | 76/24          | Yb | 80            | 89/11          |
| Gd | 85            | 74/26          | Lu | 47            | 63/37          |

**Tableau 29**

Un disilane en présence d'ions fluorures comme le TBAF ou CsF produit aussi en présence d'un aldéhyde aromatique le pinacol correspondant avec des rendements supérieurs à 73 % dans le cas du benzaldéhyde.<sup>147</sup> La liaison silicium silicium est cassée par l'ion fluorure et génère un anion silylé ou un fluorure triorganosilyle.

#### I-4. Les différentes études mécanistiques

Les mécanismes typiques de cette réaction sont présentés ci-dessous (schéma 63).<sup>148</sup>

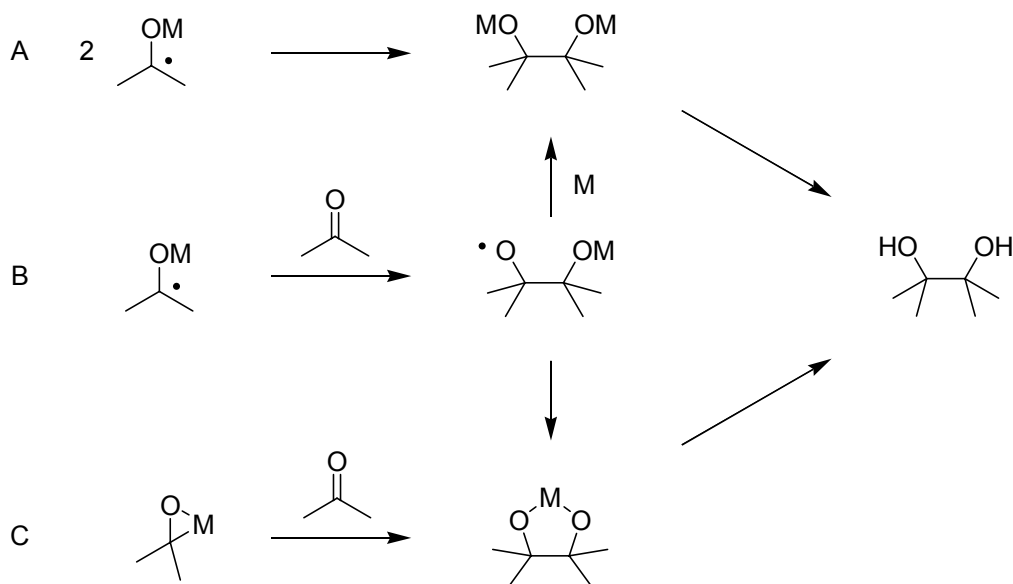


Schéma 63

Dans la première étape de réduction, le radical cétyl est formé, il peut se dimériser (voie A) ou s'additionner à un second dérivé carbonyle (voie B) formant une liaison carbone-carbone. Dans la voie B, une seconde réduction monoélectronique doit suivre. Pour les réactions de couplage pinacolique induites par un métal de transition tel que le titane, l'insertion du groupement carbonyle dans la liaison métal-carbone de l'oxamétallacyclopropane formé préalablement a été proposée (voie C)<sup>149</sup>.

Regardons maintenant plus en détail, les différentes études mécanistiques qui ont été proposées pour cette réaction. La toute première a été réalisée en 1975 par Seebach<sup>150</sup> en électrochimie. Dans le cas de l'acétophénone, le pinacol est formé dans la solution à partir du radical cétyl qui échappe à l'électrode. Selon les auteurs, la proportion de *d,l* par rapport au composé *meso* ne dépend pas de l'électrode.

Le groupe de Skrydstrup a lui aussi étudié le mécanisme de pinacolisation en réalisant des études cinétiques ainsi que des mesures de potentiel redox par voltamétrie cyclique.<sup>151</sup> Selon eux, une espèce commune Ti (III), obtenue par réduction métallique de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , est impliquée dans l'étape de transfert électronique sur le benzaldéhyde (schéma 64). Une espèce commune dans l'étape de dimérisation du couplage pinacolique a également été mise en évidence. Les complexes trinucéaires précédemment proposés ne sont impliqués dans aucune de ces deux étapes. Cependant, les études cinétiques ont été réalisées par spectroscopie UV-

visible et sont donc mises en pratique en conditions très diluée et donc ne correspondent pas à la réalité de la réaction. Le couplage pinacolique serait composé de deux étapes distinctes (schéma 62) impliquant un transfert électronique initial au groupe carbonyle suivi par une dimérisation du radical.

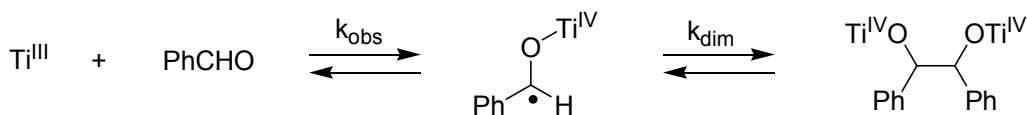


Schéma 64

Les diastéréosélectivités observées avec trois espèces de Ti (III) sont à peu près similaires à 97 :3 ce qui correspond à celle obtenue par Schwartz. Les auteurs indiquent que par conséquence, la présence ou l'absence d'un halogénure de métal n'a pas d'effet apparent sur la diastéréosélectivité du diol et que l'espèce trinucéaire n'intervient pas. Les auteurs mentionnent que des travaux sont en cours pour déterminer quelle est la réelle espèce réductrice dans cette réaction.

Les titanocènes ont plusieurs fois été utilisés pour réaliser des études mécanistiques sur la réaction de pinacolisation. Pour comprendre ce qui se passe, faisons quelques rappels sur l'espèce de titane (III) qui interviendrait dans la réaction. Le chlorure de titanocène (III) "Cp<sub>2</sub>TiCl" peut être obtenu sous forme dimérique **1** (schéma 65) par réaction de TiCl<sub>3</sub> avec deux équivalents d'anions cyclopentadiényles.<sup>152-154</sup> Il peut également être généré *in situ* par réduction du dichlorure de titanocène (Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>) commercial avec des agents réducteurs comme des métaux (Be, Mn, Zn) ou des réactifs de Grignard.<sup>155</sup> Dans ce cas, le complexe trinucéaire de formule générale **2** est formé par les deux atomes de titane qui sont séparés par le sel métallique MCl<sub>2</sub> généré.<sup>156,157</sup> Plusieurs de ces complexes ont été isolés et caractérisés par diffraction de rayons X.

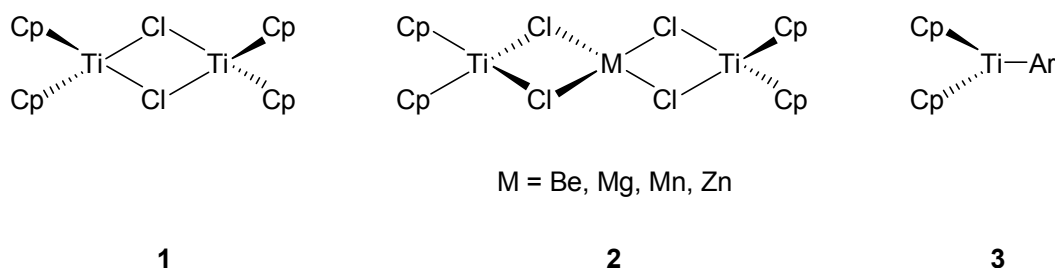


Schéma 65

Dans le cas du zinc, on peut passer de l'espèce trinucéaire à l'espèce dinucléaire par élimination de  $\text{ZnCl}_2$  dans certains solvants donneurs. (schéma 66)<sup>158</sup>

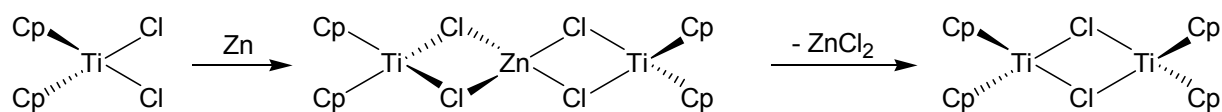


Schéma 66

Cependant la présence de l'ion métallique peut jouer sur la réactivité de cette espèce de titane (III). En effet, le groupe d'Inanaga a montré que la diastéréosélectivité du couplage pinacolique du benzaldéhyde dépendait fortement de l'agent employé pour réduire le titanocène<sup>57</sup> et d'autres groupes ont constaté la même observation.<sup>60,61,76</sup> Teuben a également montré que l'on pouvait synthétiser une espèce monomérique **3** dérivant d'un titanocène,<sup>159,160</sup> le titane ayant une liaison  $\sigma$  avec l'aromatique, et cette espèce peut être utilisée en réaction de pinacolisation, comme nous l'avons déjà vu précédemment. Ce complexe est préparé à partir chlorure de titanocène (III) " $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ " par réaction avec un réactif de Grignard  $\text{RMgX}$ . (schéma 67)

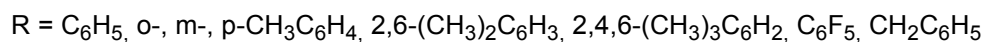
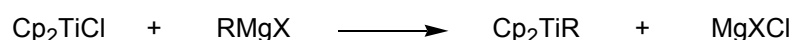


Schéma 67

En 2001, le groupe de Nicholas, qui fut le premier à avoir publié un système énantiosélectif à base d'un titanocène chiral, s'est intéressé à l'aspect mécanistique de la réaction de pinacolisation.<sup>66</sup> Il a étudié le système employant du  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  comme catalyseur et voulait montrer quelle était l'espèce de titane (III) qui était responsable du couplage d'aldéhydes aromatiques. Ce groupe a préparé les complexes bi- et trimétalliques dérivant des réductions avec le Mn selon les méthodes de la littérature.<sup>60,161</sup> Les complexes employés en quantité stœchiométrique ont été mis en réaction avec le benzaldéhyde en présence de chlorure de triméthylsilyle.

