



# COMPLEXES CYCLORUTHÉNÉS

# Des complexes aux catalyseurs énantiosélectifs

Thèse de Doctorat pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Louis Pasteur

présentée par

## Jean-Baptiste Sortais

soutenue publiquement le 26 Janvier 2007

### Membres du Jury :

G. Buono Professeur à l'Université Paul Cézanne, Marseille

A. Echavarren Professeur à l'Institut Català d'Investogació Quimica, Espagne

P. Pale
 J.G. de Vries
 Professeur à l'Université Louis Pasteur, Strasbourg
 Professeur à l'Université de Groningen, Pays Bas
 Muñiz
 Professeur à l'Université Louis Pasteur, Strasbourg

C. Sirlin Maître de Conférences à l'Université Louis Pasteur, Strasbourg

L. Barloy Chargé de Recherches au C.N.R.S., StrasbourgM. Pfeffer Directeur de Recherches au C.N.R.S., Strasbourg

# Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Synthèses Métallo-Induites, UMR 7177, LC03, de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg, entre le 1 septembre 2003 et le 26 janvier 2007.

Je voudrais évidemment remercier en premier lieu, Michel Pfeffer, Directeur de Recherches du CNRS, et directeur du LSMI, de m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je voudrais aussi le remercier pour l'ensemble des discussions que nous avons eues, pour son soutien moral quand c'était nécessaire et pour la liberté et la confiance qu'il m'a accordées. J'ai énormément appris à vos côtés Michel.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance aux Professeurs Patrick Pale de l'Université Louis Pasteur, Gérard Buono de l'Université Paul Cézanne et Antonio Echavarren de l'ICIQ pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Leur présence, le jour de la soutenance, fut pour moi un honneur.

Le Professeur Johannes G. de Vries a joué un rôle important tout au long de ce travail. Sans la collaboration étroite entre le LSMI et l'entreprise DSM, cette étude n'aurait pas pu être réalisée dans un temps aussi court. Je voudrais aussi le remercier ici pour les échanges fructueux que nous avons eus au fil de ces années.

Enfin, le Professeur Kilian Muñiz a eu la gentillesse de relire mon manuscript en me faisant profiter de ces connaissances sur la réduction asymétrique des cétones et d'assister à cette thèse .

Ces quatres années n'auraient pas été ce qu'elles furent sans la présence au quotidien de Dr. Laurent Barloy, Chargé de Recherches au C.N.R.S., et Dr. Claude Sirlin, Maître de Conférences de l'Université Louis Pasteur. Je voudrais vous remercier chaleureusement

pour votre disponibilité, votre attention et tout ce que vous m'avez apporté et transmis. Votre diversité et votre complémentarité m'auront forgé une vision élargie des métiers de chercheur et d'enseignant-chercheur, un mélange de rigueur scientifique et de folie inventive!

Mes remerciements vont également aux Drs. Lionel Allouche, Roland Graff, Jean-Daniel Sauer et Maurice Coppe du Service Commun de RMN, ainsi qu'au Pr. Richard Welter, à Nathalie Gruber et surtout au Dr. André de Cian du Service Commun des Rayons X. Sans leur précieuse collaboration, un bon nombre de résultats serait resté dans l'ombre.

Je ne saurais oublier l'ensemble des membres du laboratoire, permanents, non-permanents qui furent mes collègues ou mes esclaves durant ces années pour la bonne humeur et l'émulation intellectuelle qui règnent au sein du LSMI.

Une pensée spéciale pour Marc Mermillion-Fournier et Johanne Jego avec qui j'ai partagé plus que mes journées...

# Table des matières

1	Intr	oducti	on Générale	1
	1.1	Réacti	ons de fonctionnalisation de liaisons C-H	2
	1.2	Propri	étés photo- et électrochimiques	(
		1.2.1	Photoluminescence	(
		1.2.2	Oxydoréduction	-
	1.3	Applio	cation en catalyse homogène	(
<b>2</b>	Cyc	lométa	allation 1	ļ
	2.1	Introd	uction	
	2.2	Comp	lexes cycloruthénés dérivés d'amines primaires	
		2.2.1	Synthèse des ruthénacycles	
		2.2.2	Intermédiaires de la réaction de cyclométallation	2(
		2.2.3	Ruthénacycles portant un ligand ancillaire phosphine	) 2
		2.2.4	Détermination de la structure tridimensionnelle des complexes 2	) 2
		2.2.5	Étude de la stabilité configurationelle	(
	2.3	Comp	lexes cycloruthénés dérivés d'amines secondaires 4	(
		2.3.1	Synthèse des ruthénacycles	(
		2.3.2	Ruthénacycle portant un ligand ancillaire phosphine	6
		2.3.3	Détermination de la structure tridimensionnelle des complexes 4	6
		2.3.4	Étude de la stabilité configurationnelle	,
	2.4	Vers le	es complexes de deuxième génération	,
		2.4.1	Stabilité de la liaison Ru-arène	58
		2.4.2	Substitution de l'arène par un ligand bidentate	)(
	2.5	Conclu	ısion	1 2
3	Des	comp	lexes aux catalyseurs 6	7
	3.1	_	uction	; (
		3.1.1	Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène 6	; (
		3.1.2	Addition asymétrique de Michael	
	3.2		fert énantiosélectif d'hydrogène	
		3.2.1	Mise en évidence de l'activité des catalyseurs	

3.2.3 Étude avec les catalyseurs isolés	79 85 90 93 93 95 99 103
3.2.5 Mise en évidence de l'importance de la structure du catalyseur 3.2.6 Extension du champ des substrats	85 90 93 93 95 99 103
3.2.6 Extension du champ des substrats	90 93 93 95 99 103
3.3 Addition asymétrique de Michael	93 93 95 99 103
3.3.1 Formation de liaisons carbone-carbone	93 95 99 103 <b>109</b>
3.3.2 Formation de liaisons azote-carbone	95 99 103 <b>109</b>
	99 103 <b>109</b>
2.2.2. Intermédiaires des réactions aza Michaël	103 <b>109</b>
3.3.3 Intermédiaires des réactions aza-Michaël	109
3.4 Conclusion	
4 Étude mécanistique	
4.1 Introduction	113
4.1.1 Mécanismes de transfert d'hydrogène	
4.1.2 Catalyseurs bifonctionnels métal-ligand	
4.1.3 Cas des complexes cycloruthénés dérivant des benzylamines?	
4.2 Isolement des intermédiaires supposés	
4.2.1 Synthèse de 2 complexes hydrures pontés	120
4.2.2 Caractérisation : structure et stéréochimie	
4.2.3 Interprétation de la formation de l'hydrure ponté linéaire <b>26</b>	136
4.2.4 Différentes voies de synthèse du complexe <b>27</b>	142
4.2.5 Mécanisme de l'isomérisation de <b>26</b> en <b>27</b>	143
4.2.6 Application des complexes hydrures pontés en catalyse	147
$4.2.7$ Structure RX de l'analogue cycloruthéné du complexe ${f L1c}$	148
4.2.8 Bilan sur la recherche des intermédiaires	150
4.3 Étude cinétique	153
4.3.1 Mise en évidence la cinétique de type Michaelis-Menten	153
4.3.2 Mise en équation du modèle michaelien	154
4.3.3 Exploitation des données cinétiques à 293 K	157
4.3.4 Détermination des paramètres thermodynamiques : étude en tem-	
pérature	160
4.4 Origine de l'énantiosélectivité	161
4.5 Conclusion	164
5 Conclusion Générale	169
6 Partie expérimentale	173
6.1 Partie expérimentale du chapitre 2	
6.1.1 Généralités	
6.1.2 Cycloruthenation of primary benzylamines	
6.1.3 Cyclometallation of secondary benzylamines	

Publications	219
Glossaire des complexes synthétisés	213
B.2 Données structurales	
B.1.2 Répresentation Ortep du complexe <b>32</b>	
B.1.1 Conditions de cristallisation	
B.1 Un complexe carbonate cycloruthéné	. 208
Structure d'un complexe trinucléaire	207
A.3 Paramètres thermodynamiques	. 204
A.2 Paramètres cinétiques	
A.1 Résultats de l'étude complète en température	
Étude cinétique michaelienne	201
6.4 Crystallographic data	. 190
6.3.2 Kinetics	. 190
6.3.1 Isolement des intermédiaires du transfert d'hydrogène	. 188
6.3 Partie expérimentale du chapitre 4	. 188
6.2.5 Synthesis of complexe <b>25</b>	. 187
6.2.4 Typical procedure for aza-Michael reactions	
6.2.3 Typical procedure for Michael addition	
tubes	-
6.2.1 Typical procedure for the catalytic transfer hydrogenation in Schlen	
6.2 Partie expérimentale du chapitre 3	
6.1.4 Cyclometallated complexes without benzene ligand	. 184

# Chapitre 1

Introduction Générale :
Applications des complexes
cycloruthénés

# Sommaire

1.1 Réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H	4
1.2 Propriétés photo- et électrochimiques	6
1.2.1 Photoluminescence	6
1.2.2 Oxydoréduction	7
1.3 Application en catalyse homogène	9

La cyclométallation de ligands par les complexes des métaux de transition est l'un des domaines les plus anciens de la chimie organométallique, connu depuis le début des années 60, et l'un des mieux développé. Il a été rapidement admis qu'il s'agissait de la voie de synthèse la plus facile pour accéder aux complexes des métaux de transition possédant une liaison carbone-métal; de plus comme ces composés sont généralement stables, ils sont facilement caractérisables. Par conséquent, plusieurs milliers de publications traitant de cette réaction sont parues ces 40 dernières années<sup>a</sup>. <sup>2-11</sup> La voie de synthèse la plus répandue pour accomplir la synthèse de complexes cyclométallés est l'activation CH, et c'est pourquoi cette réaction était et demeure encore un modèle important pour l'activation CH des hydrocarbures par les métaux de transition. De nombreuses applications des composés métallacycles telles que leur utilisation comme auxiliaires chiraux, comme composés mésogènes ou luminescents ainsi que leurs potentiels comme agents actifs en biologie a contribué sans aucun doute à la popularité de cette thématique de recherche. Le palladium est sans hésitation le métal de transition qui a été le plus largement étudié, comme le prouve l'immense diversité des ligands qui ont été métallés. <sup>12</sup> Un regain d'intérêt pour ces complexes émergea ces 10 dernières années lorsqu'ils furent identifiés comme des catalyseurs très efficaces pour la formation de liaison C-C et C-Y (Y étant un hétéroatome), avec des TON et TOF jamais atteints pour ces réactions. 13-19 Cependant toutes les tentatives effectuées pour démontrer l'implication de l'unité palladacyclique dans ces réactions catalysées ont échoué, jusqu'à maintenant, pour la majorité des réactions étudiées : il a été démontré que la première étape du cycle catalytique consistait en la réduction du Pd(II) en Pd(0) qui conduisait à des nanoparticules, qui sont très vraisemblablement les espèces actives. $^{20-23}$  Une exception à ce comportement sont les réarrangements de aza-Claisen où les catalyseurs de Pd(II) sont nécessaires.<sup>24–29</sup>

Les complexes cyclométallés du ruthénium ont été beaucoup moins étudiés que leurs analogues cyclopalladés. Parmi les 2500 références trouvées sur la base de données Sci-Finder portant sur la cyclométallation, seules 250 traitent du ruthénium. Néanmoins, l'intérêt suscité par les complexes cycloruthénés est grandissant : la moitié de ces articles est parue depuis 2000. Nous allons étudier le parallèle qu'il existe entre le développement des complexes cycloruthénés et la multiplication de leurs applications.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>2462 références sont trouvées sur Sci-Finder en utilisant les mots cléfs "cyclometallation" et "orthometallation".

