

Catalyse organométallique asymétrique

- I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique
- II – Catalyse organométallique asymétrique homogène**
- III – Catalyse organométallique asymétrique supportée et hétérogène

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

- 1 – introduction**
- 2 – hydrogénation énantiosélective**
- 3 – oxydation énantiosélective**
- 4 – formation de liaisons C–C énantiosélective**
- 5 – formation de liaisons C–X énantiosélective**

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

1 – introduction

Rh



Geoffrey WILKINSON (1928-1996)
Prix NOBEL 1973

Synthèse d'un complexe de rhodium (I) soluble : $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

Wilkinson *et al.* *J. Chem. Soc. A* 1966, 1711

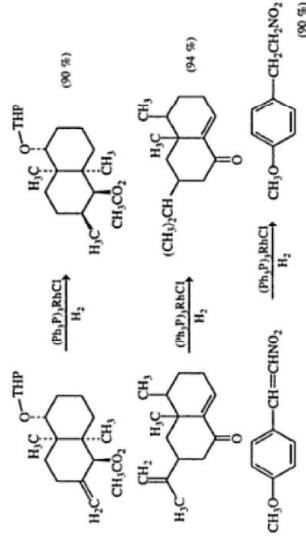


- Catalyse homogène : catalyseur solubilisé dans le milieu réactionnel plus grande disponibilité, vitesse de réaction plus grande

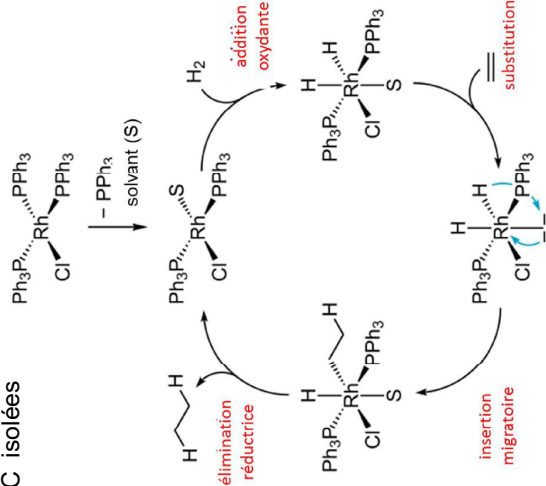
- Catalyseur d'hydrogénation très actif pour des liaisons C=C et C≡C isolées (temp. ambiante, H₂ pression atmosphérique).

- Réaction stéréospécifique : **addition syn**

- Réaction sensible à l'encombrement de la double liaison



- Rhodium : 13,3 €/g 7.10⁻⁴ ppm dans croûte terrestre



N° Atomique		C Solide		Hg Liquide		H Gaz		Rf Inconnu		Métaux alcalino-terreux		Métaux de transition		Post-transition métaux		Non-métaux		Gaz rares	
1	H	2	He	3	Li	4	Be	5	B	6	C	7	N	8	O	9	F	10	Ne
11	Na	12	Mg	13	Al	14	Si	15	P	16	S	17	Cl	18	Ar	19	K	20	Ca
21	Sc	22	Ti	23	V	24	Cr	25	Mn	26	Fe	27	Co	28	Ni	29	Cu	30	Zn
31	Ga	32	Ge	33	As	34	Se	35	Br	36	Kr	37	Rb	38	Sr	39	Y	40	Zr
41	Nb	42	Mo	43	Tc	44	Ru	45	Rh	46	Pd	47	Ag	48	Cd	49	In	50	Sn
51	Sb	52	Te	53	I	54	Xe	55	Cs	56	Ba	57-71	La	58	Ce	59	Pr	60	Nd
61	Pm	62	Sm	63	Eu	64	Gd	65	Tb	66	Dy	67	Ho	68	Er	69	Tm	70	Yb
71	Lu	72	Hf	73	Ta	74	W	75	Re	76	Os	77	Ir	78	Pt	79	Au	80	Hg
81	Tl	82	Pb	83	Bi	84	Po	85	At	86	Rn	87	Fr	88	Ra	89	Ac	90	Th
91	Pa	92	U	93	Np	94	Pu	95	Am	96	Cm	97	Bk	98	Cf	99	Es	100	Fm
101	Lr	102	No	103	Lr	104	Uub	105	Uut	106	Uuq	107	Uup	108	Uuq	109	Uuq	110	Uuq
111	Uuh	112	Uuq	113	Uuq	114	Uuq	115	Uuq	116	Uuq	117	Uuq	118	Uuo	119	Uuq	120	Uuq

Les masses atomiques entre parenthèses sont celles de l'isotope le plus stable ou le plus commun.

Abondance Rh = 7. 10⁻⁴ ppm dans croûte terrestre

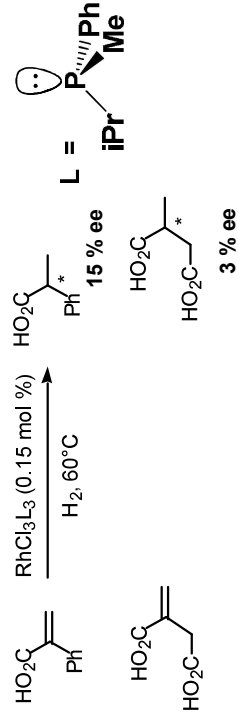
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

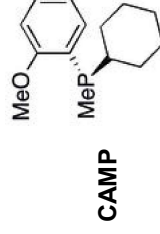
1^{er} exemple d'hydrogénation énantiosélective homogène

Knowles et al. *Chem. Commun.* 1968, 1445



Précurseur catalytique : RhCl_3L_3

complexe de rhodium soluble
contenant des ligands phosphines
optiquement actifs



Knowles et al. *Chem. Commun.* 1972, 1445

Sélectivités très faibles mais concept validé

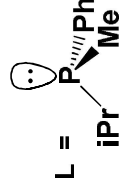
Préparation du catalyseur chiral *in situ*

Horner et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, 7, 942



Préparation du complexe chiral *in situ*

$[\text{Rh}(1,5\text{-hexadiene})\text{Cl}]_2$ + excès L



Chiralité centrale au phosphore

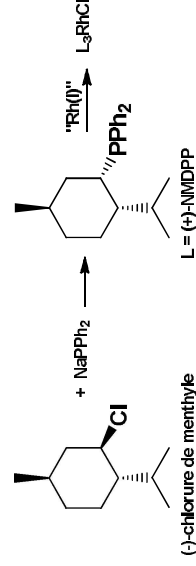
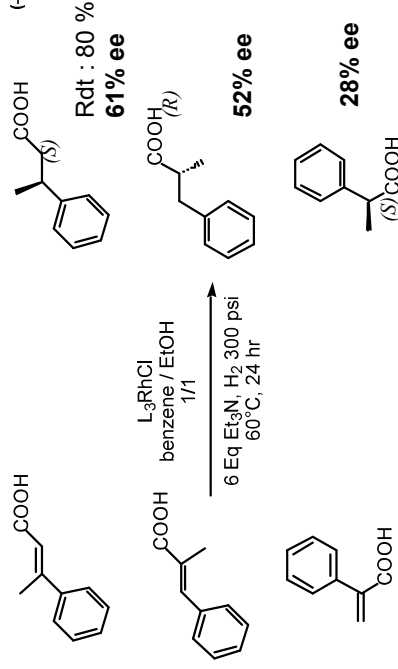
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

Ligand phosphoré avec substituant chiral

Morrison et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1301
J. Org. Chem. 1974, 39, 270



- chiralité sur « P » vers la chiralité dans la chaîne : utilisation de nombreux auxiliaires chiraux naturels (chiral pool)
- substrats carboxylates α,β -insaturés \Rightarrow ee + élevés qu'avec les oléfines

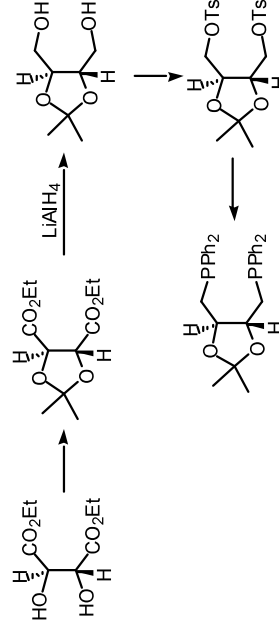
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

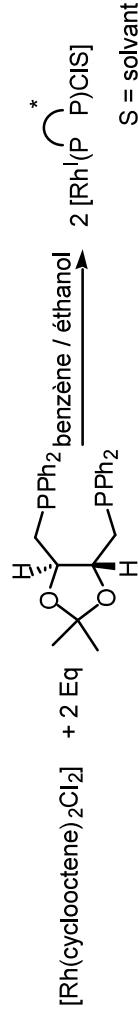
Rh

1^{ère} utilisation d'un ligand chiral à symétrie C₂

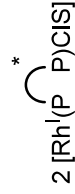
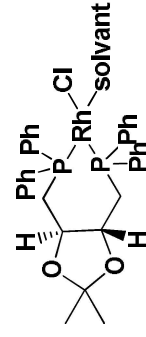
Kagan *et al. Chem. Commun.* **1971**, 481
J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 6429



(-)-DIOP préparée à partir de l'acide L-(+)-tartrique
DIOP (2,3-O-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane)



Préparation du complexe *in situ*
à partir de [Rh(cyclooctene)₂Cl]₂



S = solvant



Henri B. Kagan

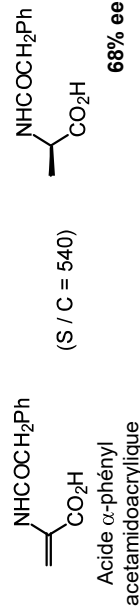
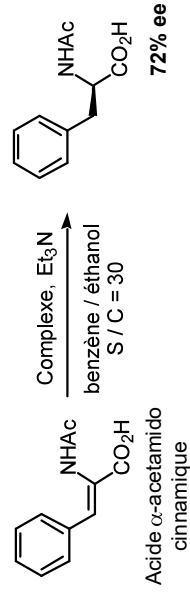
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

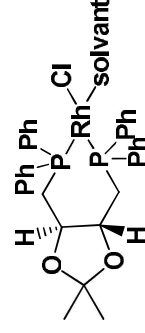
Rh

1^{ère} utilisation d'un ligand chiral à symétrie C₂

Kagan *et al. Chem. Commun.* **1971**, 481
J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 6429