Dans le cas du système trimétallique possédant le Mn, après 2 heures de réaction, le pinacol silylé est obtenu dans un rapport *dl/meso* égal à 1/1. Puis après 24 heures, en laissant agiter le milieu réactionnel, l'acétal correspondant est obtenu dans un rapport 31/1 sans pinacol restant (schéma 68).

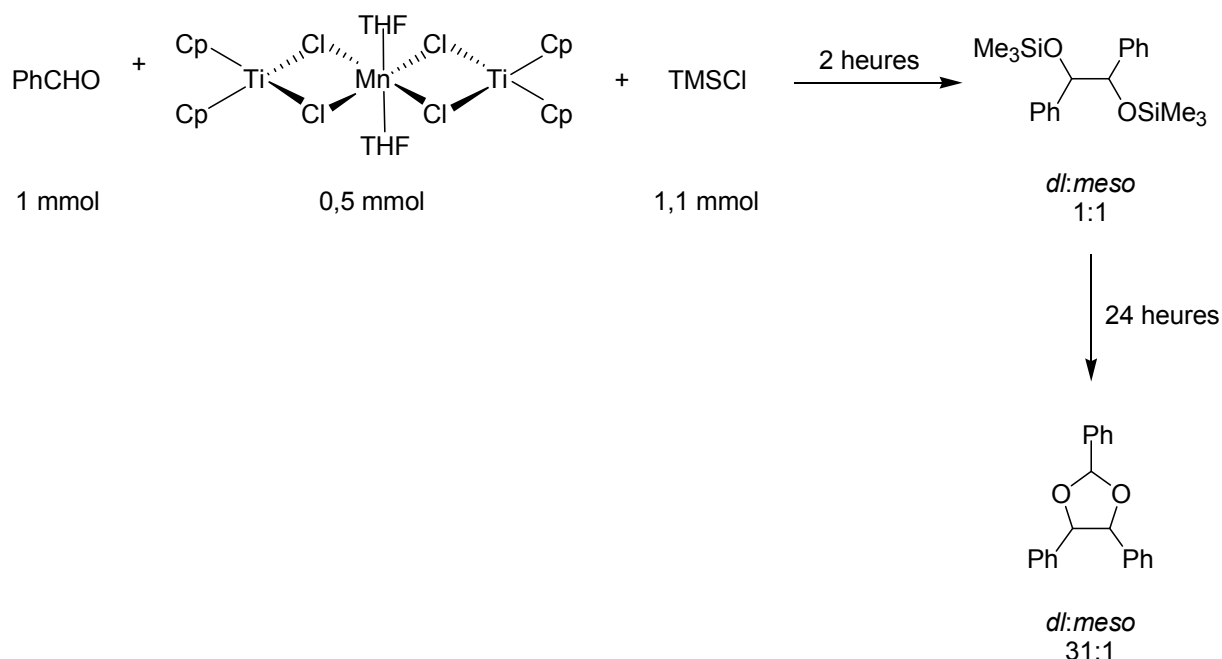


Schéma 68

Lorsque la réaction est réalisée avec le bimétallique, après 24 heures, le pinacol silyl éther est obtenu, ainsi qu'un peu d'aldéhyde de départ, dans un rapport *dl/meso* égal à 29/1. Après 4 jours, quelques traces d'acétals sont observées mais le pinacol est resté (schéma 69).

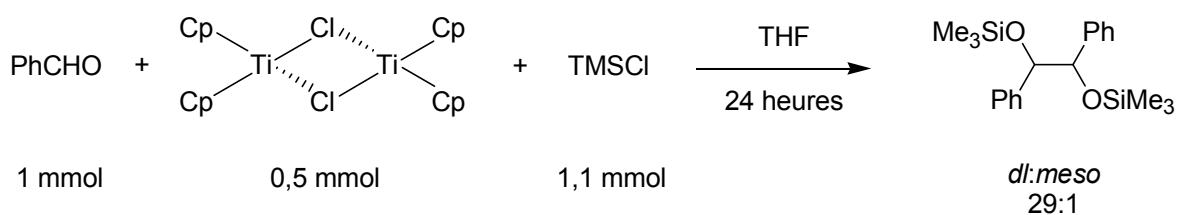


Schéma 69

Les expériences ont ainsi été réalisées en employant une quantité stœchiométrique de complexe bimétallique et les résultats sont similaires à ceux obtenus dans le système catalytique employant  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 / \text{M} / \text{Me}_3\text{SiCl}$  ( $\text{M} = \text{Mg}, \text{Zn}, \text{Mn}$ ). Dans les deux cas, le pinacol silylé était le produit exclusivement formé avec une haute diastéréosélectivité.

Les auteurs concluent donc que l'espèce trimétallique n'est pas l'espèce active, même si elle se forme dans les réactions catalytiques de pinacolisation employant  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 / \text{M} / \text{Me}_3\text{SiCl}$ . Par contre, étant donné que l'espèce bimétallique donne les mêmes résultats lorsque le complexe est employé en quantité stœchiométrique et catalytique, cela implique que le même

intermédiaire intervient dans les deux cas. Une différence de diastéréosélectivité a néanmoins été constatée : 13 :1 contre 29 :1 dans le système catalytique. Cette différence pourrait être due à l'espèce trimétallique dans les réactions catalytiques.

Quant aux effets des différents métaux réducteurs utilisés (Zn, Mn, Mg) ou des additifs ( $\text{MgX}_2$ ) influant sur la diastéréosélectivité constatée par d'autres groupes, les auteurs pensent que cela est dû à la petite contribution de l'espèce trimétallique.

Par conséquent, ils pensent que seules les deux espèces pouvant intervenir dans la formation de la liaison carbone carbone sont les complexes mono- et bimétalliques et les hautes diastéréosélectivités obtenues peuvent être expliquées par le schéma ci-dessous. La réduction par du Mn du  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  produit le complexe non réactif trimétallique et le bimétallique qui peut être en équilibre avec son monomère,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .<sup>161</sup>

Bien que les complexes mono- et bimétalliques peuvent réagir avec l'aldéhyde, la formation de la liaison carbone carbone et la stéréo détermination est meilleure dans l'état de transition bimétallique plutôt que dans le cas du monomère (schéma 70). L'approche *anti* la moins encombrée dans A produirait le pinacolate *meso* tandis que la conformation la plus favorable de B produirait le *dl*. Le groupe conclut que la haute diastéréosélectivité observée dans les réactions stœchiométriques avec le bimétallique et les réactions catalytiques avec  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  pourrait résulter d'un état de transition B plus favorable qui minimise les répulsions stériques entre les groupements R.