### 1.1 Réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H

L'orthométallation des ligands triarylphosphine et triarylphosphites par le ruthénium est connue depuis longtemps comme une réaction d'activation C-H.<sup>3</sup> Les premières synthèses de complexes cycloruthénés ont été décrites par Bruce et coll.<sup>30–36</sup> dans les années 1970 : [CpRuMe(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1) chauffé au reflux de la décaline conduit à la formation du complexe cyclométallé 2 après élimination de CH<sub>4</sub>. Par réaction de ce même complexe avec l'azobenzène, le complexe 3 est obtenu (Figure 1.1). Cependant, l'application en syn-

FIG. 1.1 – Premiers complexes cycloruthénés synthétisés. (i) reflux, décaline. (ii) azobenzene, pentane, reflux.

thèse organique de cette réaction d'activation ne s'est développée qu'à partir des années 1990. Les additions des liaisons  $C_{sp2}$ -H des arènes sur les oléfines est une réaction très utile, car elle permet l'alkylation d'un noyau aromatique sans avoir recours à l'utilisation de groupes fonctionnels très réactifs comme les halogènes ou les triflates. Les premiers résultats de fonctionalisation de liaison C-H par clivage de la liaison C-H ont été décrits par Lewis et coll. Teles complexe  $\mathbf{4}$ , possédant un ligand phosphite orthométallé catalyse la réaction d'échange H/D des phénols en position ortho sous pression de  $D_2$  en présence de KOPh comme co-catalyseur (Figure 1.2). Cette réaction illustre la réversibilité de la réaction d'orthométallation catalysée par le ruthénium.

De plus, la réaction du phénol avec l'éthylène en présence du catalyseur 5 conduit à la formation du 2,5-diéthylphénol<sup>39</sup> (Figure 1.3). Pour ces réactions, la coordination

Fig. 1.2 – Réaction de deutération sélective du phénol en position ortho,  $P = P(OPh)_3$ 

du phosphite sur le ruthénium est importante et l'addition de phénolate de potassium est cruciale. L'étape clef de cette réaction est l'échange du phénol alkylé porté par le phosphite avec une molécule de phénol. Ces résultats indiquent que les substituants (ici phosphore), qui sont capables de coordiner les métaux de transition, peuvent être utilisés comme groupe directionnel pour la fonctionnalisation des liaisons C-H.

Fig. 1.3 – Alkylation sélective du phénol en position ortho par l'éthylène,  $P = P(OPh)_3$ 

En 1993, Murai a décrit le premier exemple d'alkylation efficace et sélective de cétones aromatiques avec des oléfines catalysée par RuH<sub>2</sub>(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.<sup>41</sup> Dans cette réaction, la coordination de l'oxygène du groupe carbonyle fut proposée comme l'étape clef de la réaction catalytique. La coordination de l'atome d'oxygène facilite l'approche du ruthénium de la liaison C-H en position ortho et stabilise le métallacycle intermédiaire qui se forme

par addition oxydante de la liaison C-H sur le ruthénium (Figure 1.4). Cette réaction implique le clivage et l'addition de la liaison C-H en position ortho de la cétone sur l'oléfine. Cette réaction a ouvert le chemin a un grand nombre de réactions de fonctionnalisation

$$\begin{array}{c} O \\ + \\ Si(OEt)_3 \end{array} \xrightarrow{RuH_2(CO)(PPh_3)_3} \xrightarrow{Si(OEt)_3} \\ Ru(0) \\ \hline \\ Ru \\ H \end{array}$$

Fig. 1.4 – Réaction de Murai : alkylation d'une cétone aromatique par une oléfine catalysée par un complexe de ruthénium

de liaisons C-H non activées catalysées par les métaux de transition tels que Rh, Ru et Ir. 42,43 Un facteur important du succès de ces réactions, passant par la formation d'un métallacycle, réside dans la réversibilité de la réaction d'activation C-H et dans la chélation par un hétéroatome du métal qui rapproche ce dernier de la liaison C-H et stabilise le métallacycle intermédiaire. De plus, cette assistance participe à la haute régiosélectivité de ces réactions ce qui est un élément essentiel en synthèse organique.

### 1.2 Propriétés photo- et électrochimiques

#### 1.2.1 Photoluminescence

L'introduction d'un ligand bidentate C-N dans la sphère de coordination pour modifier les propriétés électroniques des complexes du ruthénium est à l'origine du développement de nombreux complexes cycloruthénés. Un grand nombre de complexes cyclométallés dérivés de la 2-phénylpyridine (php-H) et du di-(o-pyridyl)-1,3-benzène (dpb-H) ont été synthétisés comme analogue des complexes  $[Ru(bpy)_3]^{2+}$  et  $[Ru(tpy)_3]^{2+}$  (Figure 1.5). Le fort caractère  $\sigma$ -donneur de l'atome de carbone des ligands C-N est à l'origine des pro-

priétés intéressantes de ces complexes. 44,45 Les premiers complexes cycloruthénés dérivés

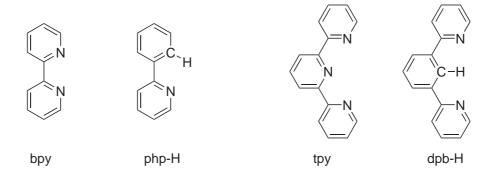


Fig. 1.5 – Ligands polydentates azotés et leurs homologues cyclométallables : 2,2'-bipyridine (bpy); 2-phénylpyridine (php-H); 2,2' : 6',2"-Terpyridine (tpy) et di-(o-pyridyl)-1,3-benzene (dpb-H)

de la 2-phénylpyridine ont été synthétisés pour leurs propriétés spectroscopiques<sup>46–54</sup> et électrochimiques. Les complexes de type  $[Ru(php)(bpy)_2]^+$  synthétisés par Selbin<sup>55–57</sup> et par Constable<sup>58</sup> ont montré des propriétés d'absorption et d'émission très différentes par rapport au complexe  $[Ru(bpy)_3]$ . La bande d'absorption de la transition de transfert de charge métal-ligand est très intense.<sup>56</sup> L'introduction du ligand dpb-H à la place du ligand tpy dans les complexes  $[Ru(terpy)_2]^{2+}$  par Sauvage et coll. a permis d'obtenir des complexes qui sont photoluminescents à température ambiante.<sup>46</sup>

### 1.2.2 Oxydoréduction

La seconde propriété de ces complexes cyclométallés est une diminution très importante du potentiel d'oxydation du couple Ru(II)/Ru(III) par rapport à leurs analogues azotés (E = +0.47V (ENH) pour  $[Ru(php)(bpy)_2]^{58}$ , E = 1.354V (ENH) pour  $[Ru(bpy)_3]$ ). De ce processus électrochimique est réversible.

Cette modification des potentiels d'oxydo-réduction a permis la construction de complexes dinucléaires du ruthénium à valence mixte Ru(II)/Ru(III) pour étudier les propriétés de communication entre les centres rédox.<sup>59-61</sup> Le complexe 6 constitué de deux fragments [Ru(php)(bpy)<sub>2</sub>] relié par un espaceur anthracène, présente un couplage électronique très important entre les deux centres métalliques, comparé à ceux déterminés pour des complexes dont la distance métal-métal est similaire.<sup>62</sup>

Fig. 1.6 – Fil moléculaire basé sur un complexe cycloruthéné binucléaire

Ces complexes ont aussi été testés avec succès comme médiateurs d'électrons dans les réactions enzymatiques. 63-70 Les médiateurs de transfert d'électrons permettent le transfert des électrons d'une électrode au site actif d'une enzyme (Figure 1.7) : l'enzyme est oxydée par le complexe et ce dernier est régénéré par voie électrochimique. Les qualités requises pour obtenir de bons médiateurs sont : une taille suffisamment petite pour atteindre le site actif de l'enzyme, un potentiel d'oxydoréduction adapté et une vitesse d'échange d'électrons (k<sub>3</sub>, Figure 1.7) avec le site rédox de l'enzyme très élevée. Dans le cas de l'oxydation du D-glucose par la Glucose Oxydase, le complexe [Ru(bpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, non cyclométallé, ne permet pas d'oxyder la forme réduite de la Glucose Oxydase (Tableau 1.1, entrée 1), car le potentiel rédox du couple Ru(II)/Ru(III) est trop élevé. [Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(bpy)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> et [Ru(php)(bpy)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) possèdent quasiment le même potentiel d'oxydoréduction Ru(II)/Ru(III), mais le complexe [Ru(php)(bpy)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) est un meilleur médiateur d'électrons<sup>67,69</sup> car sa vitesse de transfert d'électrons est 10<sup>3</sup> fois plus élevée que celle de [Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(bpy)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (Tableau 1.1, entrées 2 et 3).

TAB. 1.1 – Potentiels d'oxydo-réduction Ru(II)/Ru(III) et constantes de vitesse pour le transfert électronique entre les espèces Ru(III) et l'enzyme Glucose Oxydase

Complexes	$E^{\circ}$ (V / ECS)	$k_3 (M^{-1}s^{-1})$
	1.044	-
$[\mathrm{Ru}(\mathrm{H}_2\mathrm{O})_2(\mathrm{bpy})_2](\mathrm{PF}_6)_2$	0.292	$2.2 \ 10^4$
$[Ru(php)(bpy)_2](PF_6)$	0.280	$0.3 \ 10^8$

+D-glucose

Glucose Oxydase (ox)

$$+D$$
-glucose

Glucose Oxydase (red) +

 $\delta$ -D-gluconalactone +  $2H^+$ 

Glucose Oxydase (red) +  $2Ru(III)$ 
 $\delta$ -D-gluconalactone +  $2Ru(III)$ 

Fig. 1.7 – Oxydation du D-glucose par la Glucose Oxydase : rôle du complexe cycloruthéné médiateur d'électrons

#### 1.3 Application en catalyse homogène

Enfin, bien que les complexes du ruthénium en tant que catalyseurs ou précatalyseurs soient de plus en plus étudiés, 71 les complexes cycloruthénés, possédant une liaison Ru-C stable, ont été très peu utilisés en catalyse homogène. L'intérêt des ruthénacycles en catalyse homogène a pourtant été montré dès 1987 par Lewis qui a mis en évidence que les complexes cycloruthénés 4 (Figure 1.2) et 7 (Figure 1.8) étaient des catalyseurs robustes, très actifs et sélectifs pour l'hydrogénation des oléfines, <sup>37</sup> alors que l'analogue de 4 nonorthométallé [HClRu(P(OPh)<sub>3</sub>)] est inactif.