Précurseur d'acides aminés



Préparé *in situ*

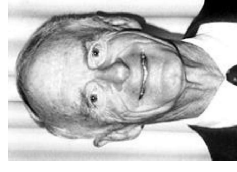
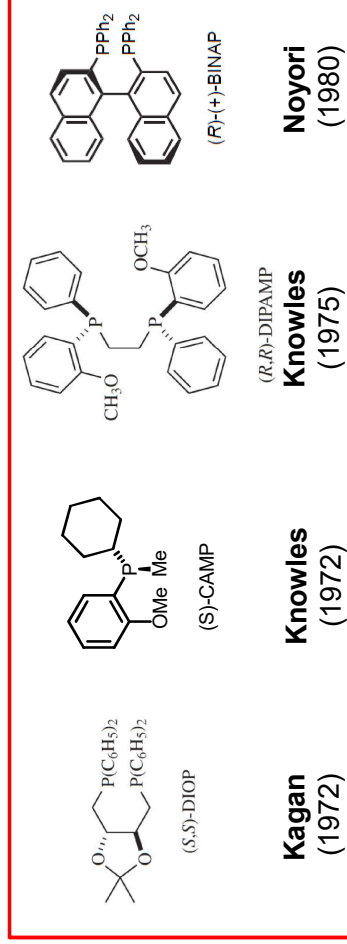
- Premiers exemples avec d'aussi bons ee
- rigidité conformationnelle de la diphosphine chélatante
 - participation de la fonction acide des substrats

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)

Utilisation de ligands chiraux à symétrie C₂



William S. Knowles
Prix Nobel 2001



Ryoji Noyori
Prix Nobel 2001

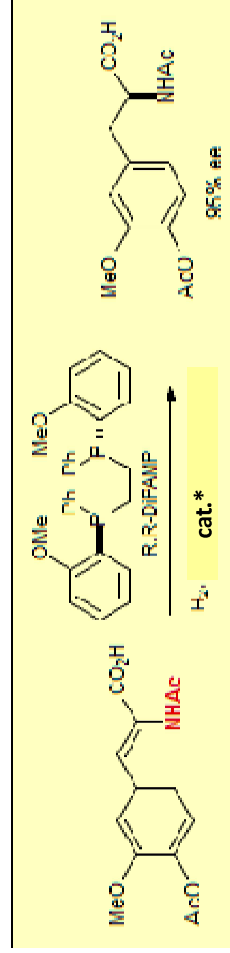
Knowles (Nobel Lecture) AC/E 2002, 41, 1998 Noyori JACS 1980, 102, 7932

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)

Utilisation de ligands chiraux à symétrie C₂ - application industrielle de la L-DOPA (Monsanto)

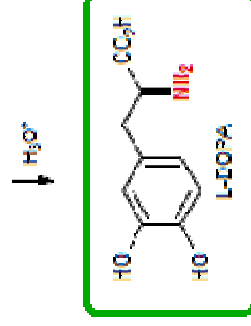


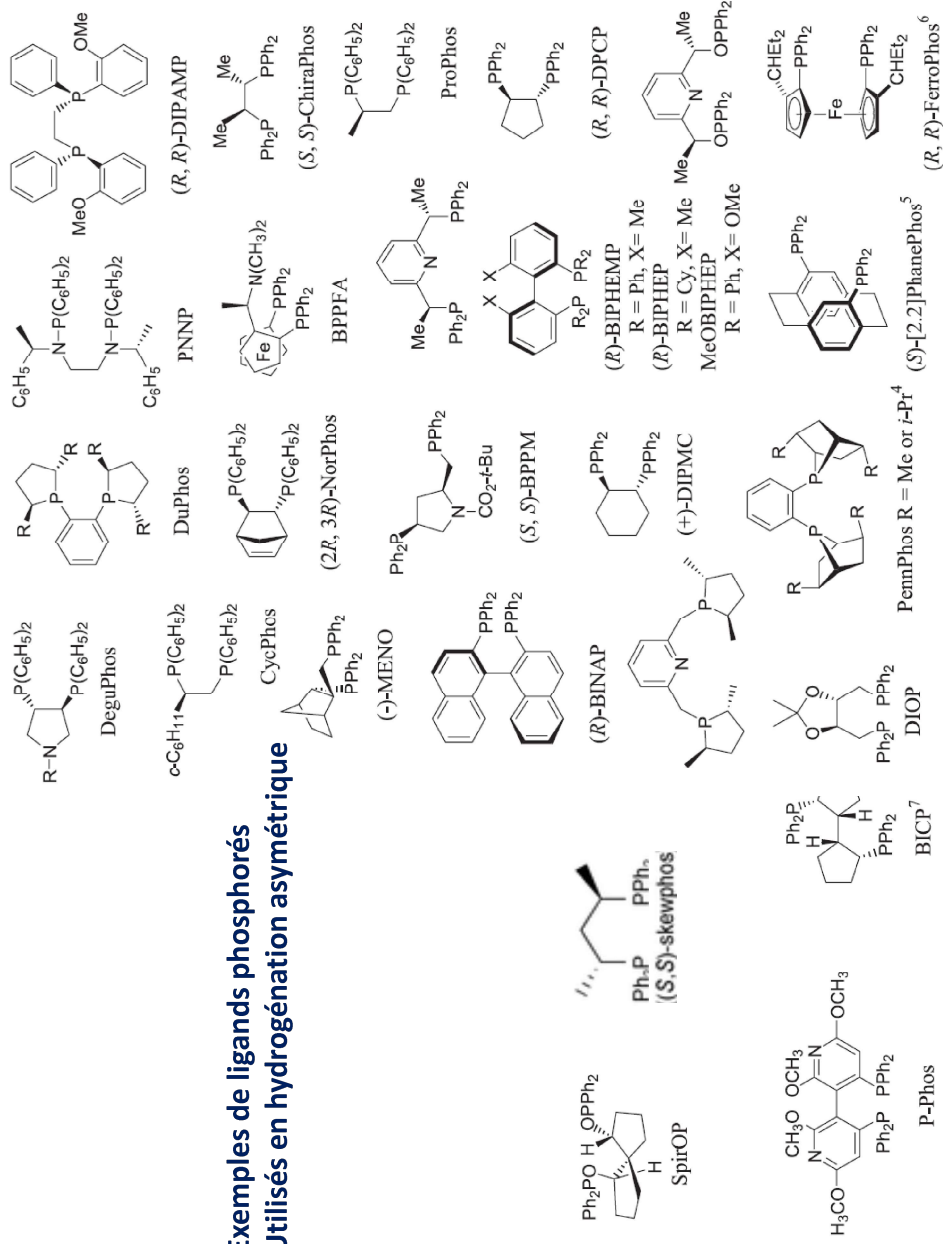
TON : 20000
TOF : 1000 h⁻¹



X mol% cat* = (100 / TON) ≈ 0,005 mol%

Pour une mole de substrat → 0,00005 mol cat*



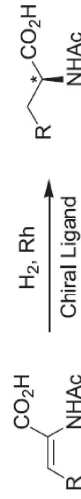


Exemples de ligands phosphorés Utilisés en hydrogénation asymétrique

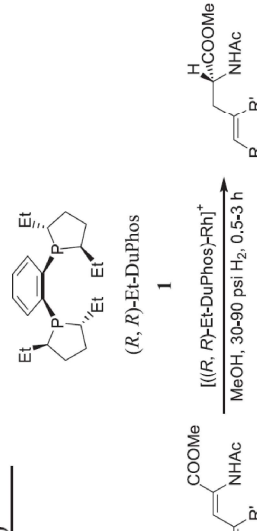
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)



Phosphine ligand	Product ee (%)	
	R = C ₆ H ₅	R = H
(<i>R,R</i>)-DIPAMP	96 (<i>S</i>)	94 (<i>S</i>)
(<i>S,S</i>)-ChirraPhos	99 (<i>R</i>)	91 (<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-NorPhos	95 (<i>S</i>)	90 (<i>R</i>)
(<i>R,R</i>)-DIOP	85 (<i>R</i>)	73 (<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-BPPM	91 (<i>R</i>)	98.5 (<i>R</i>) ^a
(<i>S</i>)-BINAP	100 (<i>R</i>) ^a	98 (<i>R</i>)
(<i>S</i>)-(<i>R</i>)-BPPFA	93 (<i>S</i>)	
(<i>S,S</i>)-SkewPhos	92 (<i>R</i>)	
(<i>S,S</i>)-CycPhos	88 (<i>R</i>)	
(<i>S,S</i>)-Et-DuPhos	99 (<i>S</i>)	99.4 (<i>S</i>)

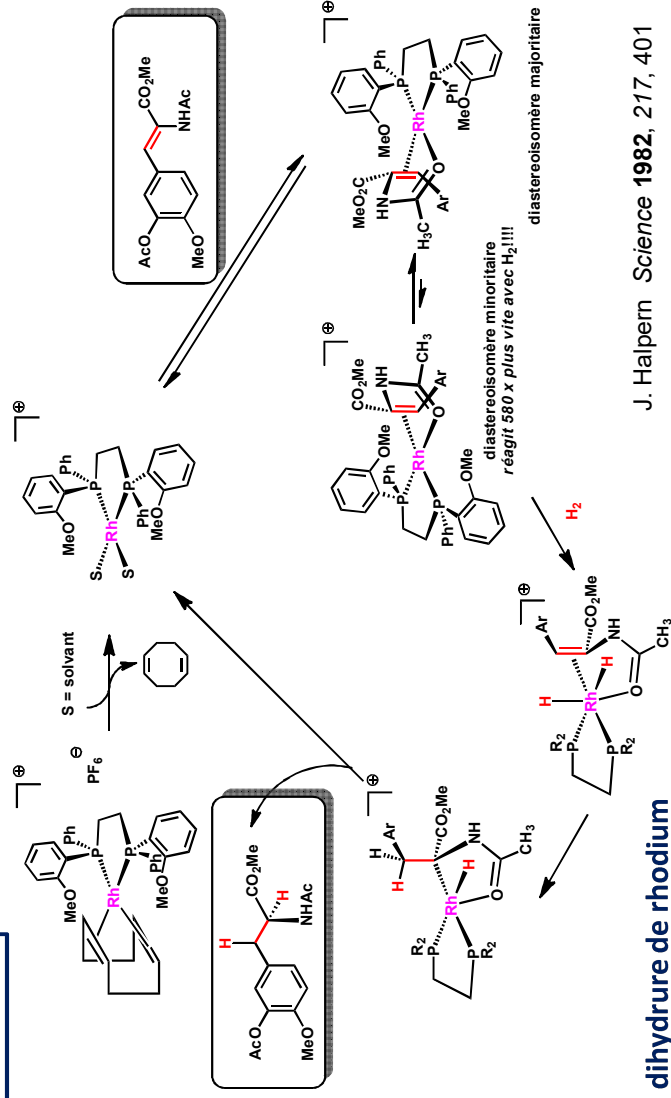


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)