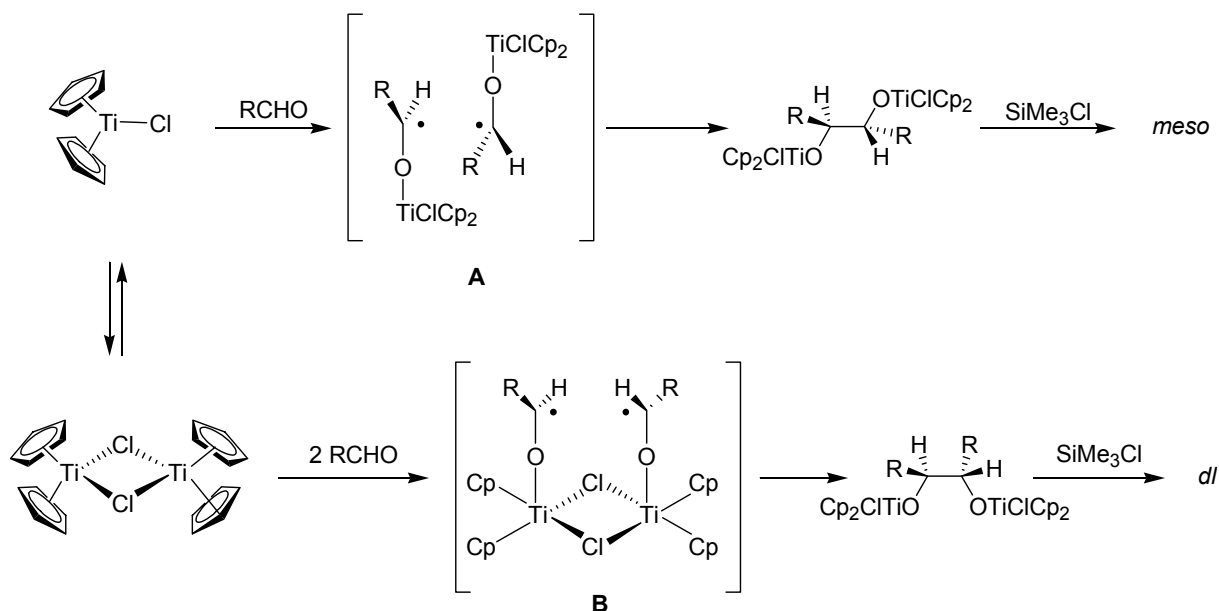


Schéma 70

En 1995, une étude a montré que l'on pouvait isoler le complexe cétyl samarium intermédiaire **2** dans la réaction de pinacolisation (schéma 69).<sup>162</sup> En effet, la réaction de l'alkoxy samarium (II)  $\text{Sm}(\text{OAr})_2(\text{THF})_3$  (**1**,  $\text{Ar} = 2,6\text{-}t\text{Bu}_2\text{-4-MeC}_6\text{H}_2$ ) avec la fluorénone

permet d'isoler et de caractériser le complexe métal cétyl  $\text{Sm}(\text{biphenyl-2,2'-diyl cétyl})-(\text{OAr})_2(\text{THF})_2$  **2** (schéma 71).

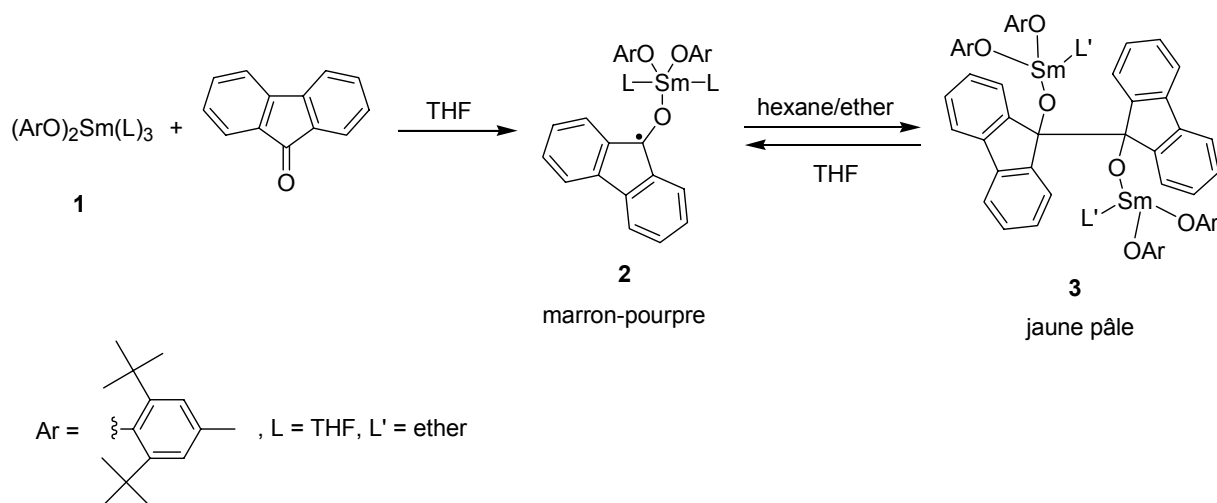


Schéma 71

Le cétyl **2** se couple réversiblement en pinolate de samarium (III) **3** caractérisable. Le composé **2** de couleur marron pourpre est formé immédiatement par addition d'un équivalent de fluorénone sur le complexe de samarium divalent **1**. Un produit cristallin, toujours de la même couleur, est isolé par élimination du solvant après agitation à température ambiante pendant 4 heures, puis est recristallisé avec un mélange THF/benzène. Le cristal a été analysé par diffraction de rayons X et suggère que le samarium est dans un état trivalent. La longueur de liaison C-O dans l'unité fluorenone est plus longue qu'une double liaison C=O mais plus courte qu'une simple liaison C-O. Toutes les données cristallographiques suggèrent que **2** est un complexe  $\text{Sm(III)}$ -cétyl plutôt qu'une espèce  $\text{Sm(II)}$  coordonnée à une cétone neutre. L'étude a également montré que le radical était centré sur l'atome de carbone. En dissolvant **2** dans de l'hexane, puis en ajoutant un peu d'éther et en laissant cette solution plusieurs jours, ils ont pu isoler un précipité jaune pâle correspondant à **3**. L'analyse par diffraction de rayons X de **3** a montré qu'il s'agissait d'un complexe binucléaire samarium pinolate formé par dimérisation du cétyl **2** ; la liaison entre les deux atomes de carbone couplés peut facilement être cassée pour régénérer **2** par addition d'un solvant fortement coordinant comme le THF.

Les hypothèses mécanistiques sont controversées. Nous ne savons pas très bien, notamment avec les complexes de titane, si la réaction passe par une espèce de titane (III) mono-, di ou trinucéaire. Cependant, la formation d'un  $\alpha$ -oxo radical anion semble être acquise par tout le monde.



## I-5. Les différentes méthodes de couplage d'imines en diamines

Outre les dérivés carbonylés, la réaction de couplage réducteur peut s'étendre aux imines puisqu'elles possèdent une double liaison carbone azote qui peut aussi être réduite et former après couplage une diamine. Un des tout premiers systèmes a aussi été rapporté par Bachmann en 1931, comme pour le couplage des dérivés carbonylés, toujours à l'aide du couple  $\text{Mg} / \text{MgI}_2$ .<sup>163</sup>

Les diamines vicinales, tout comme les diols, présentent de nombreuses applications. Elles sont largement utilisées en chimie médicinale pour leurs propriétés biologiques. Elles sont également présentes dans de nombreux produits naturels. Elles présentent des applications en chimie, notamment pour la résolution de mélanges racémiques, l'emploi en tant que ligands chiraux en catalyse.<sup>164</sup>

Les 1,2-diamines peuvent être synthétisées par différentes méthodes (schéma 72).<sup>164</sup>