Fig. 1.8 – Hydrogénation sélective de la carvone en dihydrocarvone catalysée par un complexe cycloruthéné

Récemment, quelques équipes ont montré l'intérêt de la présence de la liaison Ru-C au sein de catalyseurs de réduction des cétones en alcools par transfert d'hydrogène<sup>72–77</sup> (Figures 1.9 et 1.10). Nous discuterons plus en détail des résultats obtenus avec ces catalyseurs au chapitre 3.

Fig. 1.9 – Réduction des cétones par transfert d'hydrogène

Fig. 1.10 – Complexes cycloruthénés actifs en transfert d'hydrogène

En conclusion, nous nous sommes engagés dans un projet dont l'objectif est double. En nous basant sur la réaction de cycloruthénation développée ces dernières années au Laboratoire de Synthèses Métallo-Induites, nous avons envisagé la synthèse de nouveaux complexes cyclométallés du ruthénium dérivés de ligands chiraux de type benzylamines primaires et secondaires. Nous avons choisi ensuite, pour étudier l'influence de la présence de la liaison ruthénium-carbone dans ces composés par rapport aux complexes homologues décrits dans la littérature, de tester ces nouveaux complexes comme catalyseurs homogènes énantiosélectifs de transfert d'hydrogène.

# Références

- 1. Ryabov, A. D. Chem. Rev. 1990, 90, 403-24.
- 2. Dehand, J.; Pfeffer, M. Coord. Chem. Rev. 1976, 18, 327.
- 3. Bruce, M. I. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1977, 16, 73.
- 4. Omae, I. Coord. Chem. Rev. 1979, 28, 97.
- 5. Omae, I. Chem. Rev. 1979, 79, 287.
- 6. Omae, I. Coord. Chem. Rev. 1980, 32, 235.
- 7. Omae, I. Coord. Chem. Rev. 1982, 245.
- 8. Constable, E. C. Polyhedron **1984**, 3, 1037.
- 9. Rothwell, I. P. Polyhedron 1985, 4, 177.
- 10. Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; van Koten, G. Chem. Eur. J. 1998, 4, 759.
- 11. Dunina, V. V.; Gorunova, O. N. Russ. Chem. Rev. 2004, 73, 309.
- 12. Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. Chem. Rev. 2005, 105, 2527–2571.
- 13. Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.
- 14. Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. Eur. J. Inorg. Chem. **2001**, 1917–1927.
- 15. Bedford, R. B. Chem. Commun. **2003**, 1787–1796.
- 16. van der Boom, M. E.; Milstein, D. Chem. Rev. 2003, 103, 1759.
- 17. Singleton, J. T. Tetrahedron **2003**, *59*, 1837–1857.
- 18. Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Holder, D. Coord. Chem. Rev. 2004, 248, 2283.
- 19. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. J. Organomet. Chem. 2004, 689, 4055–4082.
- 20. Farina, V. Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 1553–1582.
- 21. Reetz, M. T.; de Vries, J. G. Chem. Commun. 2004, 1559–1563.
- 22. Consorti, C.; Flores, F.; Dupont, J. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 12054–12065.
- 23. Cassol, C.; Umpierre, A.; Machado, G.; Wolke, S.; Dupont, J. J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 3298–3299.

12 RÉFÉRENCES

24. Weiss, M. E.; Fischer, D. F.; Xin, Z.-q.; Jautze, S.; Schweizer, W. B.; Peters, R. *Angew. Chem.*, *Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694–5698.

- 25. Overman, L. E.; Owen, C. E.; Pavan, M. M.; Richards, C. J. Org. Lett. **2003**, 5, 1809.
- 26. Anderson, C. E.; Overman, L. E. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12412.
- 27. Kirsch, S. F.; Overman, L. E.; Watson, M. P. J. Org. Chem. 2004, 69, 8101.
- 28. Prasad, R. S.; Anderson, C. E.; Richards, C. J.; Overman, L. E. Organometallics **2005**, 24, 77.
- 29. Anderson, C. E.; Donde, Y.; Douglas, C. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 648.
- 30. Bruce, M. I.; Howard, J.; Nowell, I. W.; Shaw, G.; Woodward, P. *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.* **1972**, 1041–1042.
- 31. Bennett, R. L.; Bruce, M. I.; Goodall, B. L.; Iqbal, M. Z.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc.*, *Dalton Trans.* **1972**, 1787–1791.
- 32. Bruce, M. I.; Shaw, G.; Stone, F. G. A. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1973, 1667–1672.
- 33. Bruce, M. I.; Gardner, R. C. F.; Goodall, B. L.; Stone, F. G. A. *Chem. Commun.* **1974**, 185–186.
- 34. Bruce, M. I.; Goodall, B. L.; Sheppard, G. L.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc.*, *Dalton Trans.* **1975**, 591–5.
- 35. Bennett, M. A.; Bruce, M. I.; Matsuda, I. Aust. J. Chem. 1975, 28, 1265–1272.
- 36. Bruce, M. I.; Gardner, R. C. F.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 81–9.
- 37. Lewis, L. N. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 743–9.
- 38. Lewis, L. N. Inorg. Chem. 1985, 24, 4433–4435.
- 39. Lewis, L. N.; Smith, J. F. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 2728–2735.
- 40. Parshall, G.; Knoth, W.; Shunn, R. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 4990.
- 41. Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatni, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
- 42. Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. Chem. Rev. 2002, 102, 1731–1769.
- 43. Kakiuchi, F.; Murai, S. Acc. Chem. Res. 2002, 35,..
- 44. Lees, A. J. Chem. Rev. 1987, 87, 711–743.
- 45. Barigelletti, F.; Ventura, B.; Collin, J.-P.; Kayhanian, R.; Gaviña, P.; Sauvage, J.-P. Eur. J. Inorg. Chem. **2000**, 2000, 113–119.

RÉFÉRENCES 13

46. Collin, J. P.; Beley, M.; Sauvage, J. P.; Barigelletti, F. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 186, 91–3.

- 47. Constable, E. C.; Cargill Thompson, A. M. W.; Cherryman, J.; Liddiment, T. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 235, 165–71.
- 48. Mamo, A.; Stefio, I.; Poggi, A.; Tringali, C.; DiPietro, C.; Campagna, S. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1173–1185.
- 49. Yam, V. W. W.; Chu, B. W. K.; Cheung, K. K. Chem. Commun. 1998, 2773–2773.
- 50. Chavarot, M.; Pikramenou, Z. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 6865–6868.
- 51. Yam, V. W.; Chu, B. W. K.; Ko, C. C.; Cheung, K. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1911–1919.
- 52. Yam, V. W.; Ko, C. C.; Chu, B. W. K.; Zhu, N. Y. Dalton Trans. 2003, 3914–3921.
- 53. Ott, S.; Borgstrom, M.; Hammarstrom, L.; Johansson, O. Dalton Trans. 2006, 1434–1443.
- 54. Lo, K. K. W.; Hui, W. K.; Chung, C. K.; Tsang, K. H. K.; Lee, T. K. M.; Li, C. K.; Lau, J. S. Y.; Ng, D. C. M. Coord. Chem. Rev. 2006, 250, 1724–1736.
- 55. Reveco, P.; Medley, J. H.; Garber, A. R.; Bhacca, N. S.; Selbin, J. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1096–9.
- 56. Reveco, P.; Schmehl, R. H.; Cherry, W. R.; Fronczeck, F. R.; Selbin, J. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4078–4082.
- 57. Reveco, P.; Cherry, W. R.; Medley, J.; Garber, A.; Gale, R. J.; Selbin, J. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 1842–5.
- 58. Constable, E. C.; Holmes, J. M. J. Organomet. Chem. 1986, 301, 203-8.
- 59. Beley, M.; Collin, J. P.; Louis, R.; Metz, B.; Sauvage, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8521–2.
- 60. Borgstroem, M.; Ott, S.; Lomoth, R.; Bergquist, J.; Hammarstroem, L.; Johansson, O. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4820–4829.
- 61. Fraysse, S.; Coudret, C.; Launay, J. P. Eur. J. Inorg. Chem. 2000, 1581–1590.
- 62. Fraysse, S.; Coudret, C.; Launay, J. P. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5880-5888.
- 63. Le Lagadec, R.; Alexandrova, L.; Estevez, H.; Pfeffer, M.; Laurinavius, V.; Razumiene, J.; Ryabov, A. D. Eur. J. Inorg. Chem. 2006, 2735–2738.
- 64. Ryabov, A. D.; Le Lagadec, R.; Estevez, H.; Toscano, R. A.; Hernandez, S.; Alexandrova, L.; Kurova, V. S.; Fischer, A.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1626–1634.
- 65. Ryabov, A. D.; Kurova, V. S.; Ivanova, E. V.; Le Lagadec, R.; Alexandrova, L. *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 1132–1139.

14 RÉFÉRENCES

66. Le Lagadec, R.; Rubio, L.; Alexandrova, L.; Toscano, R. A.; Ivanova, E. V.; Meskys, R.; Laurinavicius, V.; Pfeffer, M.; Ryabov, A. D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4820–4832.

- 67. Ryabov, A. D.; Soukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 6598–6600.
- 68. Alpeeva, I. S.; Soukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Shilova, N. V.; Bovin, N. V.; Csoregi, E.; Ryabov, A. D.; Sakharov, I. Y. J. Biol. Inorg. Chem. 2003, 8, 683–688.
- 69. Ryabov, A. D.; Sukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6529–6532.
- 70. Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M.; Ryabov, A. D. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *86*, 120–120.
- 71. Murahashi, S.-I., Ed.; Ruthenium in Organic Synthesis; Wiley: Weinheim, 2004.
- 72. Dani, P.; Karlen, T.; Gossage, R. A.; Gladiali, S.; van Koten, G. *Angew. Chem.*, *Int. Ed.* **2000**, *39*, 743–745.
- 73. Albrecht, M.; Kocks, B. M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 271–286.
- 74. Amoroso, D.; Jabri, A.; Yap, G. P. A.; Gusev, D. G.; Dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *Organometallics* **2004**, *23*, 4047–4054.
- 75. Baratta, W.; Da Ros, P.; Del Zotto, A.; Sechi, A.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Angew. Chem.*, *Int. Ed.* **2004**, *43*, 3584–3588.
- 76. Baratta, W.; Chelucci, G.; Gladiali, S.; Siega, K.; Toniutti, K.; Zanette, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 6214–6219.
- 77. Baratta, W.; Bosco, M.; Chelucci, G.; DelZotto, A.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. Organometallics 2006, 25, 4611–4620.
- 78. Fernandez, S.; Pfeffer, M.; Ritleng, V.; Sirlin, C. Organometallics **1999**, 18, 2390–2394.