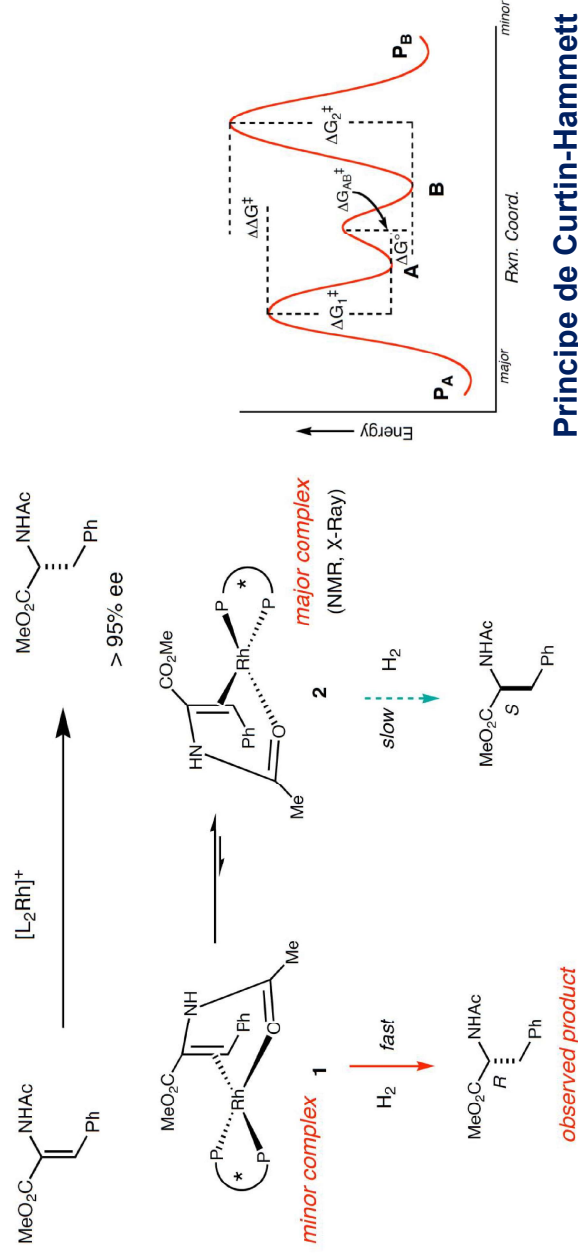
mécanisme



II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)



N° Atomique	État de la matière		C		H		G		L		S		L		G		S										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18									
1	H	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr	He	Ne	Ar	Kr	Xe	Rn	Uuo													
2	He	Be	Mg	Ca	Sr	Ba	Ra	B	C	N	O	F	Ne														
3	Li	B	Al	Ga	In	Tl		Si	P	S	Cl	Ar															
4	Be	C	Si	Ge	Sn	Pb		Al	Si	P	S	Cl	Ar	Kr	Xe	Rn	Uuo										
5	B	C	N	O	F	Ne		Si	P	S	Cl	Ar	Kr	Xe	Rn	Uuo											
6	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
7	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
8	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
9	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
10	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
11	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
12	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
13	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
14	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
15	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
16	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
17	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo
18	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr		Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Xe	Rn	Uuo

Les masses atomiques entre parenthèses sont celles de l'isotope le plus stable ou le plus commun.

Tableau Périodique Copyright du designer interface © 1997 Michael Davah. Plébiac.com Dernière mise à jour 12 févr. 2012

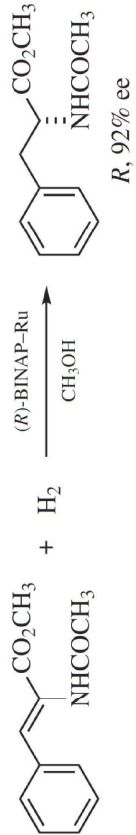
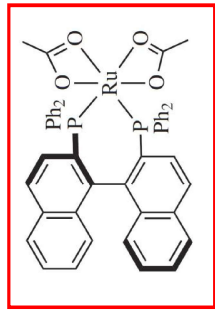
Abondance Ru = 1. 10⁻³ ppm dans croûte terrestre

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

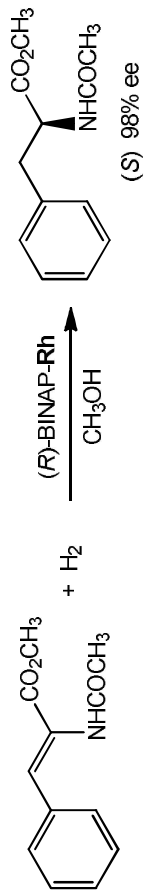
Ru

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

Ru-BINAP (Noyori)

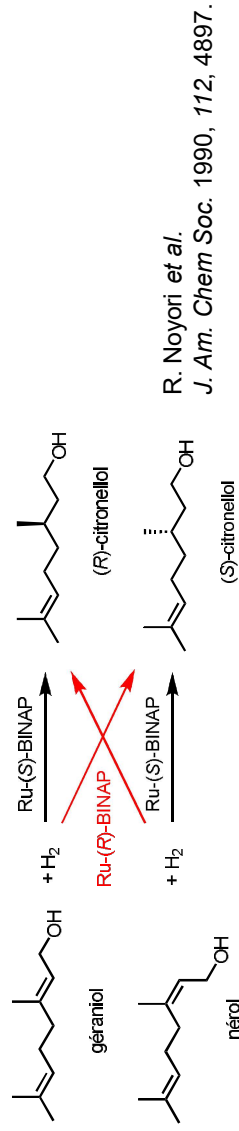


- Pas d'inconvénients mécanistiques rencontrés avec Rh-BINAP
- Plus grande variété d'oléfines fonctionnalisées comme substrats
- Sens opposé de la discrimination énantiofaciale entre Rh-BINAP to Ru-BINAP (l'état de transition diastéréoisomérique favorisé est le plus réactif !)

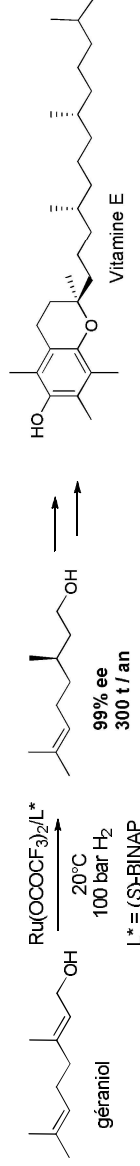


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Procédés industriels en hydrogénation asymétrique

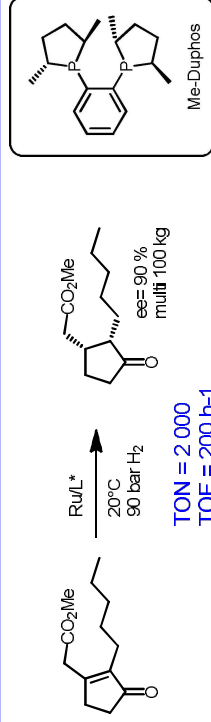


Procédé Takasago : synthèse de la vitamine E



TON = 50 000
TOF = 500 h⁻¹

Procédé Firmerich : synthèse du (+)-cis-dihydrojasmonate de méthyle



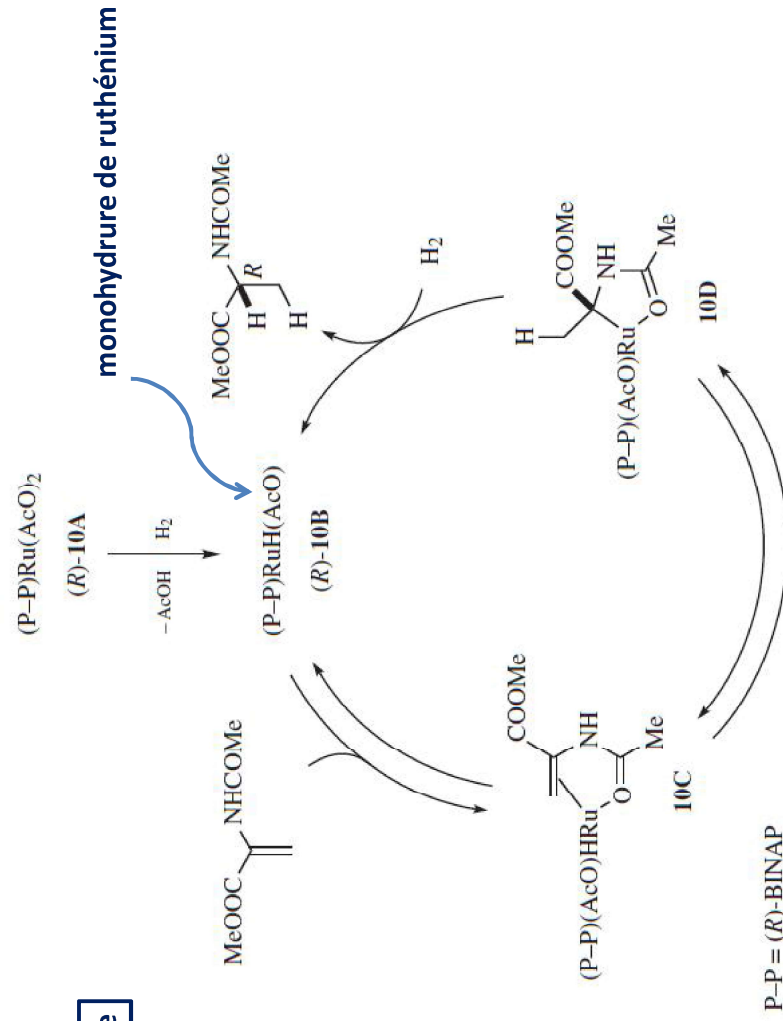
TON = 2 000
TOF = 200 h⁻¹

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

Ru

mécanisme

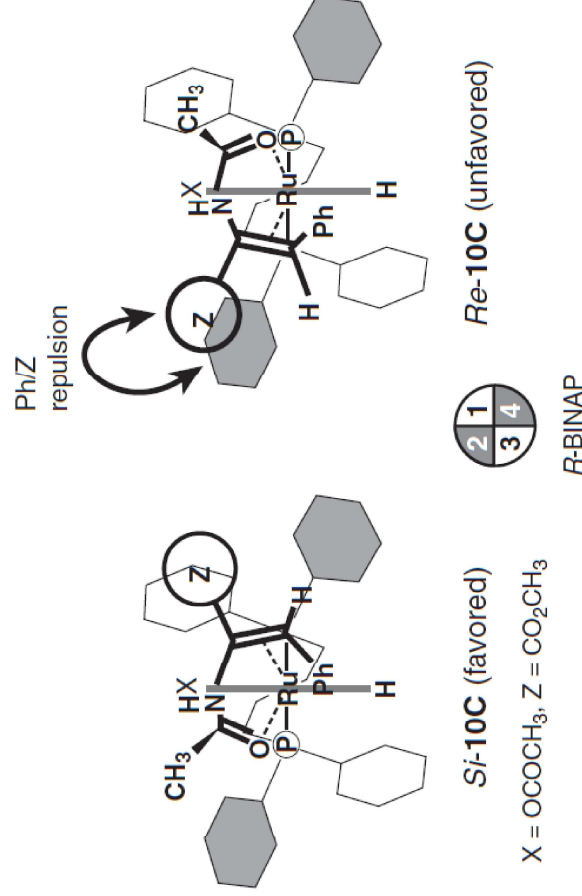


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Ru

hydrogénation d'énamides par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