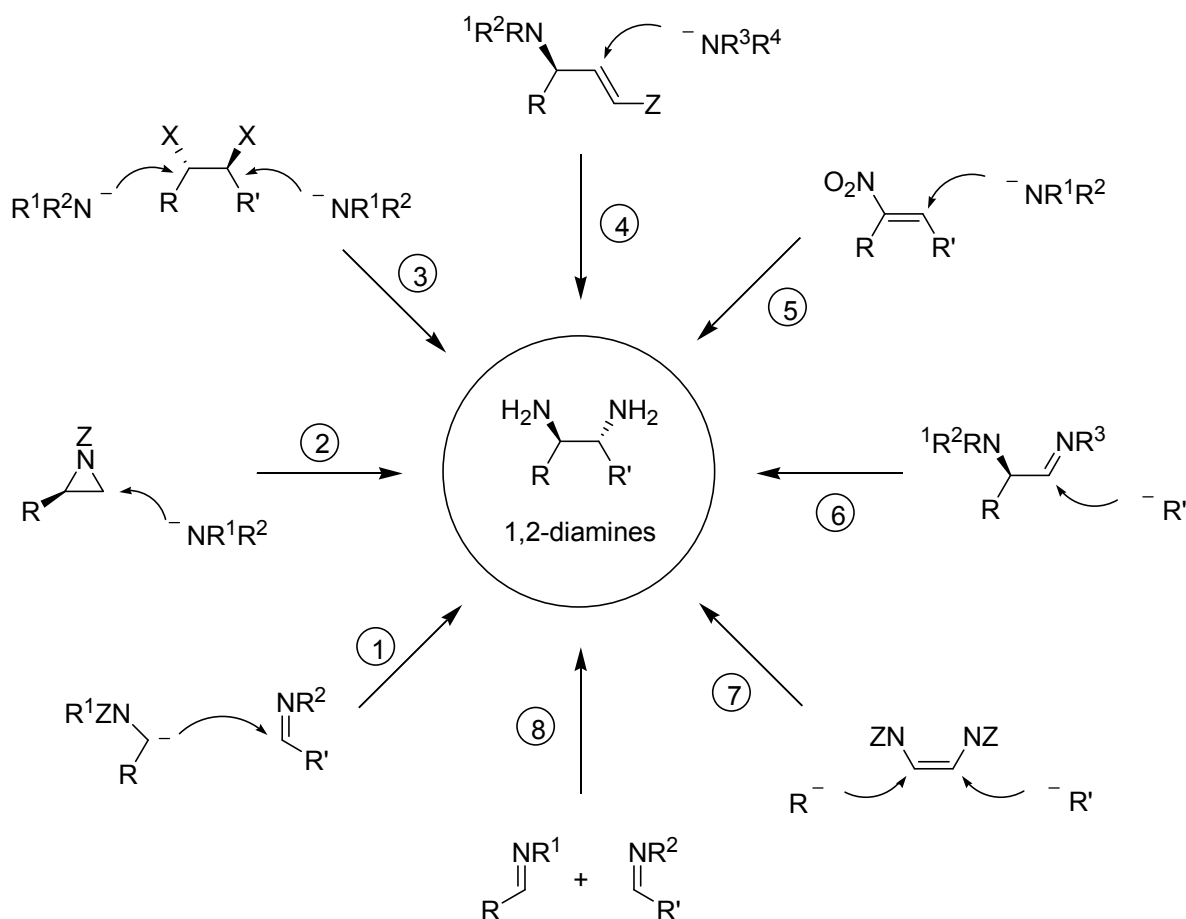


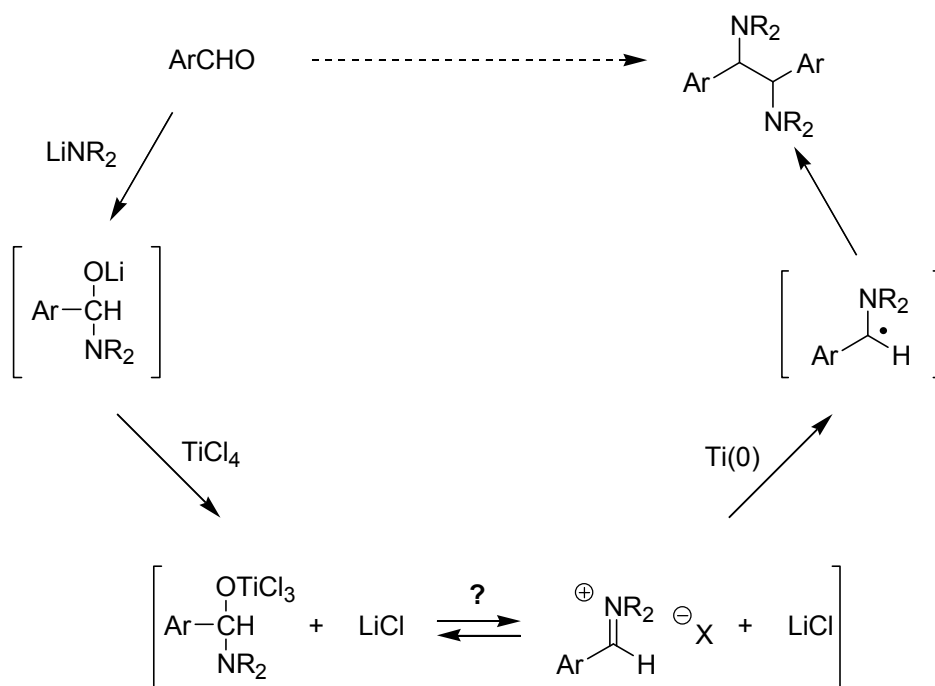
Schéma 72

Nous allons présenter uniquement les différents systèmes employés dans le couplage pinacolique d'imines (réaction 8).

Comme pour le couplage pinacolique des aldéhydes et des cétones, il existe beaucoup de systèmes. Cependant, les études ont été moins importantes et la plupart du temps, les groupes qui proposent des couplages pinacoliques d'imines avaient proposé des systèmes pour les dérivés carbonylés.

### I-5.1. Couplage par emploi de complexes de titane :

Le groupe de Seebach est le premier à avoir réalisé un couplage pinacolique d'imine à l'aide de titane.<sup>165,166</sup> Les imines ou plutôt les sels d'iminium sont générés *in situ* puis mis en réaction avec du Ti (0) pour provoquer le couplage carbone carbone (schéma 73).



### Schéma 73

Dans un premier temps, un aldéhyde aromatique est mis en réaction avec un amidure de lithium pour former un semi-aminal. Ce dernier réagit avec du tétrachlorure de titane et est en équilibre avec le sel d'iminium correspondant. Le sel d'iminium est ensuite réduit par du titane (0). Le radical correspondant se dimérise pour former la diamine. Aucun des produits réactionnels n'est isolé avant la diamine finale. Par cette méthode, une vingtaine de diamines a pu être synthétisée. Les rendements varient de 23 à 81 % et les proportions de diastéréoisomères *d,l* et *meso* sont à peu près égales.

Le système a été étendu au couplage intramoléculaire pour former des diamines cycliques. Pour cela, une diamine, choisie comme substrat de départ est mise en réaction avec du butyllithium pour former l'amidure correspondant. Deux équivalents de benzaldéhyde sont alors ajoutés et la méthode de synthèse rejoint le schéma précédent. Six diamines cycliques, possédant deux groupements phényles, ont été synthétisées (schéma 74), cependant, les rendements n'excèdent pas 42 % dans ces cas.

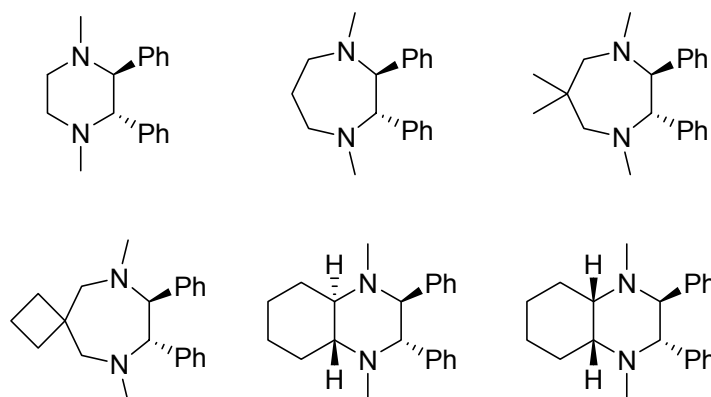


Schéma 74

D'autres aldéhydes aromatiques ont été choisis pour synthétiser des diamines cycliques et les rendements sont inférieurs à 30 %.

En 1988, le groupe de Mangeney et Alexakis propose la synthèse de diamines vicinales symétriques à partir de l'imine correspondante par couplage avec  $\text{TiCl}_4$  et un amalgame de magnésium (schéma 75).<sup>167</sup>

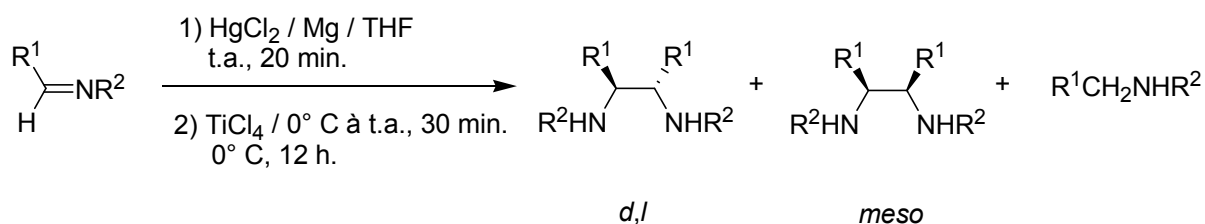


Schéma 75

Les imines de départ ont été synthétisés par condensation des aldéhydes avec les amines correspondantes avec de bons rendements. Le couplage pinacolique par le complexe de titane est ensuite mis en œuvre. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 30 ci-dessous. Malheureusement, la formation de l'amine, résultant de la réduction de l'imine, est quasiment inévitable sauf dans le cas de l'entrée 4. En effet, le groupement *tert*-butyle trop

encombré limiterait l'équilibre présenté au schéma 76, ce qui expliquerait pourquoi les deux diastéréoisomères sont en quantités presque égales. Dans tous les autres cas, la diastéréosélectivité est plutôt bonne.

| Entrée | R <sup>1</sup>                           | R <sup>2</sup>                                   | Rendement diamine (%) | <i>dl:meso</i> | Rendement amine (%) |
|--------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| 1      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>            | CH <sub>3</sub>                                  | 63                    | 80:20          | 24                  |
| 2      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 41                    | 90:10          | 50                  |
| 3      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>            | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | 51                    | 90:10          | 30                  |
| 4      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>            | <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>          | 56                    | 45:55          | 0                   |
| 5      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>            | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 75                    | 85:15          | 20                  |
| 6      | 2-pyridyl                                | CH <sub>3</sub>                                  | 40                    | 90:10          | 50                  |
| 7      | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | CH <sub>3</sub>                                  | 53                    | 70:30          | 24                  |
| 8      | CH <sub>3</sub>                          | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>          | 50                    | 85:15          | 15                  |
| 9      | CH <sub>3</sub>                          | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | 67                    | 90:10          | 20                  |