# Chapitre 2

Cyclométallation des benzylamines primaires et secondaires par un complexe de Ru(II)

# Sommaire

2.1	Intr	$ {\it oduction}  \dots $	17
2.2	Con	nplexes cycloruthénés dérivés d'amines primaires	17
	2.2.1	Synthèse des ruthénacycles	17
	2.2.2	Intermédiaires de la réaction de cyclométallation	20
	2.2.3	Ruthénacycles portant un ligand ancillaire phosphine	24
	2.2.4	Détermination de la structure tridimensionnelle des complexes .	24
		Étude en solution	25
		Étude à l'état solide	29
		Discussion générale	34
	2.2.5	Étude de la stabilité configurationelle	36
2.3	Con	aplexes cycloruthénés dérivés d'amines secondaires	40
	2.3.1	Synthèse des ruthénacycles	40
	2.3.2	Ruthénacycle portant un ligand ancillaire phosphine	42
	2.3.3	Détermination de la structure tridimensionnelle des complexes .	42
		Étude en solution	42
		Étude à l'état solide	50
		Discussion générale	56
	2.3.4	Étude de la stabilité configurationnelle	57
2.4	$\mathbf{Vers}$	s les complexes de deuxième génération	57
	2.4.1	Stabilité de la liaison Ru-arène	58
	2.4.2	Substitution de l'arène par un ligand bidentate	59
2.5	$\mathbf{Con}$	clusion	62

#### 2.1 Introduction

Les ligands azotés ont été cyclopalladés dès les années 1965-1968 mais il a été longtemps pensé que l'azote devait être trisubstitué soit par des groupes alkyles, soit par des groupes aryles pour que la réaction de métallation ait lieu. L'explication rationnelle de cette idée était que l'encombrement des ligands affaiblissait la liaison Pd-N et que ainsi le palladium était suffisamment électrophile pour induire la substitution d'un proton aromatique. Un exemple de cette théorie fut mis en évidence par Dunina et coll. qui montra que les benzylamines secondaires pouvaient être directement cyclopalladées sur le substituant aryle, du moment que le carbone portant le substituant NHR était tertiaire (chirale). Plus tard, Fuchita et al. 4-7 ainsi que Vicente montrèrent que même les amines primaires non encombrées pouvaient être cyclopalladées par l'acétate de palladium.

Par opposition, les complexes de ruthénium ont rarement été utilisés avec succès pour la métallation des azotes hybridés sp<sup>3</sup>. La majorité des ligands azotés contenant des azotes sp<sup>2</sup> étaient des composés hétérocycliques tels que les dérivés de la pyridine (quinoléine ou imine). Nous avons trouvé que le complexe  $[(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2]_2$  était un bon précurseur pour la cyclométallation de dérivés d'amines tertiaires, de pyridine ou de quinoléine. La production de dérivés d'amines tertiaires, de pyridine ou de quinoléine.

### 2.2 Complexes cycloruthénés dérivés d'amines primaires

#### 2.2.1 Synthèse des ruthénacycles

Nous avons modifié les conditions expérimentales établies pour la cyclométallation des benzylamines tertiaires  $^{14}$  afin de cyclométaller les benzylamines primaires. Ainsi le traitement d'un équivalent d'amine 1-5 (Figure 2.1) avec un équivalent de  $[(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2]_2$  à température ambiante ( $20^{\circ}C$ ) pendant 3 jours dans l'acétonitrile (Figure 2.2) conduit à la formation des ruthénacyles 6-8, 10, 12 (Figure 2.3) avec des rendements allant de 33% à 82%. L'analyse du brut de réaction par RMN  $^{1}H$  indique une conversion de 100% de l'amine en complexe cyclométallé. Cependant, malgré ces conversions quantitatives, les rendements isolés sont plus faibles à cause de l'étape de purification sur colonne d'alumine. Sur le spectre RMN  $^{1}H$ , la signature de la réaction d'orthométallation est double : nous observons tout d'abord la disparition d'un proton aromatique, puis le déplacement vers

les champs faibles (déblindage) du signal du proton ortho (H6) à la liaison Ru-carbone.

$$NR^{2}R^{3}$$
 $NH_{2}$ 

1  $R^{1} = R^{2} = R^{3} = H$ 
2  $R^{1} = Me, R^{2} = R^{3} = H$ 
3  $R^{1} = Et, R^{2} = R^{3} = H$ 

Fig. 2.1 – Benzylamines primaires

Fig. 2.2 – Réaction de cycloruthénation

Il est important de noter qu'une sous-stœchiométrie de 1 pour 2 d'amine par rapport au précurseur de ruthénium (" $(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2$ ") a été utilisée afin d'éviter la coordination d'une seconde amine sur le centre métallique après que la réaction de métallation a eu lieu. En effet, lorsque cet adduit se forme, nous n'avons pas été capables de séparer les deux complexes cycloruthénés. Pour illustration, la structure radiocristallographique du complexe 10' où un ligand (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine a substitué le ligand acétonitrile du complexe 10 est représentée sur la Figure 2.4. Les monocristaux de 10' ont été obtenus par inadvertance par décomposition partielle du complexe 10 lors de tentatives de cristallisation de ce dernier par diffusion de n-pentane dans une solution saturée de THF.

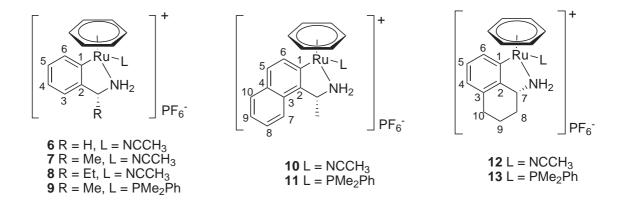


Fig. 2.3 – Complexes cycloruthénés 6-13 dérivant des benzylamines primaires

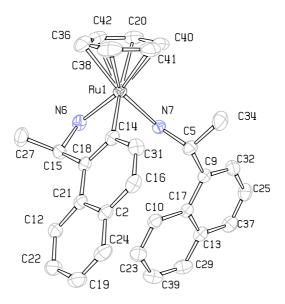


FIG. 2.4 – Diagramme Ortep du composé  $\mathbf{10}$ '; Les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilités et les atomes d'hydrogènes, PF<sub>6</sub> et une molécule de THF sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru1-N6 2.136(3), Ru1-N7 2.181(2), Ru1-C14 2.063(3), Ru1-centroïde 1.700(4),C14-Ru1-N6 77.97(10), C14-Ru1-N7 84.92(11), N6-Ru1-N7 84.69(9), N6-Ru-centroïde 129.66(13).

#### 2.2.2 Intermédiaires de la réaction de cyclométallation

Il a souvent été postulé que la réaction de cyclométallation devait avoir lieu après la coordination de l'hétéroatome du ligand sur le centre métallique (ceci a été démontré dans le cas du palladium<sup>17–20</sup>). Nous avons vérifié que le ligand (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine 4 réagissait sur le complexe [( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> en absence de KPF<sub>6</sub> et de base pour conduire au complexe 14 dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figure 2.5). Une représentation Ortep de ce complexe et ses principales caractéristiques structurales sont données sur la Figure 2.8.

$$\begin{array}{c|c} CI & CH_2CI_2 \\ \hline RIU & 2 \\ \hline CI & Me \end{array}$$
 
$$\begin{array}{c} CH_2CI_2 \\ \hline R.T., 1h, Ar. \end{array}$$
 
$$\begin{array}{c} RU & CI \\ \hline Me & NH_2 & CI \\ \hline \end{array}$$

Fig. 2.5 – Synthese du complexe N-coordiné 14

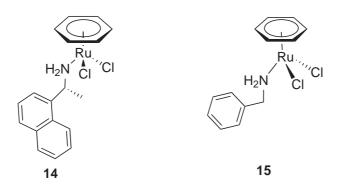


Fig. 2.6 – Complexes N-coordinés 14 et 15

La conversion de **14** en son dérivé cationique par abstraction d'un anion chlorure avec un large excès de KPF<sub>6</sub> dans CD<sub>3</sub>CN a été suivie par RMN (Figure 2.7). Cette espèce est très proche de celle qui avait été postulée précédemment<sup>14</sup> comme intermédiaire préalable à la réaction d'activation C-H par le ruthénium. Effectivement, les signaux RMN <sup>1</sup>H caractéristiques du complexe **10** apparaissent lors de l'addition de NaOH.

Fig. 2.7 – Cycloruthénation pas à pas

En suivant la même procédure, nous avons également synthétisé le complexe N-coordiné **15** à partir de la benzylamine et analysé ce dernier par radio-cristallographie (Figures 2.6 et 2.9). La comparaison des structures de **14** et **15** montre que la liaison ruthénium-azote est légèrement plus courte dans le complexe **15** (2.12 vs 2.16 Å), probablement pour des raisons stériques. L'absence de groupe méthyle sur le carbone benzylique du complexe **15** ne semble pas induire un changement significatif dans l'orientation du groupe aryle vis à vis du centre métallique (les distances C4<sup>...</sup>Cl2 dans le complexe **15** sont très similaires : 5.25 and 4.92 Å).

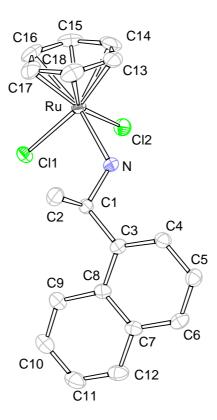


FIG. 2.8 – Diagramme Ortep du composé  $\mathbf{14}$ ; Les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilités et les atomes d'hydrogènes sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru-N 2.164(2), Ru-Cl1 2.4114(7), Ru-Cl2 2.4191(7), Ru-centroïde 1.651(3), N-Ru-Cl1 89.35(7), N-Ru-Cl2 82.74(7), Cl1-Ru-Cl2 86.80(3), N1-Ru-centroïde 128.57(15).

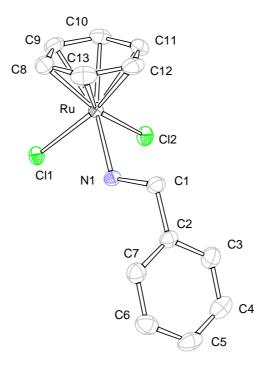


Fig. 2.9 – Diagramme Ortep du composé  $\mathbf{15}$ ; Les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilités et les atomes d'hydrogènes sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg]: Ru-N1 2.1287(17), Ru-Cl1 2.4175(5), Ru-Cl2 2.4068(5), Ru-centroïde 1.649 (2), N1-Ru-Cl1 80.93(5), N1-Ru-Cl2 83.33(5), Cl2-Ru-Cl1 86.653(19), N1-Ru-centroïde 130.76 (10).