mécanisme



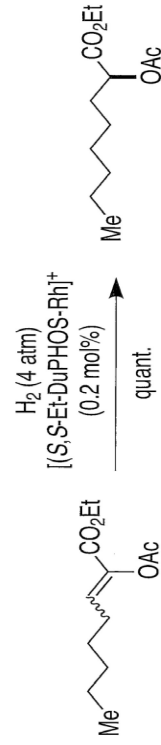
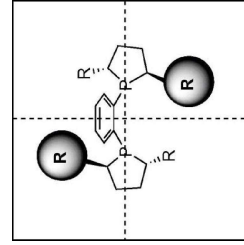
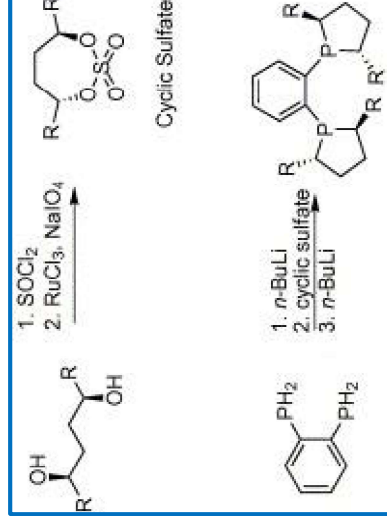
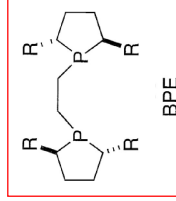
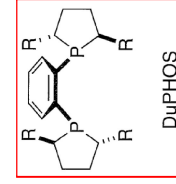
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)

Développements de ligands :

❖ Ligands biphospholane (Burk) (1991)



E:Z = 3.5:1

>99% ee

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

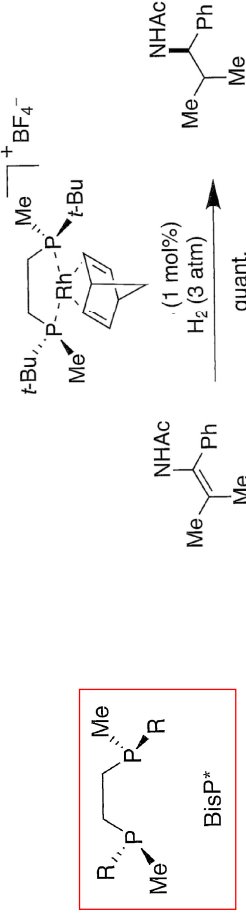
2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)

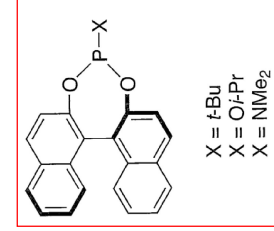
Développements de ligands :

- ❖ Diphosphine « chirale au phosphore » (Imamoto) (1998)

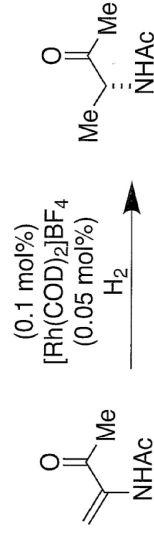


99% ee

- ❖ Ligands monodente phosphoré dérivés du BINOL (Pringle, Reetz, Feringa) (2000)



X = OiPr



99.8% ee

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

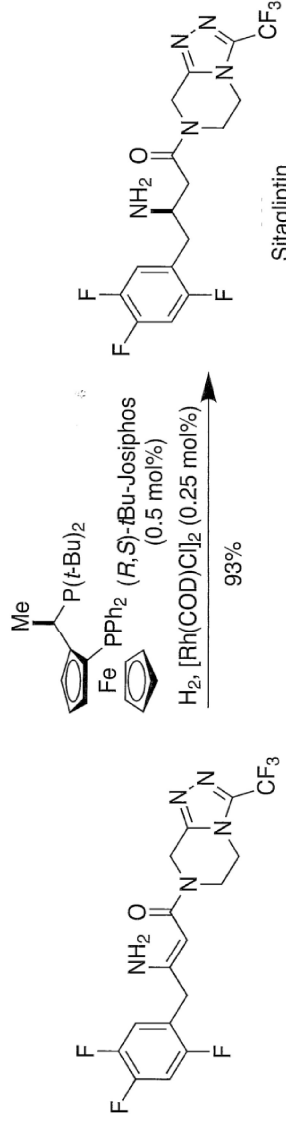
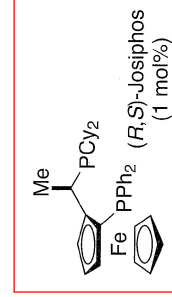
2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Rh

hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux de rhodium (I)

Développements de ligands :

- ❖ Ligands de type Josiphos dérivé du ferrocène (Togni et Spindler) (1994)



Sitagliptin
94% ee

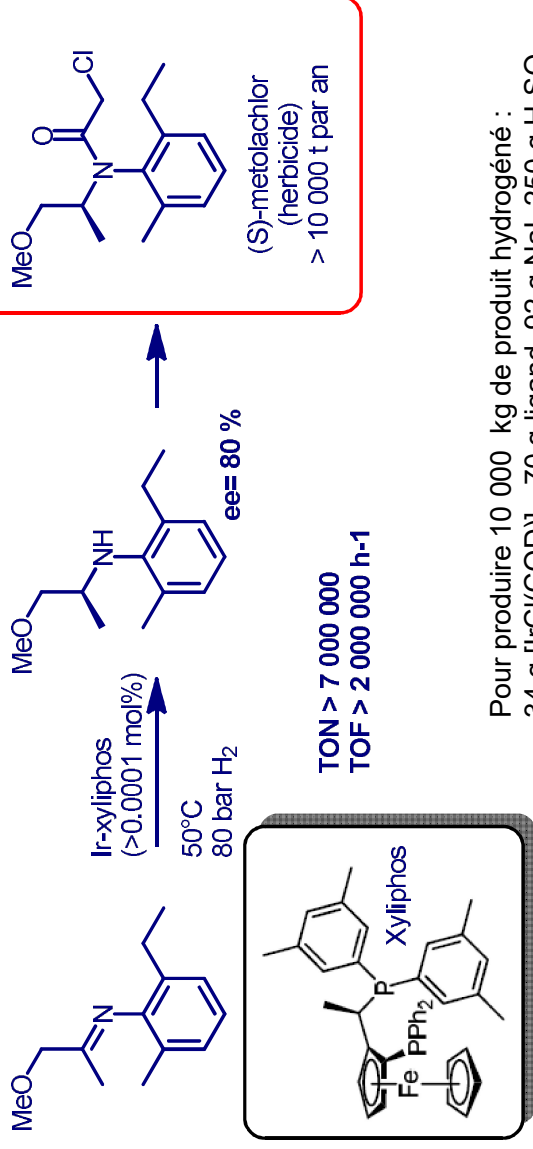
(Merck) production à grande échelle d'un anti-diabétique

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Ir

hydrogénation d'oléfines par des catalyseurs chiraux d'iridium(I)

Production Industrielle du metolachlor (Ciba-Geigy-Syngenta)



Pour produire 10 000 kg de produit hydrogéné :
34 g [IrCl(COD)]₂, 70 g ligand, 92 g NaI, 250 g H₂SO₄
=> 99,6 % conversion en 4 h, ee = 80%

1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		18	
1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		18	
N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique		N° Atomique	
Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole		Symbole	
État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État		État	
1	H	2	He	3	Li	4	Be	5	B	6	C	7	N	8	O	9	F	10	Ne	11	Na	12	Mg	13	Al	14	Si	15	P	16	S	17	Cl	18	Ar
19	K	20	Ca	21	Sc	22	Ti	23	V	24	Cr	25	Mn	26	Fe	27	Co	28	Ni	29	Cu	30	Zn	31	Ga	32	Ge	33	As	34	Se	35	Br	36	Kr
37	Rb	38	Sr	39	Y	40	Zr	41	Nb	42	Mo	43	Tc	44	Ru	45	Rh	46	Pd	47	Ag	48	Cd	49	In	50	Sn	51	Sb	52	Te	53	I	54	Xe
55	Cs	56	Ba	57-71	La	58	Ce	59	Pr	60	Nd	61	Pm	62	Sm	63	Eu	64	Gd	65	Tb	66	Dy	67	Ho	68	Er	69	Tm	70	Yb	71	Lu		
87	Fr	88-103	Ra	89	Ac	90	Th	91	Pa	92	U	93	Np	94	Pu	95	Am	96	Cm	97	Bk	98	Cf	99	Es	100	Fm	101	Md	102	No	103	Lr		

Les masses atomiques entre parenthèses sont celles de l'isotope le plus stable ou le plus commun.

Tableau Périodique Copyright du designer interface © 1997 Michael Davah. Plable.com Dernière mise à jour 12 févr. 2012

Abondance Ir = 4. 10⁻⁴ ppm dans croûte terrestre

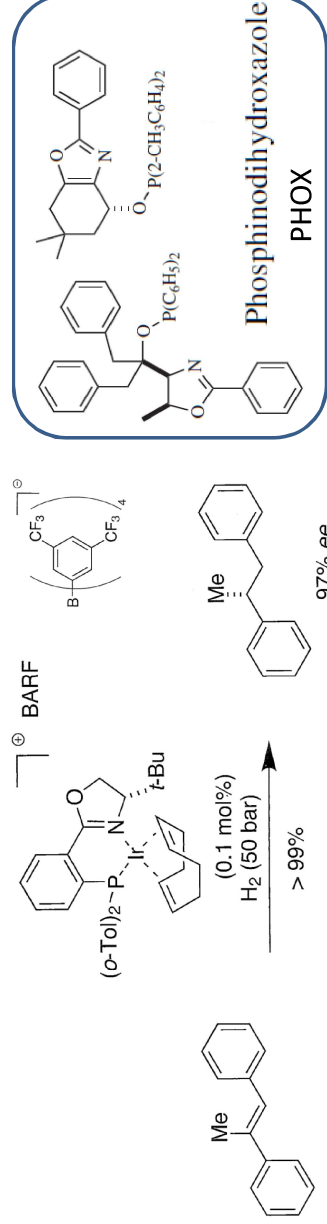
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Ir

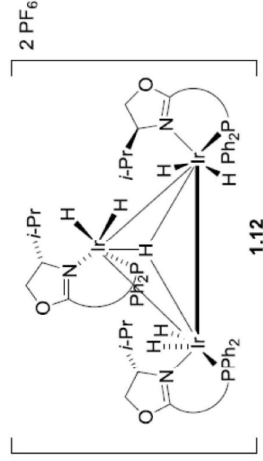
hydrogénation d'oléfines non fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux d'iridium(I)