Tableau 30

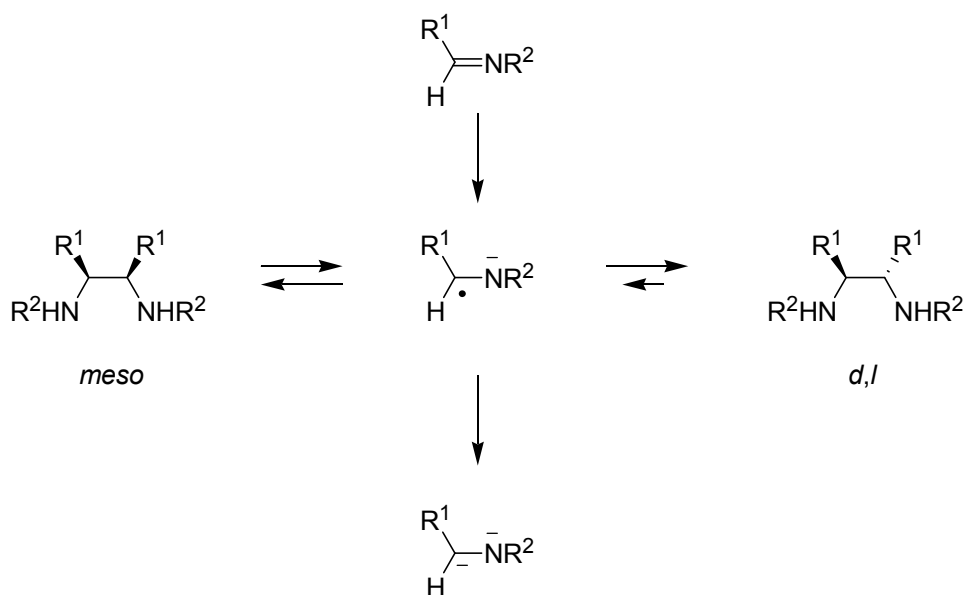


Schéma 76

Le diastéréoisomère (*d,l*) de la diamine de l'entrée 1 a pu être séparé du *meso* par colonne de chromatographie flash sur gel de silice. Le dédoublement avec l'acide tartrique (+) a permis

de récupérer 80 % du stéréoisomère ( $R^*$ ,  $R^*$ ) et 75 % du stéréoisomère ( $S^*$ ,  $S^*$ ). La pureté énantiomérique des deux stéréoisomères a été vérifiée par RMN  $^1\text{H}$  et ou  $^{13}\text{C}$  en les faisant réagir avec du (-)-myrténal et forme ainsi l'imidazolidine correspondante (schéma 77).

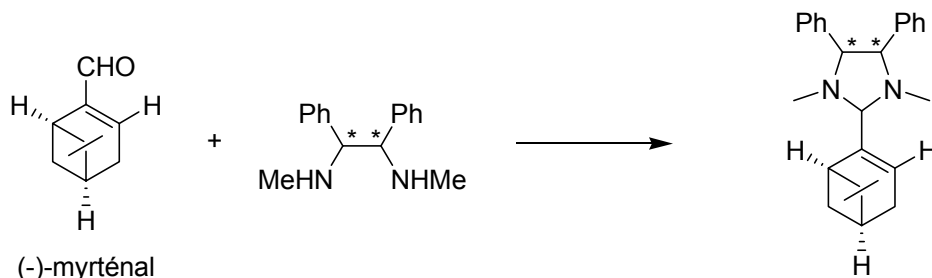


Schéma 77

Le groupe de Periasamy a repris le système de Mangeney et Alexakis mais il a remplacé l'amalgame de magnésium, servant à réduire le  $\text{TiCl}_4$ , par de la poudre de magnésium.<sup>168</sup> Du 1,2-dibromoéthane est ajouté au milieu réactionnel pour activer le magnésium et l'imidazolidine est le produit final formé avec des rendements compris entre 54 et 74 % selon l'imine choisie (schéma 78). Sans 1,2-dibromoéthane, les mêmes imidazolidines se forment mais avec de moins bons rendements.

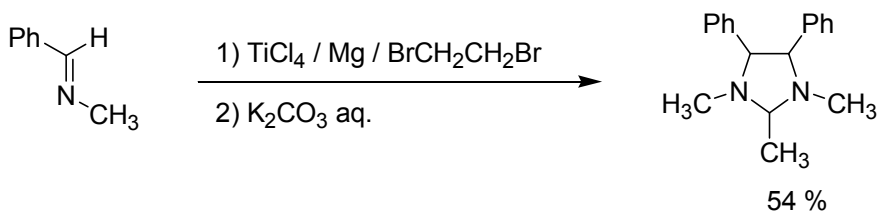


Schéma 78

Le mécanisme proposé par les auteurs comporte une métallation du THF par une espèce réactive composée de titane ou d'un sel de magnésium  $\text{MgX}$ . Cela fournirait de l'éthylène et un métallo-énolate. Une de ces deux espèces réagirait ensuite avec la diamine coordonnée au titane pour former l'imidazolidine.

Le même groupe a employé des imines aromatiques et les a fait réagir avec le système  $\text{TiCl}_4$  /  $\text{Et}_3\text{N}$  dans le dichlorométhane.<sup>37</sup> Les rendements oscillent autour de 63 % avec des diastéréosélectivités qui peuvent atteindre 85/15 en faveur du diastéréoisomère *d,l* mais aussi 84/16 en faveur du composé *meso*.

Cependant, la réaction avec la *N*-phénylbenzalimine produit 48 % d'imidazolidine et 21 % de diamine. L'anile (trois groupements phényles sur l'imine) est quand à elle réduite en amine secondaire.

L'espèce active,  $\text{TiCl}_3$ , est généralement formée par réduction du tétrachlorure de titane avec un métal. Dans le cas avec la triéthylamine, un mécanisme de réduction peut être proposé (schéma 79).

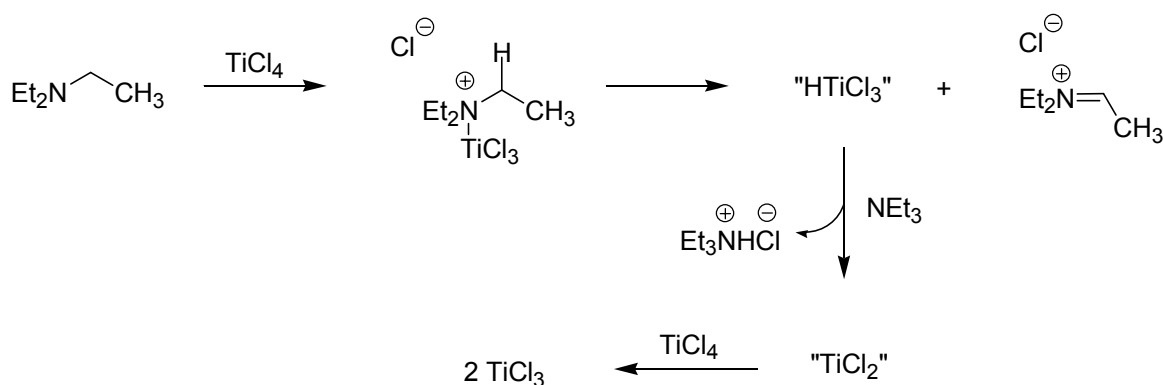


Schéma 79

Par contre, dès que des cétimines (deux substituants autre qu'un hydrogène sur le carbone de l'imine) sont employées, leur système produit exclusivement les pyrroles correspondantes.<sup>169</sup> Ils ont également développé une version intramoléculaire mais en remplaçant l'agent réducteur par du zinc.<sup>170</sup> Différentes cyclohexyldiamines ont ainsi pu être synthétisées à partir des diimines correspondantes avec rendements de l'ordre de 80 %.

Différentes imines peuvent également être couplées par un système employant directement du  $\text{TiCl}_3$ .<sup>171</sup> Un réducteur métallique comme le lithium ou le magnésium est utilisé dans le THF ou le DME. Les rendements sont variables selon les substrats et selon les conditions utilisées, très peu d'amine peut être formée.

#### I-5.2. Couplage par emploi de complexes de samarium :

Le groupe d'Enholm, qui avait aussi proposé un système sur les dérivés carbonylés, a été le premier à proposer la pinacolisation d'imines à partir de  $\text{SmI}_2$ .<sup>172</sup> Les aldimines sont synthétisées à partir des aldéhydes et des amines correspondantes. Le couplage carbone-carbone est ensuite réalisé par emploi de trois équivalents de  $\text{SmI}_2$  à reflux dans le THF (schéma 80).

Après le couplage, un gel de silice dans le méthanol est ajouté pour hydrolyser la liaison N-Sm. Les rendements varient entre 63 et 94 %. Les sous produits de la réaction correspondent à

l'imine de départ, aux produits d'hydrolyse de cette imine et dans certains cas à la réduction de l'imine. Les diastéréosélectivités n'ont pas été mesurées.