#### 2.2.3 Ruthénacycles portant un ligand ancillaire phosphine

Le ligand acétonitrile des complexes **7**, **10**, **12** peut être substitué par un ligand phosphine avec de bons rendements, de 76 à 78% (Figure 2.10). Une réactivité analogue a été récemment trouvée pour les complexes dérivant des amines tertiaires.<sup>21</sup>

Fig. 2.10 – Synthèse des complexes  $\bf 9, 11, 13$  par substitution du ligand NCMe par le ligand PMe<sub>2</sub>Ph

# 2.2.4 Détermination de la structure tridimensionnelle des complexes

Comme dans tous les complexes demi-sandwich du ruthénium, la géométrie autour du centre métallique de nos complexes est pseudotétraédrique; la configuration absolue du ruthénium est déterminée selon l'ordre de priorité suivant : 1)  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 2) CH<sub>3</sub>CN ou P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph, 3) NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 4) C<sub>aryl</sub>.<sup>22,23</sup> Les ligands amines primaires **2-5** sont tous chiraux et énantiopurs de configuration absolue  $R_C$ . Les complexes **7-13** existent donc tous en solution sous forme de mélanges de diastéréoisomères de configuration ( $R_C$ ,  $S_{Ru}$ ) et ( $R_C$ ,  $R_{Ru}$ ). Nous avons essayé de déterminer la structure tridimensionnelle des complexes **7-13**, c'est à dire leur configuration et la conformation du métallacycle à 5 chaînons, à la fois en solution et à l'état solide<sup>a</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Les conformations déterminées en solution et discutées ci-après sont celles qui sont principalement observées; il est évidemment possible que les conformations très minoritaires, en échange rapide, coexistent en solution.

#### Étude en solution

Les spectres RMN  $^{1}$ H- $^{1}$ H ROESY ou NOESY des complexes **7-13** montrent des taches NOE entre les signaux de l'arène  $\eta^{6}$ - $C_{6}$ H<sub>6</sub> et celui du proton H6 (sauf pour les diastéréiosmères qui sont en proportion très faibles en solution, c. à. d. les isomères minoritaires de **10** et **11**). Ces éléments sont caractéristiques de la présence de la liaison métal-carbone. De plus, l'étude approfondie des spectres RMN 1D et 2D nous a permis d'élucider la structure tridimensionelle de nos complexes en tenant compte de la stéréochimie du ligand en position benzylique qui est toujours R.

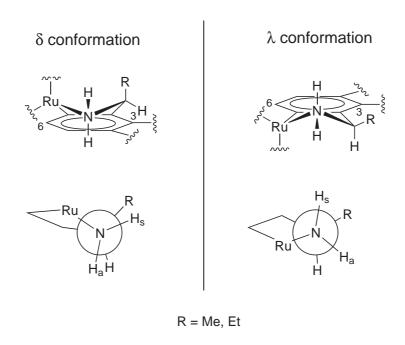


Fig. 2.11 – Conformation des métallacycles à 5 chaînons dans les complexes 7-11

Plusieurs données RMN fournissent des informations au sujet de la conformation des métallacycles à 5 chaînons des ruthénacycles. Elles indiquent que pour tous les complexes cycloruthénés, à l'exception de ceux dérivant du ligand (R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine,  $\mathbf{5}$ , soit les complexes  $\mathbf{7}$ - $\mathbf{11}$ , la conformation est enveloppe,  $\delta$  (le groupe R est en position axiale) pour l'un des isomères, alors que pour le second isomère, elle est enveloppe,  $\lambda$  (le groupe R est en position équatoriale)(Figure 2.11). Ceci peut être démontré à l'aide des projections de Newman (Figure 2.11), en utilisant la relation de Karplus

adaptée à l'unité HCNH.<sup>24</sup> La conformation  $\delta$  est caractérisée par 1) une constante de couplage scalaire  ${}^3J_{HCNH_s}$  très faible (0-3 Hz) pour le proton syn H<sub>s</sub>, en accord avec un angle de torsion proche de 90°; 2) une valeur modérée de la constante de couplage  ${}^3J_{HCNH_a}$  (4-7 Hz) pour le proton anti H<sub>a</sub> indicatrice un faible angle de torsion (généralement un fort effet NOE est aussi détecté entre les signaux CH et H<sub>a</sub>); 3) pour les complexes **7-9**, un fort effet NOE entre le proton H3 et le proton benzylique est observé, en accord avec une position pseudo-équatoriale pour ce dernier. Par opposition, les données spectroscopiques qui sont typiques de la conformation  $\lambda$  sont 1) une très forte valeur de la constante de couplage  ${}^3J_{HCNH_s}$  (10-12 Hz) et une tache NOE faible ou inexistante entre les signaux CH-H<sub>s</sub>, en accord avec un angle de torsion proche de 180°; 2) une valeur moyenne de la constante  ${}^3J_{HCNH_a}$  (5-6 Hz), associée à un faible angle de torsion; 3) pour les composés **7-9**, il existe une faible tache de corrélation NOE entre le proton benzylique en position axiale et le proton H3.

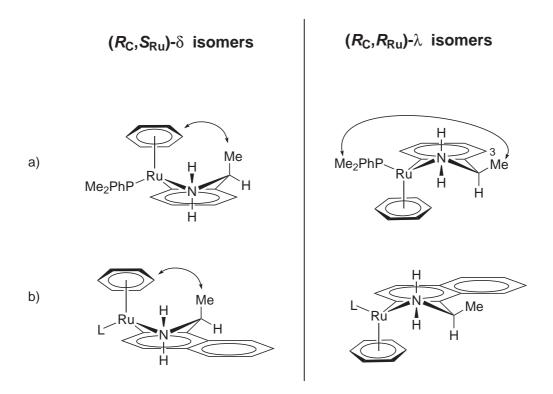


Fig. 2.12 – Diastéréoisomères des complexes a)  $\bf 9$ , et b)  $\bf 10$  (L = MeCN) and  $\bf 11$  (L = PMe2Ph). Les doubles flèches symbolisent les contacts NOE clefs.

Pour les complexes  $\mathbf{9}$ ,  $\mathbf{10}$  et  $\mathbf{11}$ , nous pouvons sans ambiguïté déterminer la configuration du diastéréoisomère possédant une conformation enveloppe  $\delta$  comme étant  $S_{Ru}$  car nous observons une tache NOE entre les signaux de l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> et ceux des protons du méthyle benzylique en position cis-1,3-diaxiale (Figure 2.12). Par conséquent, la configuration de l'autre isomère est  $R_{Ru}$ ; dans le cas du complexe  $\mathbf{9}$ , cette configuration peut aussi être identifiée grâce à la présence d'une tache NOE entre les méthyles portés par la phosphine et le méthyle en position benzylique.

Malheureusement, de telles interactions NOE décisives n'ont pas pu être détectées sur les spectres des complexes 7 et 8. Cependant, il est très probable que le conformère  $\delta$  possède une configuration absolue  $S_{Ru}$  et que le conformère  $\lambda$  possède une configuration  $R_{Ru}$  comme dessiné sur la Figure 2.13, tout d'abord parce que ces complexes sont très similaires au complexe 9 et ensuite parce que cette hypothèse est en accord avec les données cristallographiques ( $vide\ infra$ ).

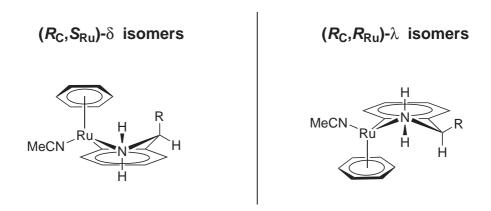


Fig. 2.13 – Diastéréoisomères des complexes 7 (R=Me) et 8 (R=Et)

Les complexes 12 et 13 sont des exceptions au sein de cette famille d'amines primaires cycloruthénées. La conformation des deux stéréoisomères est nécessairement  $\lambda$  car le substituant en position benzylique est inséré dans un cycle à 6 chainons (Figure 2.14), et donc est toujours en position équatoriale. Malheureusement, de nombreux signaux des deux isomères se superposent, et les constantes de couplages H-H n'ont pas pu être déterminées comme pour les complexes précédents. Cependant, la présence d'une tache de corrélation NOE entre les signaux du CH et de  $H_a$  a pu être observée mais aucune tache n'est détectée entre CH et  $H_s$ , ce qui est une indication en faveur de la conformation

 $\lambda$ . L'isomère majoritaire  $(R_{Ru})$  du complexe **12** est caractérisé par une tache NOE entre l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> et le proton benzylique en position 1,3-diaxiale. Un tel signal n'a pas été détecté pour le complexe homologue **13**, mais il est probable que l'isomère  $(R_{Ru})$  (caractérisé par diffraction des rayons X, vide infra) soit aussi l'isomère majoritaire.

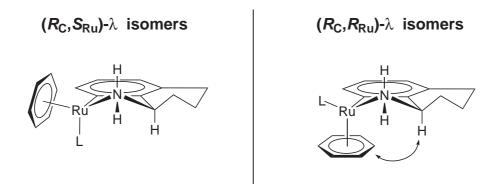


FIG. 2.14 – Diastéréoisomères des complexes **12** (L = MeCN) and **13** (L = PMe2Ph). Les doubles flèches symbolisent les contacts NOE clefs.

TAB. $2.1 - 0$	Caractéristiques	$\operatorname{des}$	diastéréoisomères	des	complexes	cycloruthénés	7-13	en
solution.								

	isomère	$(S_{Ru})$	isomère $(R_{Ru})$		rapport	
Composé	conformation	proportion	conformation	proportion	isomère majoritaire/	
		(%)		(%)	isomère minoritaire	
$7^a$	$\delta$	46	$\lambda$	54	1.2	
$8^a$	$\delta$	57	$\lambda$	43	1.3	
$9^{b}$	$\delta$	55	$\lambda$	45	1.2	
$10^{a}$	δ	97	$\lambda$	3	32	
$11^{b}$	$\delta$	85	$\lambda$	15	5.7	
$12^{c}$	$\lambda$	17	$\lambda$	83	4.9	
$13^{b}$	$\lambda$	22	$\lambda$	78	3.5	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Dans CD<sub>3</sub>CN; <sup>b</sup> Dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; <sup>c</sup> Dans CDCl<sub>3</sub>.

Les proportions de chaque diastéréoisomère pour les complexes 7-13 ont été inventoriées dans le tableau 2.1. Dans l'ensemble, deux catégories de complexes émergent, ceux qui présentent un rapport [isomère majoritaire]/[isomère minoritaire] faible ( $\simeq 1,2$ ), et les autres qui possèdent un rapport [isomère majoritaire]/[isomère minoritaire] élevé (> 3.5). Dans la première catégorie, la stabilité thermodynamique des isomères est comparables, alors que pour ceux de la seconde catégorie, un isomère est largement plus stable que l'autre (voir discussion ci-dessous).