Utilisation de catalyseur cationique d'iridium portant des ligands chiraux (P, N) (Pfaltz)



Pfaltz *et al.* *ACIE* **1998**, 37, 2897

- Grande variété d'oléfines non fonctionnalisées réduites avec ee élevés
- Faibles charges catalytiques
- Forte influence du contre anion non coordonnant sur la réactivité et sur la conversion (PF_6^- , SbF_6^- , BF_4^- , BPh_4^- moins efficaces que BARF)
- BARF empêche la formation d'un trimère d'iridium inactif



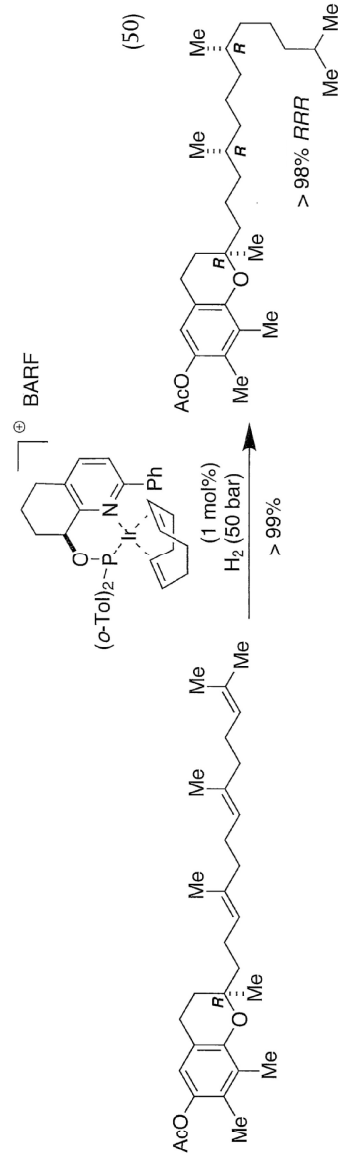
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=C

Ir

hydrogénation d'oléfines non fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux d'iridium (I)

Utilisation de catalyseur cationique d'iridium portant des ligands chiraux (P, N) (Pfaltz)



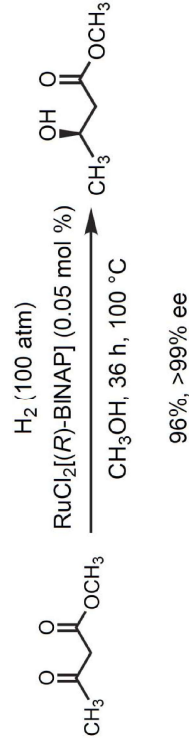
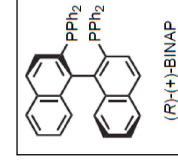
Pfaltz *et al.* *Science* **2006**, *311*, 642
ACIE **2006**, *45*, 5194

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

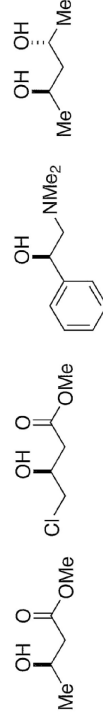
2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

hydrogénation de cétones fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)



Noyori *et al.* *JACS* **1987**, *109*, 5856; (Nobel Lecture) *ACIE* **2002**, *41*, 2008



Reviues : Noyori, *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 36
 Ager *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3327

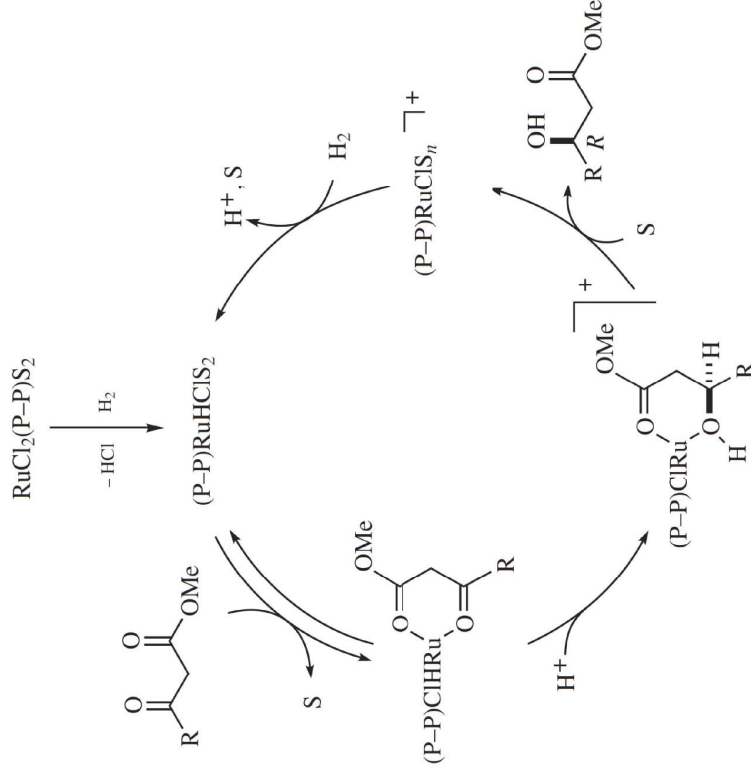
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

hydrogénation de cétones fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

mécanisme



- Le substrat doit contenir un groupement fonctionnel polaire pour la chélation
- Le catalyseur peut être préparé *in situ*
- Ligands achiraux anioniques du précatalyseur sont importants pour l'activité
- [Ru(OCHO)₃]₂(BINAP) est inactif
- Conditions de réactions douces (pression, charge catalytique, température) avec une tolérance pour une grande variété de groupes fonctionnels.

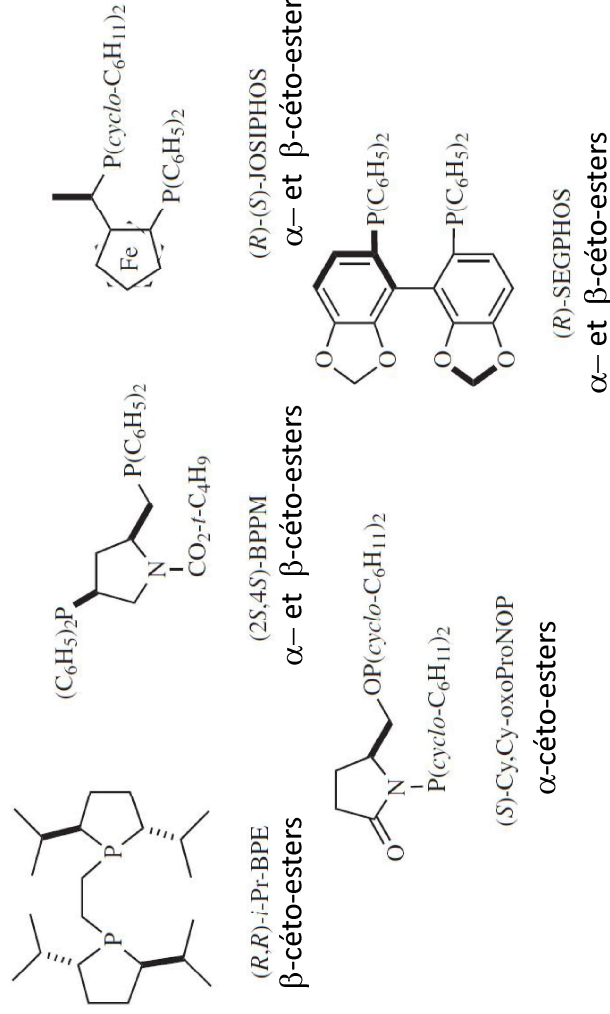
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

hydrogénation de cétones fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

Exemples de ligands chiraux utilisés en hydrogénation asymétrique de cétones

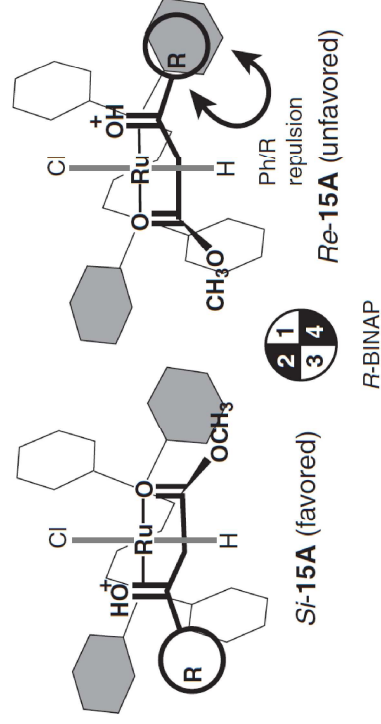


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

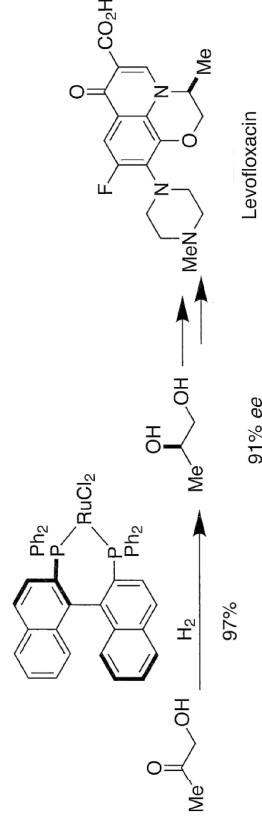
Ru

hydrogénation de cétones fonctionnalisées par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

mécanisme



Application à la synthèse de la lévofloxacine (antibactérien) (Sanofi-Aventis)



Noyori *et al.* *PNAS* **2004**, *101*, 5356 et *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163

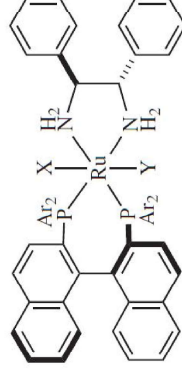
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

hydrogénation de cétones simples par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)



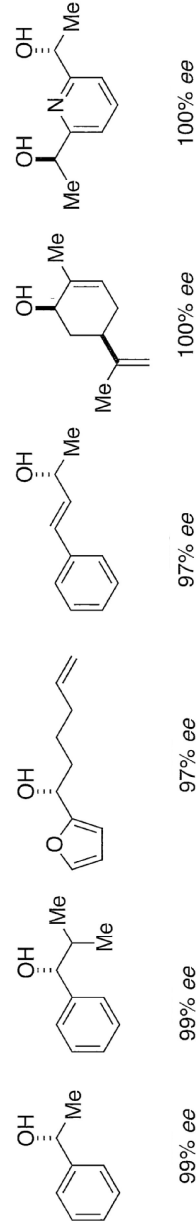
Ru catalyst:



Ar = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃

trans-RuCl₂[(*S,S*)-xylybinap][(*S,S*)-dpen]: X = Y = Cl

trans-RuH(η¹-BH₄)[(*S,S*)-xylybinap][(*S,S*)-dpen]: X = H, Y = η¹-BH₄

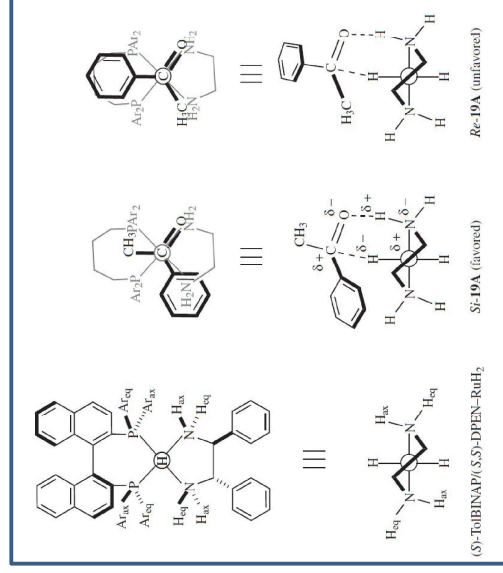
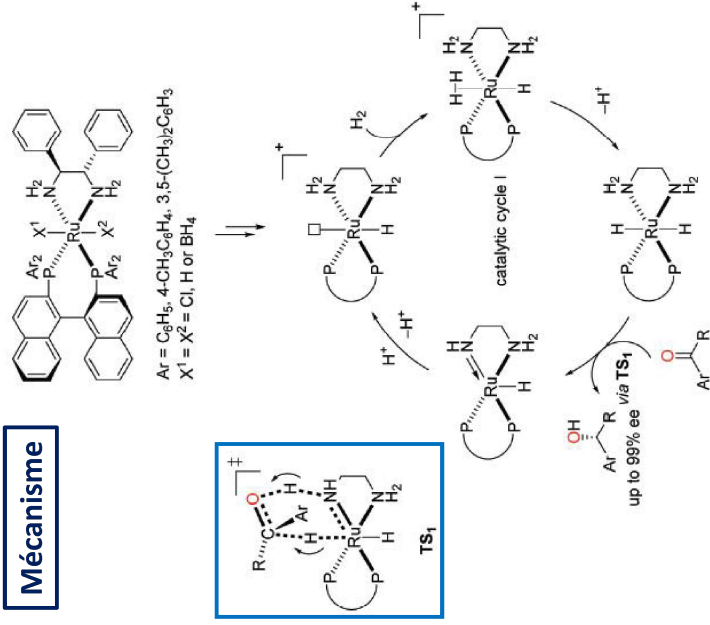


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

hydrogénation de cétones simples par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

Mécanisme



Excellente activité catalytique (ex : acetophénone : Ru 100 000 :1) rationalisée par un **mécanisme non-classique métal–ligand bifonctionnel** utilisant un “effet NH” via un état de transition à six centres.

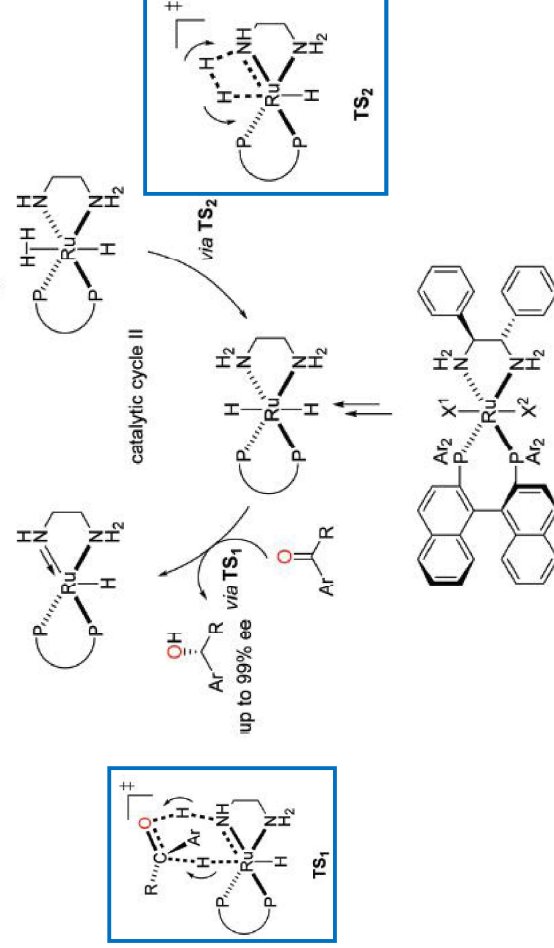
Noyori et al. *AC/E* 2001, 40, 40 – Gordon et al *Dalton Trans* 2016 45, 6756.

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

hydrogénation de cétones simples par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

Mécanisme : conditions basiques



Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 3,5-(CH₃)₂C₆H₃
X¹ = X² = Cl, H or BH₄

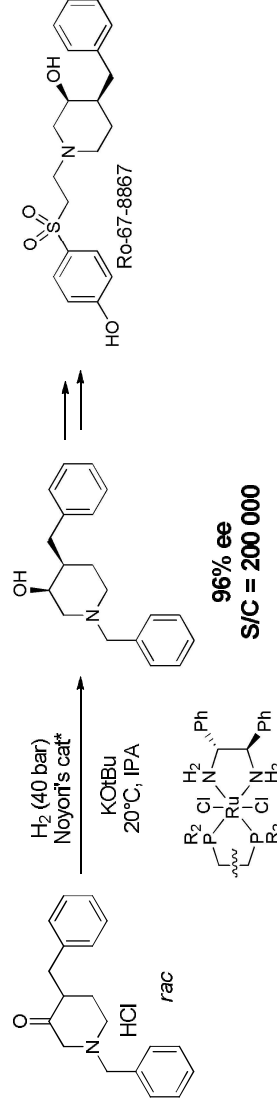
Noyori et al. *AC/E* 2001, 40, 40 – Gordon et al *Dalton Trans* 2016 45, 6756.

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

hydrogénation de cétones simples par des catalyseurs chiraux de ruthénium (II)

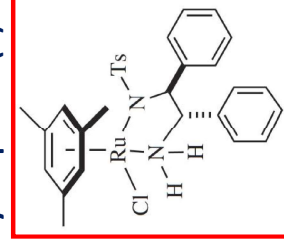
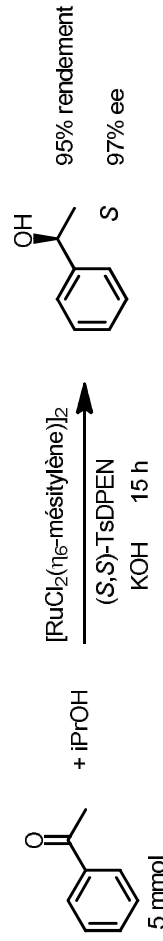
Procédé Hoffmann-La Roche pour la synthèse d'antagonistes du récepteur NMDA 2B



II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)



Précatalyseur formé *in situ*

Isopropanol = source d'hydrogène et solvant [substrat] = 0,1 M

Rapport substrat : Ru : (S,S)-TsDPEN : KOH 200 : 1 : 2 : 5

Calcul du TON et du TOF ??

S/C = 100

TON = nb de moles de produit désiré formé / nb de moles de catalyseur
 = $5 \cdot 10^{-3} \times 0,95 / (2 \times 5 \cdot 10^{-3} / 200)$
 = $4,75 \cdot 10^{-3} / 5 \cdot 10^{-5} = 95$

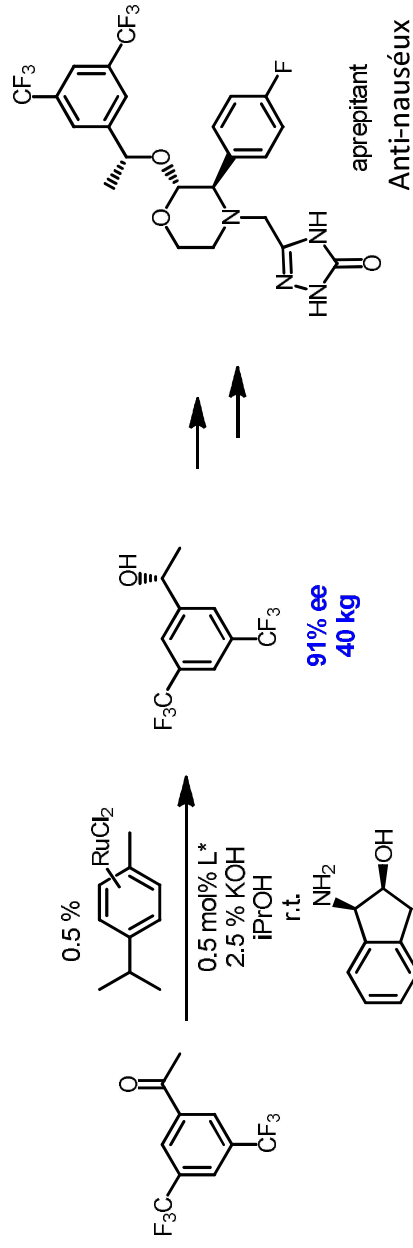
TOT = TON / temps

= $95 / 15 = 6,33 \text{ h}^{-1}$

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)



Org. Pr. Res. Dev., 2003, 14, 3581

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)