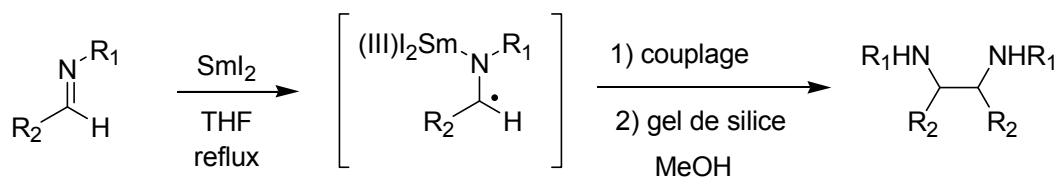


Schéma 80

La même année, une autre étude a été entreprise avec du  $\text{SmI}_2$ .<sup>173</sup> Différentes imines ont été mises en réaction avec deux à dix équivalents de samarium divalent. Les réactions se déroulent à 65° C en moins d'une heure et fournissent dans la plupart des cas les diamines avec des rendements compris entre 70 et 98 %.

Les ions iminiums ont pu être employés pour réaliser leur couplage pinacolique (schéma 81).<sup>174</sup>

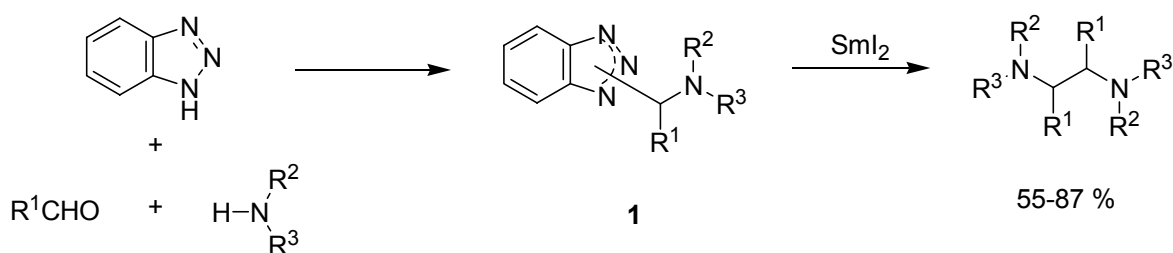


Schéma 81

L'ion iminium est généré à partir des *N*-(*N'*,*N'*-Dialkylaminoalkyl)benzotriazoles **1**. Des diamines tertiaires avec des rendements compris entre 55 et 87 % sont obtenues.

Uemura a appliqué le même système que pour le couplage des aldéhydes, à base de complexes de chrome tricarbonyles et diiodure de samarium, sur des benzaldimines.<sup>96,175</sup> Les diamines sont formées avec des rendements variant de 31 à 71 % mais dans la plupart des cas l'amine provenant de la réduction est le produit majoritaire. De plus, certaines imines ne réagissent pas du tout. Les diastéréosélectivités sont nulles ou presque.

L'ajout d'une quantité catalytique de  $\text{NiI}_2$  à la solution de  $\text{SmI}_2$  dans le THF accélère le couplage puisqu'en 5 minutes, les diamines sont formées (schéma 82).<sup>176</sup>

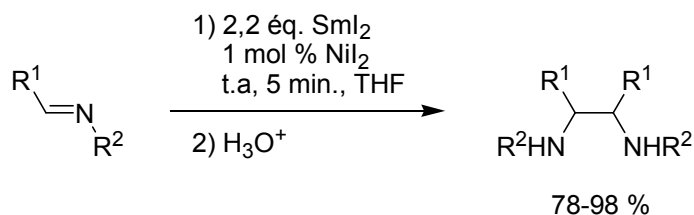


Schéma 82

Les diamines sont obtenues avec de très bons rendements. Les diastéréosélectivités sont quasiment toutes nulles et lorsqu'elles ne le sont pas, le composé *meso* est majoritaire.

L'emploi d' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  comme additif à la solution de diiodure de samarium sur des *N*-benzylimines en couplage intermoléculaire produit des diamines avec des rendements inhomogènes.<sup>177,178</sup> Cependant les diastéréosélectivités sont toutes en faveur du produit *syn*, l'excès diastéréoisomérique pouvant atteindre 96 % dans le cas du couplage de la *N*-benzylbenzalimine. L'absence d' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  donne un moins bon rendement dans le cas du substituant benzyle sur l'azote. L'effet de ce complexe est attribué à sa forte coordination sur l'imine, ce qui aide l'attaque d'un nucléophile sur l'atome de carbone. Des diimines ont également été couplées avec ou sans additif à la solution de  $\text{SmI}_2$  mais les rendements n'excèdent pas 37 % dans le cas des imines cyclisées du côté des deux atomes de carbone. Par contre, lorsque les *N,N*-cyclohexyldiimines sont couplées avec l'ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , les rendements peuvent atteindre 60 %.

En 1999, le groupe de Yanada propose le couplage pinacolique d'imines possédant un ou deux carbones asymétriques à l'aide de samarium métallique en présence d'une quantité catalytique d'iode (schéma 83).<sup>179</sup> De très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (dans la plupart des cas 99:1) sont ainsi obtenus. Lors de la réduction de l'imine, un radical se forme. Une liaison  $\text{Sm}(\text{III})\text{-N}$  est formée et la haute diastéréosélectivité s'expliquerait par la coordination du  $\text{Sm}(\text{III})$  à l'oxygène fixé sur l'imine et de la gêne stérique sur le carbone asymétrique en position  $\alpha$  de l'azote.



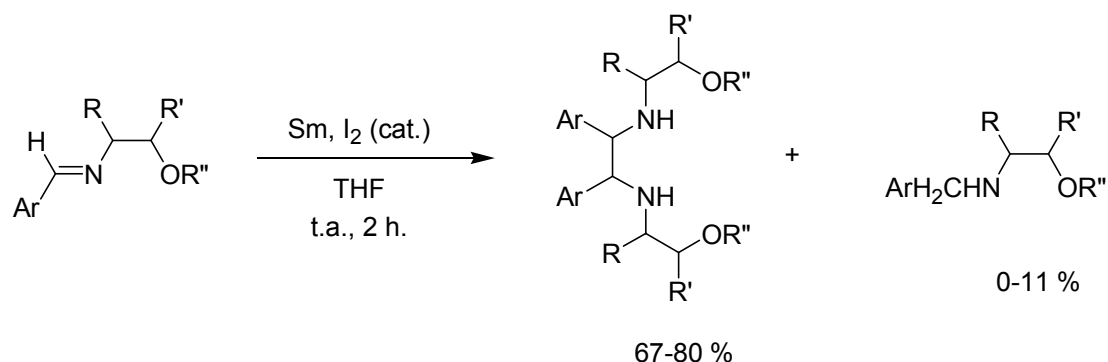


Schéma 83

L'emploi de triméthylaluminium à la place d'iode sur des imines possédant un groupement hydroxy en position  $\beta$  fournit également les diamines dans de bons rendements (70-85 %).<sup>180</sup>

### I-5.3. Couplage par emploi de zinc:

Le groupe de Shono s'est intéressé à des imines et diimines dérivant de l'ester méthylé de la (*S*)-valine.<sup>181</sup> Le couplage des imines par du zinc à basse température donne de bons rendements mais celui des diimines est beaucoup plus modéré (schéma 84). L'hydrolyse de ces diamines cycliques en milieu basique dans l'éthanol, puis l'oxydation avec du tétraacétate de plomb permet de récupérer la 1,2-diphényléthylènediamine.

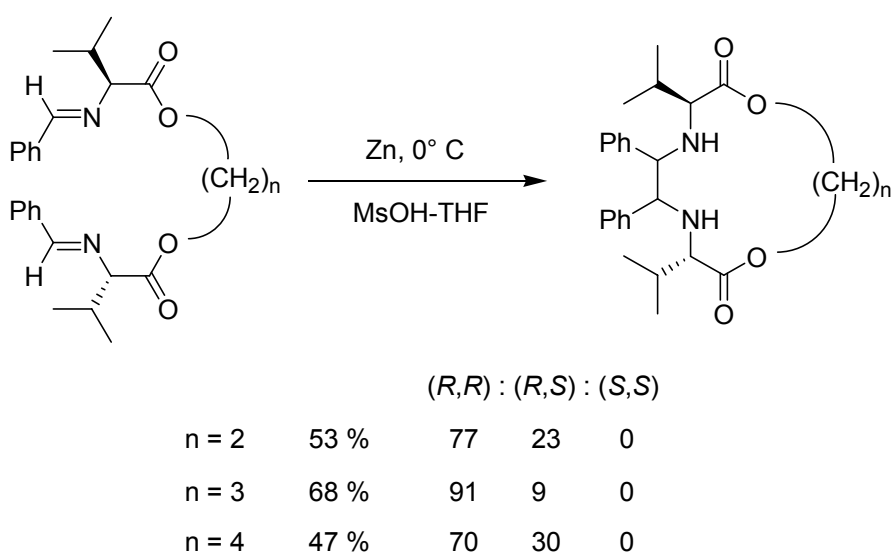


Schéma 84

La méthode a été étendue à d'autres types de diimines pour aboutir à la formation de pipérazines et de macrocycles contenant au moins deux atomes d'azote.<sup>182</sup> La variation du solvant et la présence ou non d'acide méthane sulfonique ont été étudiées.