#### Étude à l'état solide

Des monocristaux des complexes  $(R_C, S_{Ru})$ -7,  $(R_C, R_{Ru})$ -9,  $(R_C, S_{Ru})$ -11,  $(R_C, R_{Ru})$ -13 ont été analysés par diffraction des rayons X. Leur représentations ORTEP sont montrées sur les figures 2.15, 2.16, 2.17, et 2.18 respectivement. Les distances ci-après sont dans la gamme des distances attendues pour de tels composés<sup>25</sup> : Ru-centroïde (1,70-1,74 Å), Ru-C<sub>aryl</sub> (2.06-2.09 Å), Ru-N<sub>amine</sub> (2,12-2,14 Å), Ru-P (2,31-2,32 Å).

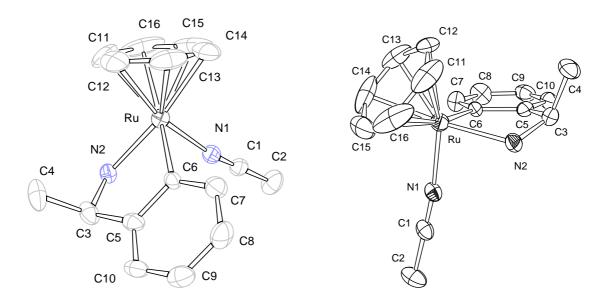


FIG. 2.15 – Deux diagrammes Ortep du composé  $(R_C, S_{Ru})$ -7; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité; les atomes d'hydrogènes et PF<sub>6</sub> sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru-centroïde 1.698 (6), Ru-N1 2.066(4), Ru-N2 2.120(4), Ru-C6 2.064(4), N1-Ru-N2 85.6(1), N1-Ru C6 86.3(1), N2-Ru-C6 78.2(2), N2-Ru-centroïde 132.59(4).

Tout d'abord, cette étude à l'état solide confirme ce qui avait été observé en solution par RMN pour ces composés. La conformation du métallacycle à 5 chaînons est enveloppe;

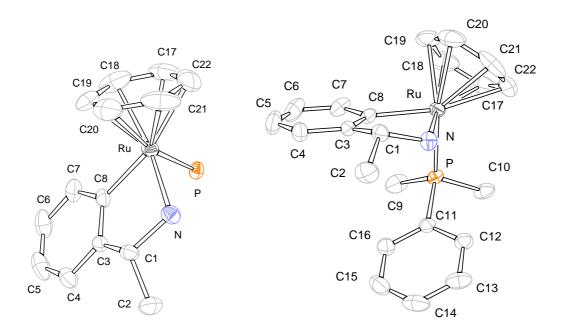


FIG. 2.16 – Deux diagrammes Ortep du composé  $(R_C, R_{Ru})$ -9; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité; les atomes d'hydrogènes, PF<sub>6</sub> et les substituants de PMe<sub>2</sub>Ph sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Rucentroïde 1.734(6), Ru-C8 2.070(4), Ru-N 2.133(3), Ru-P 2.3165(10), C8-Ru-N 78.08(15), N-Ru-P 90.99(10), C8-Ru-P 85.48(11), N-Ru-centroïde 127.83(3).

les atomes de carbones et l'atome métallique sont pratiquement coplanaires, avec des angles de torsion Ru- $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$ - $C_{benzyl}$  très faibles (2 à 6° en valeur absolue), et l'atome d'azote dévie plus ou moins de ce plan (les valeurs absolues de l'angle N- $C_{benzyl}$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  sont comprises entre 19 et 30°). Une configuration absolue  $S_{Ru}$  est toujours associée à une conformation  $\delta$  du métallacycle, et réciproquement une configuration absolue  $R_{Ru}$  est associée à une conformation  $\lambda$ . Par conséquent, le méthyle en position benzylique est axial dans le premier cas et équatorial dans le second. De plus, le ligand  $\eta^6$ - $C_6H_6$  est toujours en position pseudoaxiale; cependant cette position diffère d'une "vraie" position axiale, comme le montre les angles de torsion centroïde-Ru- $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  de valeur élevés (114 à 125°). Pour comparaison, dans les structures des complexes ( $R_C$ ,  $S_{Ru}$ )-7 et ( $R_C$ ,  $S_{Ru}$ )-11 où le groupe méthyle est aussi en position axiale, l'angle  $C_{methyl}$   $C_{benzyl}$ - $C_{aryl}$  varie de -97° à -101°. Par opposition, la position équatoriale du ligand ancillaire L (NCMe pour 7 et

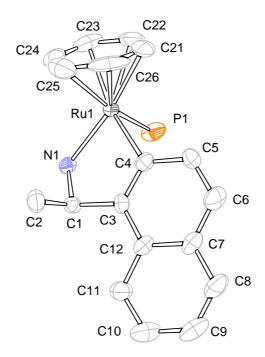


FIG. 2.17 – Diagramme Ortep d'une des moléculés inéquivalentes du composé  $(R_C, S_{Ru})$ 11; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité; les atomes d'hydrogènes, PF<sub>6</sub> et les substituants de PMe<sub>2</sub>Ph sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru1-centroïde 1.734(8), Ru1-C4 2.068(7), Ru1-N1 2.139(5),
Ru1-P1 2.3090(18), C4-Ru1-N1 77.7(2), C4-Ru1-P1 83.7(2), N1-Ru1-P1 88.81(16), N1Ru1-centroïde 130.21(4).

PMe<sub>2</sub>Ph pour **9, 11** et **13**) est caractérisée par un faible angle de torsion N-Ru-C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub> ou P-Ru-C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub> (94-107°).

Une autre caractéristique commune aux structures des complexes portant un ligand phosphine est la position des substituants de la phosphine vis à vis du métallacycle. En fait, le groupe phényle du ligand phosphine est toujours localisé sous le métallacycle, comme le montrent les valeurs très faibles de l'angle de torsion  $C_{ipso}$ -P-Ru-N (1-46°)(Figure 2.16). Ceci peut être dû à une interaction  $CH-\pi$  ou  $NH-\pi$  favorable; cette orientation indique aussi de manière non-équivoque qu'il n'existe pas de gène stérique entre le ligand phosphine et le métallacycle. Cet élément est en opposition avec les complexes dérivant des amines tertiaires précédemment synthétisés<sup>21</sup> où l'angle  $C_{ipso}$ -P-Ru-N était de -177°,

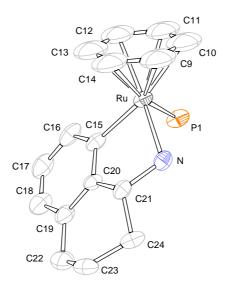


FIG. 2.18 – Diagramme Ortep du composé  $(R_C, R_{Ru})$ -13; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité; les atomes d'hydrogènes, PF<sub>6</sub> et les substituants de PMe<sub>2</sub>Ph sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Rucentroïde 1.744(9), Ru-C15 2.087(10), Ru-N 2.126(7), Ru-P1 2.313(2), C15-Ru-N 78.0(3), C15-Ru-P1 84.6(2), N-Ru-P1 90.6(2), N-Ru-centroïde 127.36(4)

indiquant que le groupe phényle était repoussé loin du métallacycle (voir la discussion ci-dessous).

TAB. 2.2 – Angles de torsion à l'état solide dans les complexes 7, 9, 11 et 13.

1	AD: 4.2	ica de coratori	a i ceae solide d	TAP: 2:2 Milligies de conston a l'état sollide dans les configueres 1, 4, 11 ce 19:	O TT (O ()	.O.
Composé	$Ru-C_{aryl}$ $N-C_{benzyl}$	$N-C_{benzyl}$	centroïde-Ru-	$C_{methyl}$ - $C_{benzyl}$ -	$X^a$ -Ru-	$C_{ipso}$ -P-
	$C_{aryl}$ - $C_{benzyl}$	$C_{aryl}$ - $C_{aryl}$	$C_{aryl}$ - $C_{aryl}$	$CC_{aryl}$ - $C_{aryl}$	$C_{aryl}$ - $C_{aryl}$	Ru-N
2	-2.1	21.7	123.2	6.66-	6.86-	_
6	4.1	-22.5	-118.5	-146.7	102.5	1.1
11	6.7-	21.7	127.9	-97.1	-94.6	-26.0
	-5.6	19.3	124.9	-101.3	-98.4	$-23.9/-46.3^{b}$
13	4.3	-29.4	-113.9	-156.2	106.6	11.6
	a X	$= N_{acetonitrile}$	pour 7 et P <sub>phosi</sub>	$\frac{a}{\lambda} = N_{acetonitrile} \text{ pour } 7 \text{ et P}_{phosphine} \text{ pour } 9, 11 \text{ et } 13.$	t 13.	
		$_{pso}$ est désorc	lonné (deux pos	$^{o}$ $C_{ipso}$ est désordonné (deux positions C15 and C15a).	l5a).	

#### Discussion générale

Avant tout, les études des complexes cycloruthénés dérivant d'amines primaires en solution par RMN et à l'état solide par diffraction des rayons X convergent. Elles montrent qu'en général la conformation enveloppe du métallacycle est telle que le ligand  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> est orienté en position pseudo-axiale, alors que le ligand ancillaire NCMe ou PMe<sub>2</sub>Ph est en position équatoriale. Cette idée peut aussi être exprimée ainsi : la conformation du diastéréoisomère  $(R_C, S_{Ru})$  est  $\delta$  et celle du diastéréoisomère  $(R_C, R_{Ru})$  est  $\lambda$ . Les seules exceptions sont les isomères minoritaires  $(R_C, S_{Ru})$  des complexes 12 et 13 à cause de la contrainte imposée par le squelette tétraline. Nous pensons que l'origine de cette règle est une forte gène stérique entre le ligand ancillaire L et le métallacycle pour les stéréochimies  $(R_C, S_{Ru})$ - $\lambda$  et  $(R_C, R_{Ru})$ - $\delta$  (Figure 2.19). Cette interaction intervient dans le rapport élevé  $(S_{Ru})/(R_{Ru})$  mesurés pour ces complexes (Tableau 2.1). Il est frappant de constater que le couple configuration-conformation trouvé précédemment pour les complexes cycloruthénés dérivés des amines tertiaires 21,26-31 soit exactement l'opposé,  $(S_{Ru})$ - $\lambda$  et  $(R_{Ru})$ - $\delta$ . Notre interprétation est que l'interaction répulsive entre le ligand L et le métallacycle mentionné ci-dessus est supplantée par une interaction plus forte entre les méthyles portés par l'azote et l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, comme le montre le schéma c) sur la figure 2.19 pour le complexe  $[(\eta^6$ - $C_6H_6$  $Ru(C_6H_4-2-(R)-CH(CH_3)NMe_2)(PMe_2Ph)|PF_6.$ <sup>21</sup>

Cependant, par opposition au cas ci-dessus des complexes phosphines dérivant des amines tertiaires, les deux diastéréoisomères des composés cationiques 9, 11, 13 sont stables en solution, ce qui met en relief l'encombrement moindre du groupe  $NH_2$  comparé au groupe  $NMe_2$ . En effet l'isomère  $(R_C, R_{Ru})$  se décomposait spontanément très probablement à cause de tensions intramoléculaires trop importantes.