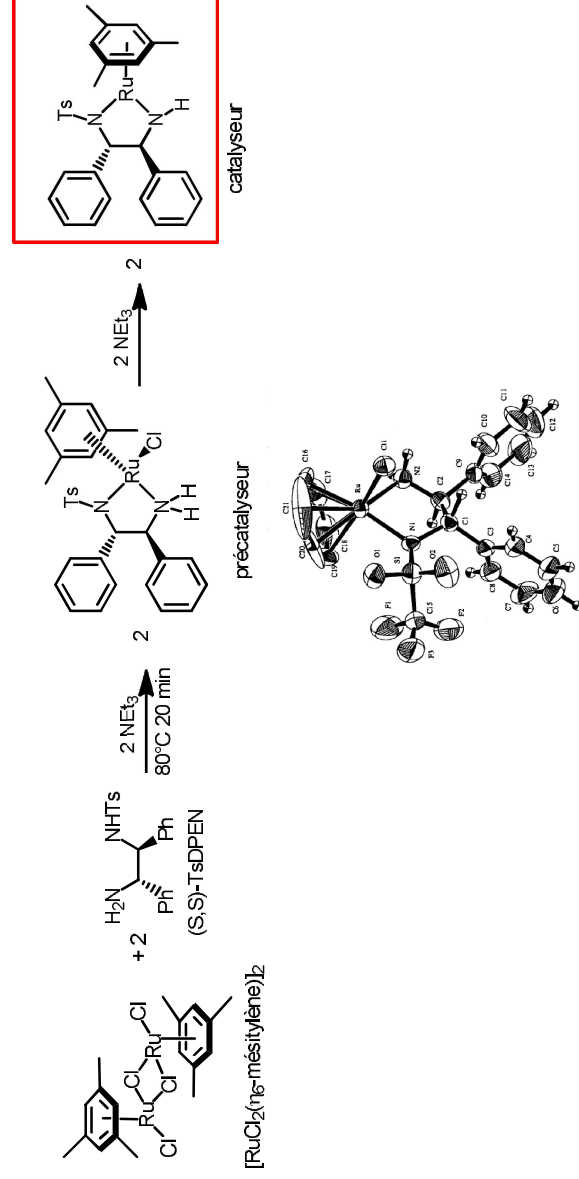
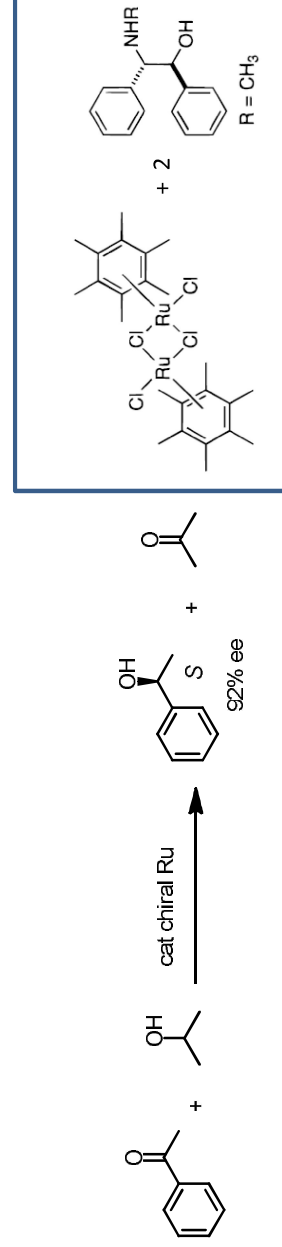
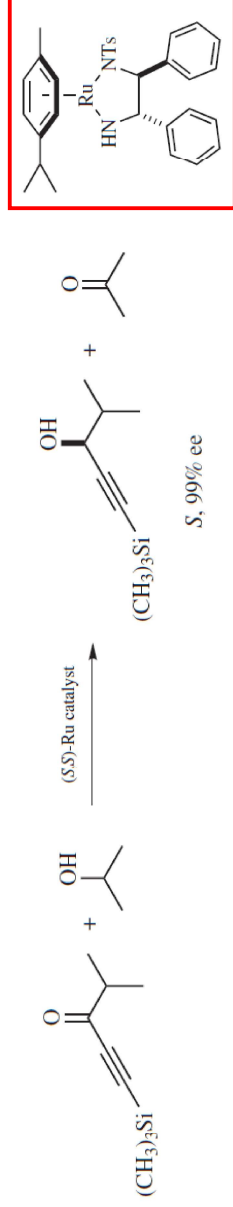


Figure 1. ORTEP plot (50% probability ellipsoids) of the molecular structure of (P-RuCl₂(L1,2,3)-N)-SO₂CF₃(NC(CH₃)₂CH₂CH₂NH₂); (P-Ru-N1), 2.189(6); Ru1-N2, 2.105(6); N11-C11, 1.573(8); N21-C21, 1.486(10). Selected bond angles (deg): Ru1-N11-N11, 120.7(3); Ru1-N11-C11, 112.7(4); Ru1-N21-C21, 112.7(4); Ru1-N11-N21, 112.7(4); Ru1-N21-C11, 112.7(4); C11-Ru1-N21, 78.7(2).

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)

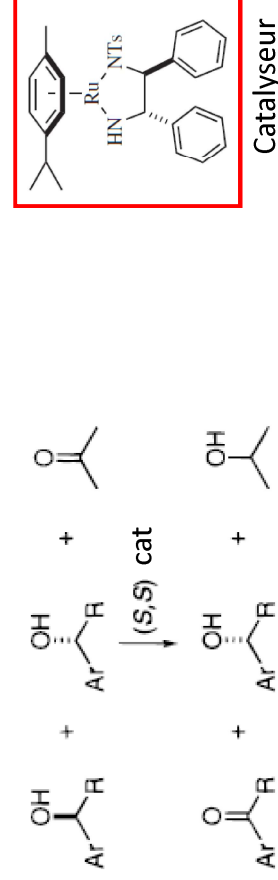


Noyori *et al.* JACS **1995**, 117, 7562; JACS **1996**, 118, 2521, Acc. Chem. Res. **1997**, 30, 97

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Dédoublement cinétique d'alcools secondaires catalysé par Ru (II)



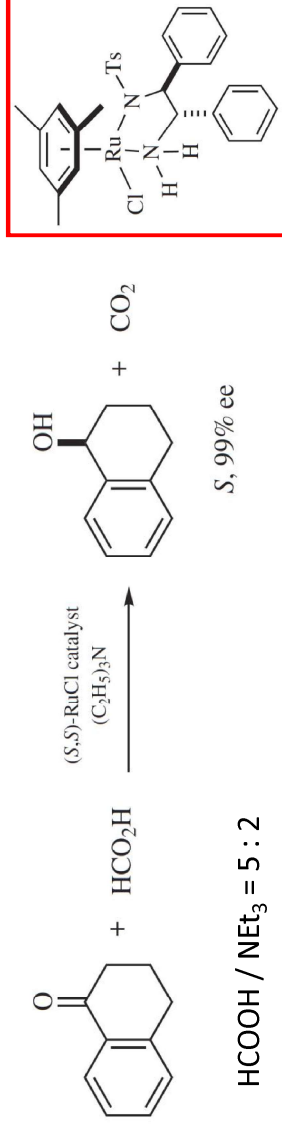
Ar=Ph, R=CH₃ 36 h à 28°C, [alcool]= 2M / acétone
50% alcool n'ayant pas réagit 92% ee configuration R

Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.-J.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 288

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

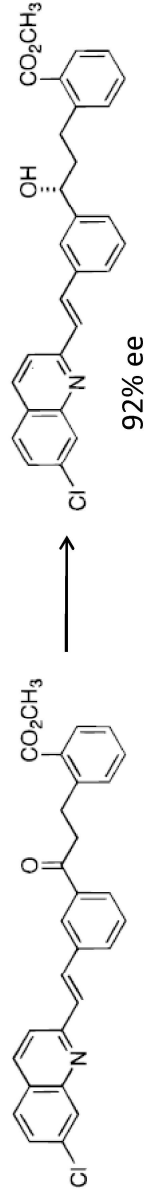
Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)



HCOOH / NEt₃ = 5 : 2

Réaction irréversible : meilleurs conversions qu'avec l'isopropanol

Procédé chimiosélectif : la réaction n'affecte pas les oléfines, les fonctions ester, sulfure, sulfone, nitro, furane, thiophène et nitrile



Antagoniste du récepteur LTD4

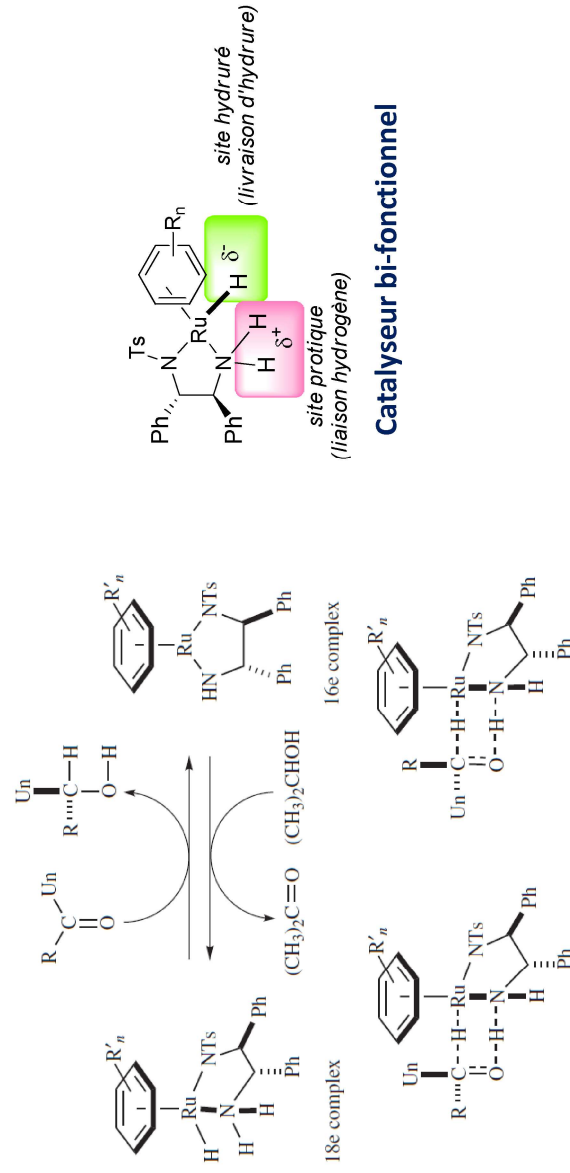
Noyori *et al.* JACS **1995**, 117, 7562; JACS **1996**, 118, 2521; Acc. Chem. Res. **1997**, 30, 97

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)



Re-24A (favored)

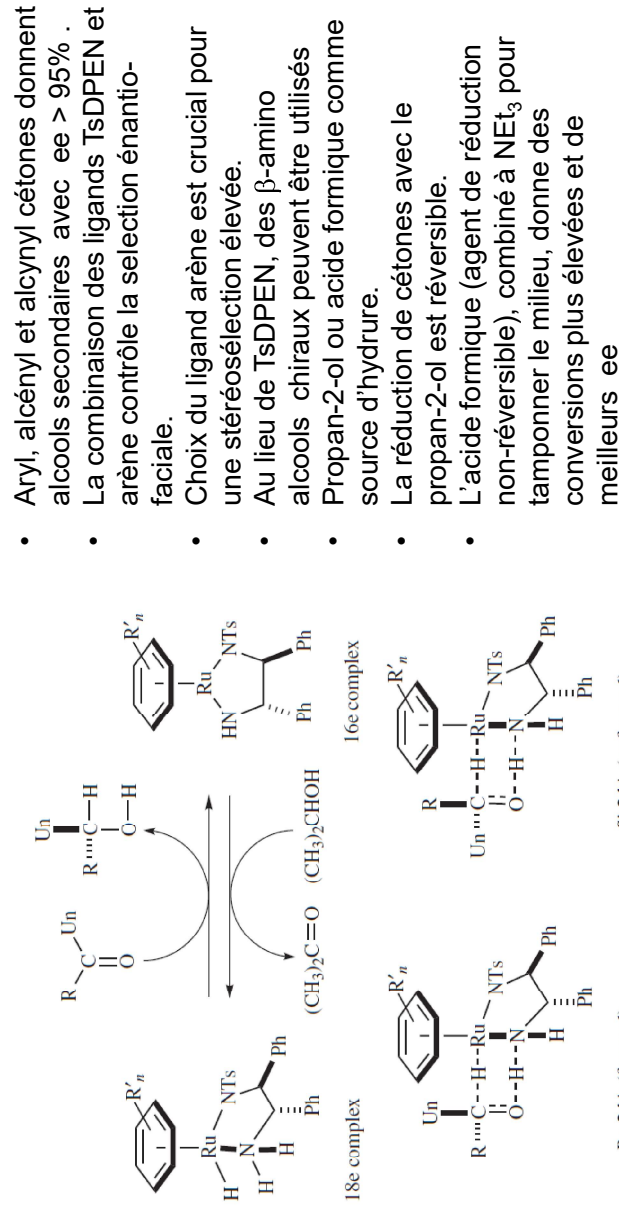
Si-24A (unfavored)