Le groupe de Fujisawa fut le premier à proposer une méthode hautement énantiosélective en couplage pinacolique d'imines.<sup>183</sup> Pour cela, les imines sont réduites à l'aide d'un couple Zn-Cu en présence de l'acide (+)-camphorsulfonique (schéma 85).

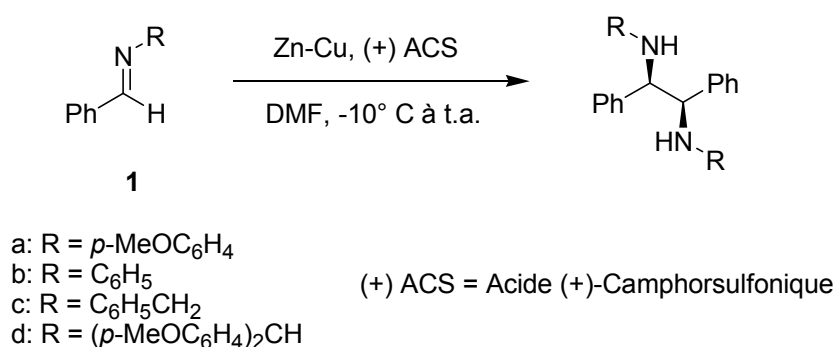


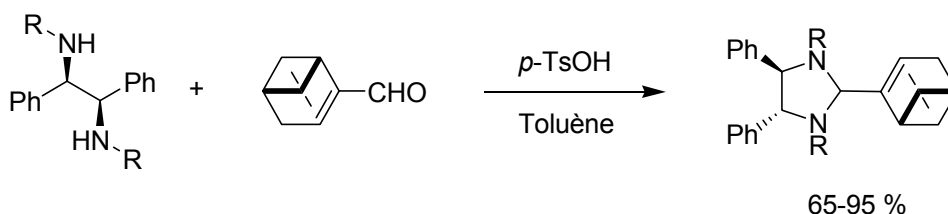
Schéma 85

Le couplage est réalisé en présence de trois équivalents d'un mélange zinc cuivre. Différentes proportions d'acide chiral ont été étudiées et la meilleure énantiosélectivité a été obtenue avec trois équivalents. Différents résultats sont présentés dans le tableau 31. Les excès énantiomériques ont été mesurés sur l'aminol préparé à partir de la diamine et de (-)-myrténal (schéma 86).

| Entrée | Imine     | (+)-ACS<br>(éq.) | Rendement<br>(%) | <i>dl:meso</i> | e.e. (%) |
|--------|-----------|------------------|------------------|----------------|----------|
| 1      | <b>1a</b> | 2                | 64               | 88:12          | 88       |
| 2      | <b>1a</b> | 3                | 88               | 70:30          | 97       |
| 3      | <b>1a</b> | 5                | 60               | 80:20          | 97       |
| 4      | <b>1b</b> | 3                | 64               | 50:50          | 52       |
| 5      | <b>1c</b> | 3                | 54               | 53:47          | 34       |
| 6      | <b>1d</b> | 3                | 64               | 50:50          | 0        |

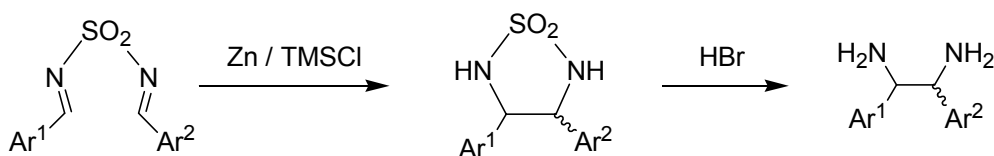
<sup>a</sup> 2 éq. Zn-Cu

Tableau 31



### Schéma 86

Des dérivés sulfamide diimines ont été réduits en présence de zinc et de chlorotriméthylsilane pour réaliser le couplage. La diamine est récupérée après hydrolyse (schéma 87).<sup>184</sup>



### Schéma 87

Le rendement après le couplage est plutôt bon (55-95 %) mais le rendement en diamine est beaucoup plus faible (51-75 %).

Le couple Zn / TMSCl appliqué à des aldimines peut également donner de très bons résultats en terme de rendements.<sup>185</sup> Par contre les diastéréosélectivités sont nulles.

D'autres aldimines ont été testées avec le zinc en milieu basique aqueux.<sup>186</sup> Les rendements sont d'environ 85 %. Le complément correspond à l'amine issue de la réduction. Les excès diastéréoisomériques sont à peu près de 50 %.

La même méthode a été utilisée par un autre groupe mais cette fois aux deux types d'imines, les aldimines et les cétimines.<sup>187</sup> Cependant, les résultats sont très différents puisque le rendement en couplage atteint au maximum 23 % et la plupart du temps il est inférieur à 10 %. Par contre, l'amine provenant de la réduction est quant à elle obtenue avec de très bons rendements.

Enfin, le groupe de Raimondi a étudié le couplage en parallèle avec le  $\text{SmI}_2$  et le  $\text{Zn}$ .<sup>178</sup> La réaction avec le zinc n'a eu lieu que sur les cyclohexyldiimines en présence de cinq équivalents d'acide méthane sulfonique.

#### I-5.4. Couplage par emploi de complexes de vanadium:

Seebach a été le premier à préparer des diamines à l'aide de complexe de vanadium.<sup>188</sup> Deux types de complexes sont générés *in situ* (schéma 88).

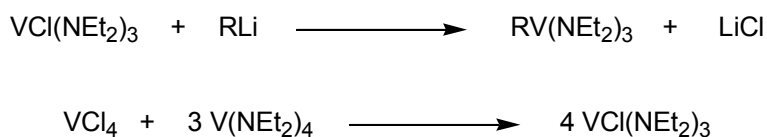


Schéma 88

Les complexes amidovanadium sont d'abord synthétisés puis un aldéhyde aromatique est mis en réaction (schéma 89).

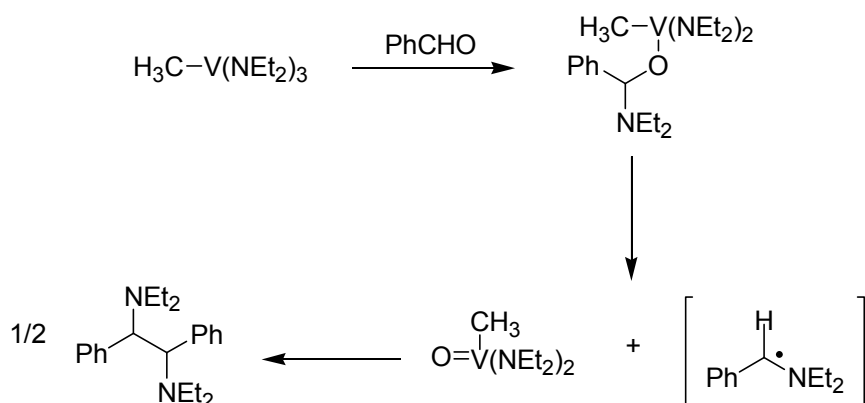


Schéma 89

Mais les grandes études avec le vanadium ont été réalisées par le groupe d'Hirao (schéma 90).<sup>118,189</sup> Tout d'abord,  $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$  a été employé en quantité catalytique en présence de différents métaux co-réducteurs comme le zinc, le magnésium et le samarium. Différents silanes ont été étudiés pour régénérer le catalyseur.

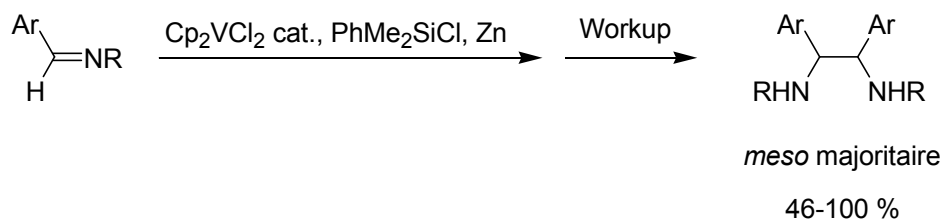


Schéma 90

Après optimisation des résultats, le système  $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$  /  $\text{PhMe}_2\text{SiCl}$  /  $\text{Zn}$  a été utilisé sur différentes aldimines aromatiques. Les rendements varient de 46 à 100 % et les excès

diastéréoisomériques varient de 0 à 84 % en faveur du *meso*. Le composé *d,l* n'a jamais été obtenu majoritairement.

#### I-5.5. Couplage par emploi d'autres métaux:

Le système Yb / HMPA permet de coupler les aldimines avec 46 à 81 % de rendement.<sup>190</sup> Par contre, les cétimines ne fournissent que la réduction en amine secondaire. Dans les mêmes conditions, l'ajout d'un oxydant, comme le 1-Naphtaldéhyde, couple les aldimines en diimines.<sup>191</sup> L'aldéhyde est alors réduit en alcool. Les diamines formées *in situ* se coordinent alors au métal. Un mécanisme à six centres permet de transférer l'hydrogène porté par l'azote sur le carbone de l'aldéhyde. D'une manière générale, de bons rendements sont obtenus.