Nous pensons enfin que le rapport  $(S_{Ru})/(R_{Ru})$  élévé pour les complexes 10 et 11 peut être expliqué par une interaction stérique déstabilisante entre le squelette naphthyle (le proton H7) et le méthyle en position benzylique en position équatoriale dans le cas de l'isomère minoritaire  $(R_{Ru})$ - $\delta$ . Pour les complexes 7-9, les interactions stériques entre le squelette phényle et le substituant en position benzyliques (R=Me ou Et) d'une part (dans l'isomère  $(R_{Ru})$ - $\delta$ ) et entre R et  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (dans  $(S_{Ru})$ - $\lambda$ ) doivent être du même ordre de grandeur. Ceci explique pourquoi le rapport  $(S_{Ru})/(R_{Ru})$  est faible pour ces complexes.

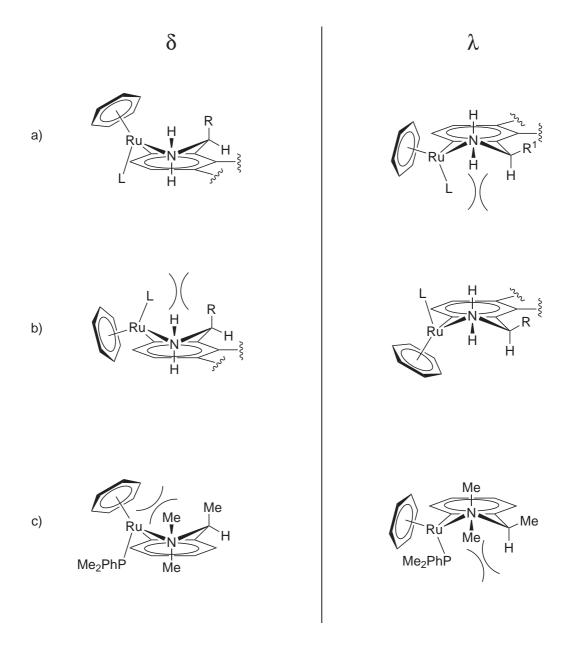


FIG. 2.19 – Comparaison des interactions stériques pour les conformations  $\lambda$  et  $\delta$  dans a)  $(R_C, S_{Ru})$  isomères des complexes **7-11**; b)  $(R_C, R_{Ru})$  isomères des complexes **7-11**; c)  $(R_C, S_{Ru})$  isomère du complexe  $[(\eta^6 - C_6H_6)Ru(C_6H_4 - 2 - (R) - CH(CH_3)NMe_2)(PMe_2Ph)](PF_6).^{21}$  R=Me, Et; L=NCMe, PMe<sub>2</sub>Ph.

## 2.2.5 Étude de la stabilité configurationelle

Les deux diastéréoisomères des complexes cycloruthénés dérivant des amines primaires coexistent en solution. Nous nous sommes donc intéressés à la stabilité configurationelle de ces complexes. Une série d'expériences RMN sur le complexe 7 révélèrent que ces diastéréoisomères sont en équilibre dynamique et donc illustrent la non-rigidité de la chiralité au ruthénium. Le rapport des deux diastéréoisomères est de 63 : 37 dans le CDCl<sub>3</sub>, alors qu'il est de 54 : 46 dans le CD<sub>3</sub>CN. De plus, un spectre <sup>13</sup>C CP-MAS de bonne résolution a été enregistré, présentant les mêmes résonances que le spectre <sup>13</sup>C en solution ; d'après ce spectre, à l'état solide, le rapport diastéréomérique est de 53 : 47.

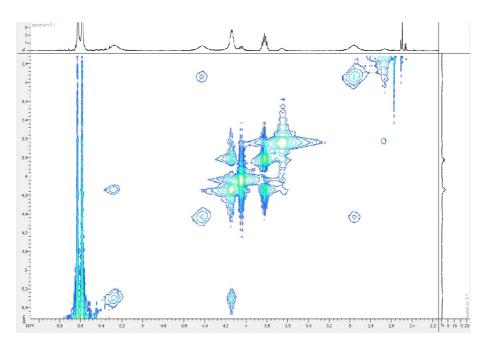


FIG. 2.20 – Section du spectre  $^{1}$ H- $^{1}$ H ROESY du composé 7 enregistré dans CD<sub>3</sub>CN à 348 K : signaux NH (5.43 et 3.08 ppm : NH<sub>a</sub> et NH<sub>s</sub> de l'isomère majoritaire, 4.62 et 4.25 ppm : NH<sub>a</sub> et NH<sub>a</sub> de l'isomère minoritaire)

Une expérience de RMN  $^{1}$ H- $^{1}$ H NOESY réalisée à température ambiante dans CD $_{3}$ CN montre uniquement des pics NOE négatifs. Cependant, la même expérience réalisée à 348K montre des pics d'échange positifs entre les signaux des deux diastéréoisomères. Il faut noter que le proton NH $_{a}$  d'un isomère s'échange sélectivement le proton NH $_{a}$  de l'autre isomère et réciproquement pour les protons NH $_{s}$  (Figure 2.20). Ceci indique qu'il n'y

a pas d'inversion de l'atome d'azote au cours du processus d'échange, ce qui implique que le groupe  $\mathrm{NH}_2$  demeure coordiné à l'atome de ruthénium pendant le phénomène d'épimérisation. Un comportement analogue avait déjà été trouvé pour les complexes cycloruthénés dérivant des amines tertiaires.  $^{21}$ 

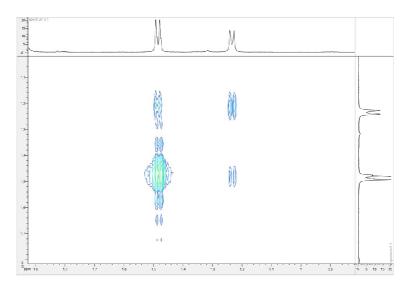


Fig. 2.21 – Section du spectre 1H-1H ROESY du composé 7 enregistré dans CD<sub>3</sub>CN à 348 K : signaux des méthyles.

$$\begin{bmatrix} Ru & NCMe \\ NH_2 & NH_2 \\ Me & Me \end{bmatrix}$$

$$Ru & NCMe \\ NH_2 & NH_2 \\ Me & NH_2 & NH_2 \\ Ru & NCMe \\ NH_2 & NH_2 & NH_2 \\ Ru & NH_2 &$$

Fig. 2.22 – Échange dynamique entre les deux diastéréoisomères du complexe 7

Sur la figure 2.21, nous pouvons voir des taches NOE d'échange entre les signaux des méthyles à 1.46 ppm ( $(R_C, R_{Ru})$ -7 soit 7a) et à 1.22 ppm ( $(R_C, S_{Ru})$ -7, soit 7b). Afin de déterminer la vitesse d'échange de cette épimérisation (Figure 2.22), nous avons

réalisé une expérience d'inversion-récupération sélective.<sup>32</sup> La récupération du signal des protons des méthyles de **7a** et **7b** a été suivie en fonction du temps après l'inversion sélective du signal du méthyle du complexe majoritaire **7a** (Figure 2.23); la diminution de l'intensité du signal du méthyle du minoritaire **7b** reflète l'échange chimique. A partir de cette expérience RMN, une constante de vitesse de  $1.17\pm0.2$  s<sup>-1</sup> a été estimée pour la conversion (isomère minoritaire)  $\rightarrow$  (isomère majoritaire), qui correspond à une énergie de  $\Delta G^{\neq} = 84.0\pm1$  kJ.mol<sup>-1</sup>. b L'expérience a été confirmée en réalisant l'inversion sélective

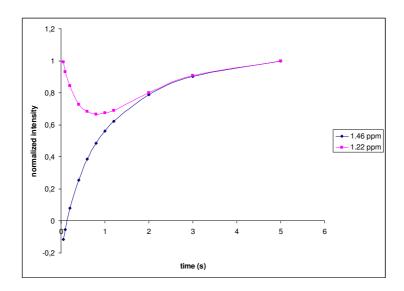


FIG. 2.23 – Résultats de l'inversion sélective des protons du méthyle du diastéréoisomère majoritaire de 7 à 343 K : évolution en fonction du temps de l'intensité des signaux des méthyles des diastéréoisomères majoritaire (1.46 ppm) et minoritaire (1.22 ppm).

du signal du méthyle de l'isomère minoritaire **7b** qui conduit à une altération de l'intensité du signal du méthyle du majoritaire (Figure 2.24). Pour la réaction inverse, les valeurs respectives pour la constante de vitesse et la barrière d'énergie sont à 343 K de 1.01 s<sup>-1</sup> et 84.4 kJ.mol<sup>-1</sup>.

Les barrières énergiques déterminées lors de cette expérience sont comparables à celle qui avait été déterminée pour les complexes analogues dérivant des benzylamines tertiaires  $(\Delta G^{\neq} = 79 \text{ kJ.mol}^{-1}).^{21}$ 

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Les vitesses d'échanges ont été déterminées en faisant une impulsion sélective de 180°. Des expériences similaires ont été réalisée dans la référence suivante.<sup>33</sup> Je souhaite remercier les Dr. R. Graff et C. Sizun qui ont respectivement acquis et traité les données RMN.

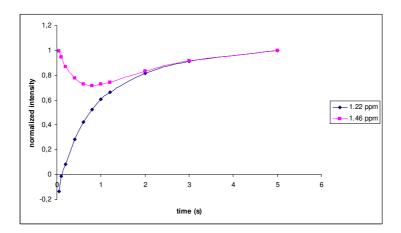


Fig. 2.24 – Résultats de l'inversion sélective des protons du méthyle du diastéréoisomère minoritaire de 7 à 343K : évolution en fonction du temps de l'intensité des signaux des méthyles des diastéréoisomères majoritaire (1.46 ppm) et minoritaire (1.22 ppm).

# 2.3 Complexes cycloruthénés dérivés d'amines secondaires

#### 2.3.1 Synthèse des ruthénacycles

Après avoir réussi à synthétiser les complexes cycloruthénés dérivant d'amines primaires, nous avons envisagé d'étendre la réaction de cycloruthénation aux benzylamines secondaires. Nous avons sélectionné trois amines énantiopures de symétrie  $C_2$  afin de limiter le nombre de complexes cyclométallés formés<sup>c</sup> (voir figure 2.25).