(R = alkyl; Un = alkenyl, alkynyl, or aryl)

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)

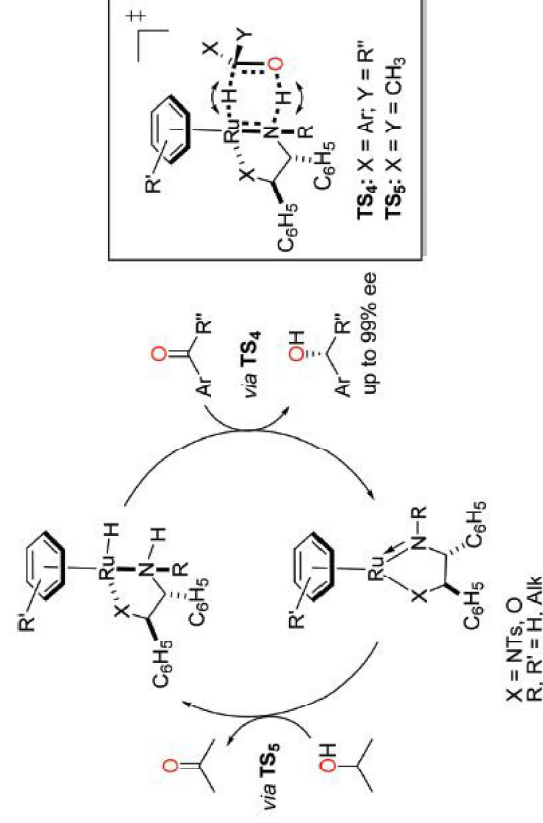


- Aryl, alcényl et alcynyl cétones donnent alcools secondaires avec ee > 95% .
- La combinaison des ligands TsDPEN et arène contrôle la sélection énantiofaciale.
- Choix du ligand arène est crucial pour une stéréosélection élevée.
- Au lieu de TsDPEN, des β-amino alcools chiraux peuvent être utilisés
- Propan-2-ol ou acide formique comme source d'hydrure.
- La réduction de cétones avec le propan-2-ol est réversible.
- L'acide formique (agent de réduction non-réversible), combiné à NEt₃ pour tamponner le milieu, donne des conversions plus élevées et de meilleurs ee

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)

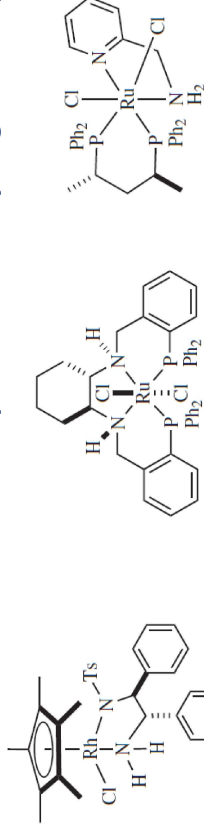


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

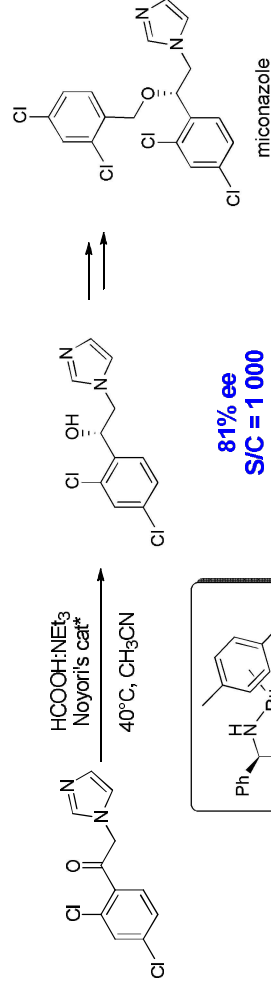
2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

Réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)



Procédé Dowpharma pour la synthèse d'un antifongique



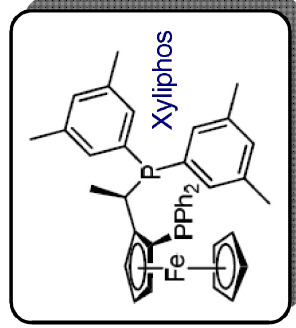
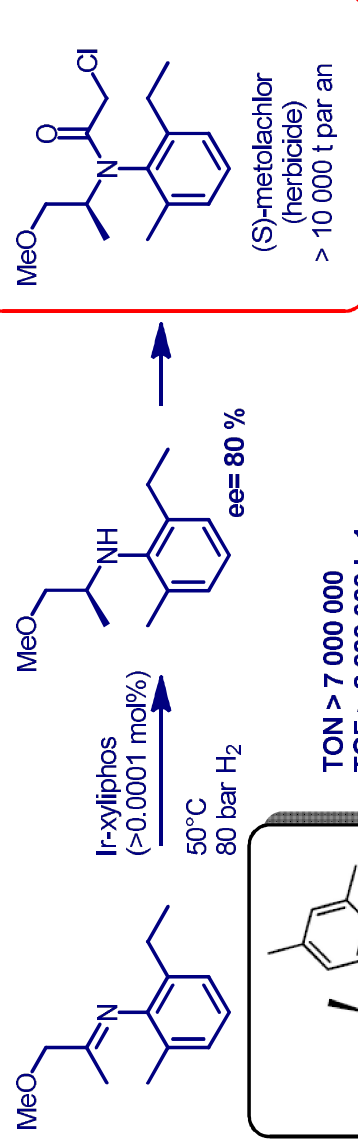
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ir

Réduction énantiosélective d'imines par hydrogénation catalysée par Ir(I)

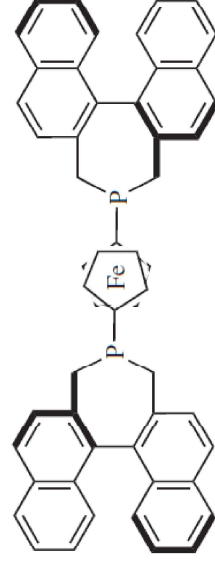
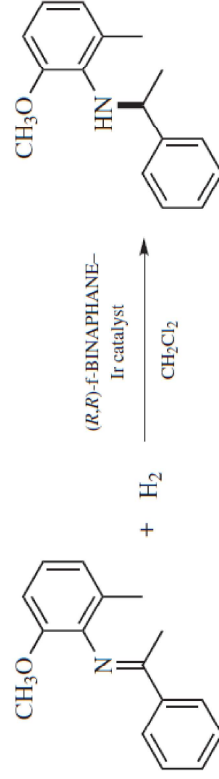
Production Industrielle du metolachlor (Ciba-Geigy-Syngenta)



II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ir

Réduction énantiosélective d'imines par hydrogénation catalysée par Ir(I)



(*R,R*)-f-BINAPHANE

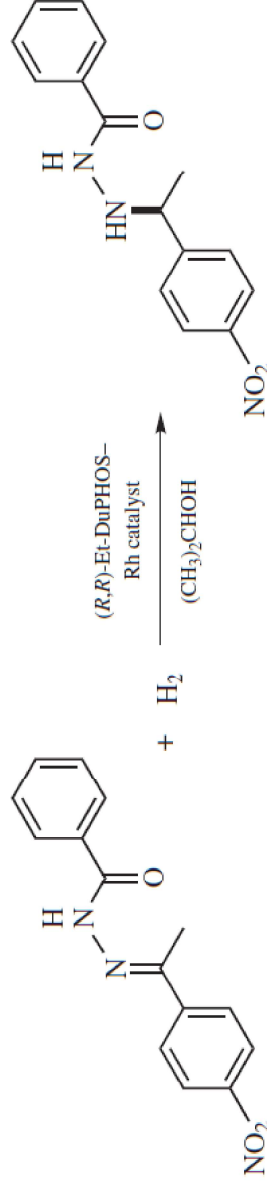
Réduction spécifique des *N*-aryl imines aromatiques

Dengming, X.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425.

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène 2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Rh

Réduction énantiosélective d'imines par hydrogénation catalysée par Rh(I)



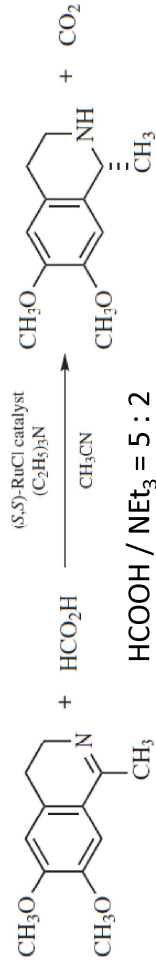
Réduction spécifique des *N*-acyl hydrazones aromatiques

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

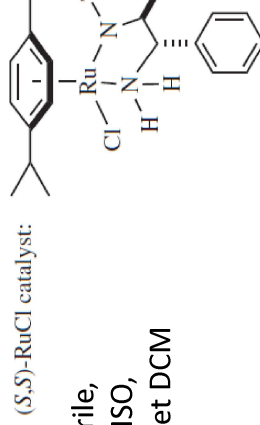
2 – hydrogénation énantiosélective de liaisons C=O

Ru

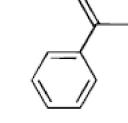
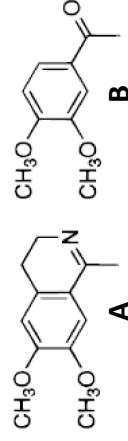
Réduction énantiosélective d'imines par transfert d'hydrogène catalysée par Ru (II)



$R, 95\% \text{ ee}$
Salsolidine
Inhibiteur de transférase



Solvants : acétonitrile,
DMF, DMSO,
Acétone et DCM



Réaction compétitive : **A** réagit 1000 fois plus vite que **B**

α -méthylstyrène ne réagit pas