NbCl<sub>4</sub>(THF)<sub>2</sub> a couplé des imines silylées avec des rendements entre 40 et 73 % en diamines.<sup>192</sup> Les diastéréosélectivités sont toutes en faveur du *d,l* (1:1 à 24:1).

Différents métaux alcalins ont couplé de manière réductive les imines.<sup>193-195</sup> Dans tous les cas, le produit issu de la réduction en amine est aussi isolé.

Des couplages à l'aide de systèmes Pb / Al,<sup>196</sup> PbBr<sub>2</sub> / TFA,<sup>197</sup> d'aluminium,<sup>198</sup> d'Al ou Bi / KOH,<sup>186</sup> d'In en milieu aqueux,<sup>199</sup> ont également été réalisés.

### I-6. Couplage croisé de dérivés carbonylés et d'imines

Il existe quelques exemples dans la littérature de couplage croisé entre un aldéhyde ou une cétone et une imine. Le produit formé est un amino-alcool. Le couplage peut être réalisé de manière inter- ou intramoléculaire. Nous n'allons pas présenter ici tous les exemples puisqu'ils ne correspondent pas à notre sujet proprement dit, mais les plus intéressants le seront, et notamment ceux ayant une application directe.

#### I-6.1. Couplage intermoléculaire:

Une des premières études de couplage croisé a été réalisée par le groupe de Pedersen à l'aide d'un complexe de niobium.<sup>200</sup> Différents amino-alcools de configuration *cis* majoritaire ont été synthétisés avec des rendements qui peuvent être très bons (schéma 91).

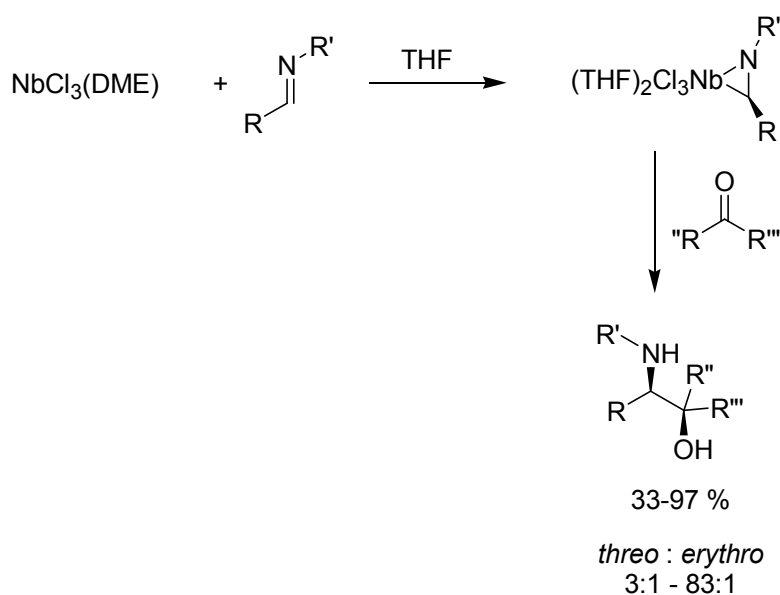


Schéma 91

D'autres exemples ont également été publiés, la plupart du temps avec des complexes de samarium.

#### I-6.2. Couplage intramoléculaire:

Un exemple intéressant a été proposé en 1994 par le groupe de Fallis.<sup>201</sup> L'emploi de diiodure de samarium (4 équivalents) en présence d'HMPA (2,5 équivalents) sur des hydrazones carbonylées permet de réaliser le couplage intramoléculaire et d'obtenir préférentiellement le diastéréoisomère *trans* (schéma 92).

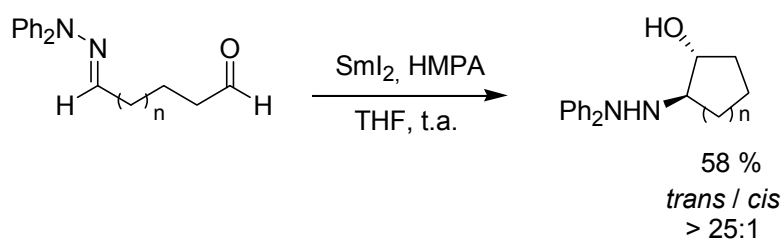


Schéma 92

L'application la plus intéressante de cette méthode a été proposée en 1997 pour la synthèse du (-)-Balanol par un couplage intramoléculaire.<sup>202,203</sup> Cette molécule est un inhibiteur potentiel des enzymes protéines kinase C (appelée PKC) qui joue un rôle important dans le contrôle de

la croissance cellulaire (schéma 93). La famille des enzymes de la PKC est associée à une grande variété de maladies comme le cancer, le diabète, l'asthme, les dysfonctionnements du système nerveux ou encore le SIDA. De nombreuses voies de synthèse totale ont été présentées et l'une d'entre elles peut faire intervenir un couplage croisé intermoléculaire entre un aldéhyde et une oxime.

Le couplage est réalisé à l'aide de diiodure de samarium en présence de HMPA. La particularité de cette molécule est que l'oxygène et l'azote se trouvant sur le cycle à sept chaînons doivent être en *anti* l'un par rapport à l'autre. Comme nous l'avons déjà vu, le diiodure de samarium appliqué à des dialdéhydes pour former des cycles à cinq ou six chaînons ne permet d'obtenir que les produits de stéréochimie *cis*. Cependant, le groupe de Fallis a montré que par ce type de couplage les stéréoisomères *trans* étaient majoritaires.

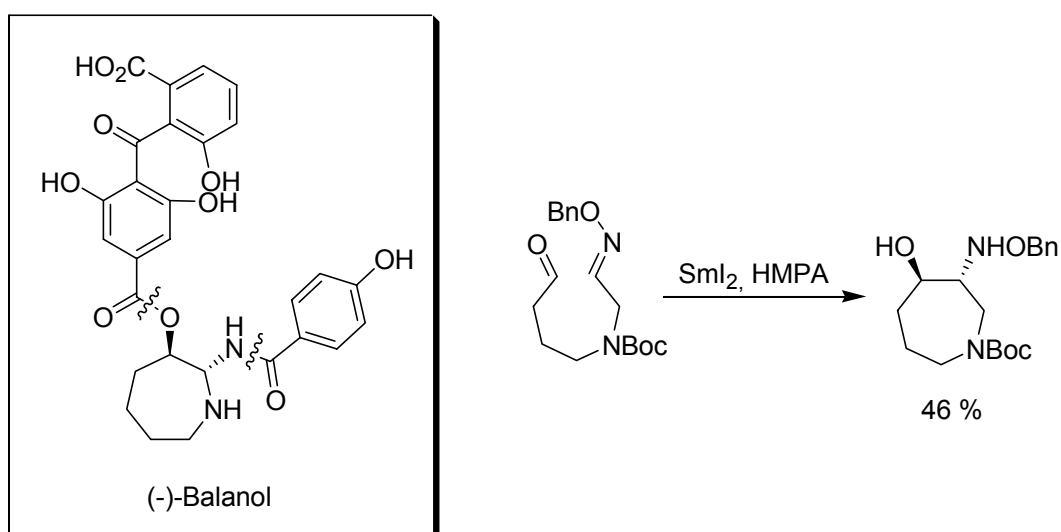


Schéma 93

De nombreux analogues à cette molécule ont par la suite été synthétisés par le groupe de Skrydstrup.<sup>204</sup> Partant du même principe, les auteurs ont synthétisé différents précurseurs acycliques contenant une fonction aldéhydique et une hydrazone et ont réalisé le couplage avec le diiodure de samarium en présence d'HMPA. Les rendements en couplage varient entre 40 et 57 % sauf pour le produit de cyclisation à huit chaînons qui n'est pas obtenu (tableau 32).

Les stéréosélectivités en faveur des produits *trans* sont plutôt bonnes dans les premiers exemples.

Les auteurs ont testé les quatre premiers précurseurs dans les mêmes conditions mais sans HMPA. En moins de 10 minutes, les réactions sont complètes. Le produit majoritaire isolé est le pinacol (39-69 %) sans aucune trace de couplage intramoléculaire. D'autres produits secondaires sont également obtenus. Seules les fonctions aldéhydes réagissent entre elles. Les deux diastéréoisomères du diol sont obtenus en quantité égale.

Et enfin, la réaction a été essayée avec différents titanocènes en présence de zinc et de chlorure de triméthylsilyle mais aucune réaction n'a été observée.

| Précurseur | Produit | Rendement (%) | <i>trans:cis</i> |
|------------|---------|---------------|------------------|
|            |         | 57            | > 15:1           |
|            |         | 57            | > 15:1           |
|            |         | 59            | 10:1             |
|            |         | 40            | 5:1              |
|            |         | 0             | /                |

4 éq. de SmI<sub>2</sub> et 8-12 éq. d'HMPA dans le THF

**Tableau 32**

Cette étude termine la partie bibliographique consacrée aux couplages d'aldéhydes, d'imines, couplage croisé et études mécanistiques.