Fig. 2.25 – Benzylamines secondaires

Dans les conditions précédemment décrites, c'est à dire en faisant réagir un équivalent d'amine (16-18) avec un équivalent de  $[(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2]_2$  dans l'acétonitrile en présence de base et de KPF<sub>6</sub> pendant trois jours (Figure 2.26), nous avons obtenu les complexes cycloruthénés 19-21 (Figure 2.27) avec des rendements variables. En effet dans ces condi-

$$\begin{array}{c|c}
CI & C-H & CH_3CN, NaOH \\
Ru & 2 & KPF_6, R.T., Ar
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
CH_3CN, NaOH & CH_3CN,$$

Fig. 2.26 – Réaction de cycloruthénation

 $<sup>^{\</sup>rm c}$ Pour mémoire, la cyclométallation du ligand N-benzyl-(R)-1-phényléthylamine, de symétrie  ${\rm C}_s$  conduit à la formation de 8 composés cyclométallés détectables par  $^1{\rm H}$  RMN au minimum.

tions les complexes **19** et **21** ont été obtenus avec des rendements isolés respectivement de 65% et 85% alors que le complexe **20** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 5%. Néanmoins, en augmentant le temps de réaction jusqu'à 21 jours, nous avons obtenu le complexe **20** avec un rendement plafonnant à 23%. Ces faibles rendements sont très probablement dû à un encombrement stérique plus important du ligand **17**.

Fig. 2.27 – Complexes cycloruthénés **19-21** 

Une différence fondamentale observée lors de ces synthèses par rapport à celles réalisées avec les amines primaires réside dans le taux de conversion : en effet, la conversion des ligands amines primaires **1-5** en complexes cyclométallés était toujours de 100% alors que celle des amines secondaires **16-18** est respectivement de 70, 10, et 90% au bout de 72h, et de 27% pour **17** après 21 jours, là encore probablement pour des raisons stériques.

Ces différences de comportement, ainsi que le caractère intermédiaire des amines secondaires entre les amines primaires et tertiaires, nous a amené à essayer différentes conditions de réaction pour améliorer la conversion. Nous avons d'abord élevé la température à 45°C comme pour la synthèse des ruthénacycles dérivant des amines tertiaires, mais la conversion n'est que de 12% pour 19 après 4h et de 12% pour 20 après 3 jours. Seul le complexe 21 est obtenu avec une bonne conversion de 90%. Comme nous n'avons pas observé de problème de coordination d'une amine supplémentaire sur les complexes cyclométallés, nous avons ensuite diminué le rapport [amine] : [ruthénium] de 2 : 1 à 1 : 1 afin d'économiser le réactif métallique, mais la conversion est de 10% après 3 jours pour le ligand 16.

En conclusion, la meilleure voie de synthèse demeure celle décrite sur la figure 2.26, bien que la conversion ne soit pas totale. Néanmoins, l'excédent de ligand peut être extrait au pentane et recyclé dans de nouvelles synthèses.

#### 2.3.2 Ruthénacycle portant un ligand ancillaire phosphine

Nous avons, par analogie aux complexes dérivant des amines primaires, substitué le ligand acétonitrile par le ligand diméthylphénylphosphine du complexe **19** avec un bon rendement (80%)<sup>d</sup> (voir figure 2.28).

Fig. 2.28 – Synthèse du complexe 22

# 2.3.3 Détermination de la structure tridimensionnelle des complexes

#### Étude en solution

Les complexes 19-22 sont des complexes demi-sandwich dans lesquelles la géométrie autour du centre métallique est pseudo-tétraédrique. La configuration absolue du ruthénium est déterminée en suivant l'ordre de priorité défini précédemment,  $^{22,23}$  c'est à dire, 1)  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 2) CH<sub>3</sub>CN ou P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph, 3) NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 4) C<sub>aryl</sub>. Les ligands 16-18 utilisés sont tous énantiopurs et de configuration absolue R au niveau des carbones asymétriques. De plus, l'atome d'azote devient, après la métallation, un centre stéréogénique. Les complexes cycloruthénés 19-22 dérivant de benzylamines secondaires possèdent donc 4 centres stéréogéniques, les carbones benzyliques dont les configurations absolues sont fixées, le ruthénium et l'azote dont les configurations sont libres. Ces complexes existent en solution sous forme de mélange de diastéréoisomères (voir tableau 2.3) de configuration ( $R_C$ ,  $R_C$ ,

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup>Nous avons également réalisé cette substitution de ligand sur le complexe **21** avec une conversion de 100%. Cependant le complexe formé **21**' n'a été caractérisé que par radio-cristallographie (voir figure 2.41).

 $R_{Ru}$ ,  $S_N$ ),  $(R_C, R_C, R_{Ru}, R_N)$ ,  $(R_C, R_C, S_{Ru}, S_N)$ ,  $(R_C, R_C, S_{Ru}, R_N)$  (la configuration absolue des carbones sera omise dans la description ci-dessous pour alléger la dénomination des diastéréoisomères). Nous n'avons pu déterminer que la structure tridimensionnelle en solution, par RMN  $^1$ H, des isomères dont la proportion est supérieure à 20% (table 2.3), *i.e.* 19a, 19b, 20a, 20b, 21a, 22a et 22b.

Tab. 2.3 – Répartition isomérique en solution des complexes cycloruthénés 19-22

Composé	Pro	port	ions	(%)
	a	b	c	d
$19^a$	69	29	1	1
$20^a$	46	40	10	$\mid 4 \mid$
$21^{b}$	76	12	7	5
$22^{a}$	75	23	1	1

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> dans CD<sub>3</sub>CN. <sup>b</sup> dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Les spectres 1D et 2D  $^{1}$ H- $^{1}$ H Roesy ou Noesy nous ont permis de mettre en évidence des analogies structurales avec les complexes **7**, **8**, **10**, **12** dérivant des amines primaires. Tout d'abord pour l'ensemble des complexes, la présence d'une tache NOE entre les signaux de l'arène et le proton ortho H6 est caractéristique de la présence de la liaison métal-carbone. Ensuite, nous avons pu déterminer la configuration et la conformation des complexes en tenant compte de la stéréochimie du ligand en position benzylique qui est toujours  $R_C$ .

Les complexes 19, 20, 22 (a,b) présentent des caractéristiques communes. Dans la partie qui suit, nous désignerons les carbones appartenant au métallacycle par l'indice "m" (Me<sub>m</sub> pour le méthyle en position benzylique et  $C_m$  pour le carbone benzylique) et ceux n'appartenant pas au métallacycle par l'indice "l" (Me<sub>l</sub> pour le méthyle en position benzylique et  $C_l$  pour le carbone benzylique)(figures 2.29, 2.30 et 2.31).

Pour ces 6 composés, la présence d'une tache de corrélation NOE entre le méthyle en position benzylique inclus dans le métallacycle  $Me_m$  et l'arène  $\eta^6$ - $C_6H_6$  indique l'existence d'une interaction 1,3-diaxiale entre ces deux groupes. La configuration absolue du carbone benzylique du métallacycle  $C_m$  étant  $R_C$ , la configuration du centre métallique est  $S_{Ru}$  car seule cette stéréochimie est compatible avec ces données (figures 2.29, 2.30 et 2.31).

Ensuite, pour les diastéréoisomères **a** des complexes **19, 20** et **22** nous observons une tache NOE entre le méthyle en position benzylique non-inclus dans le métallacycle  $Me_l$  et l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (figures 2.29 et 2.31). De plus, pour ces 3 composés, la constante de

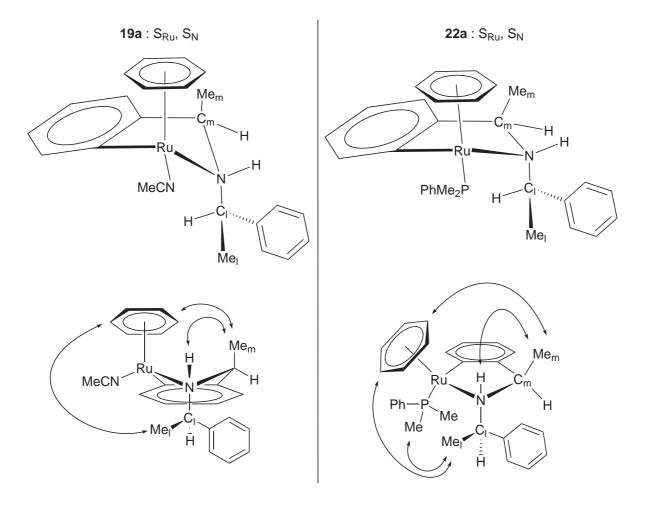


Fig. 2.29 – Structure en solution de **19a** et de **22a** 

## $\boldsymbol{b}:S_{Ru},\,R_{N}$

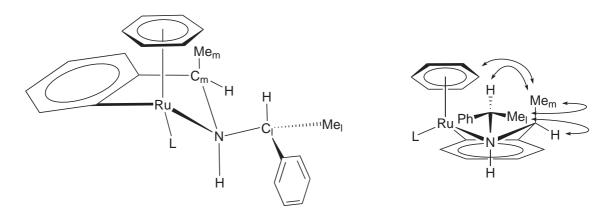


Fig. 2.30 – Structure en solution de  ${\bf 19b}~({\rm L=NCMe})$  et de  ${\bf 22b}~({\rm L=PMe_2Ph})$ 

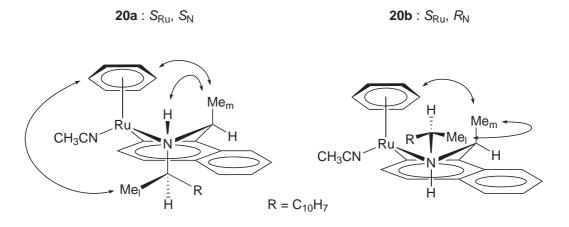


Fig. 2.31 – Structure en solution de  ${f 20}$ 

couplage  ${}^{3}J_{HC_{l}NH}$  est d'environ 12 Hz (tableau 2.4) ce qui, d'après la relation de Karplus appliquée aux hétérocycles azotés,  ${}^{24}$  indique un angle de torsion proche de 180° (figure 2.32). Ces deux données impliquent que la configuration de l'atome d'azote est  $S_{N}$  pour ces

TAB. 2.4 – Constante de couplage  ${}^3J_{HCNH}$  mesurées sur les isomères  ${\bf a}$  et  ${\bf b}$  des complexes 19, 20 et 22.

Composés	Constante	de couplage $^3J_{HH}$ (Hz)
	$HC_mNH$	$\mathrm{HC}_l\mathrm{NH}$
19a	0.0	11.8
19b	3.7	11.9
20a	0.0	$\sim 11^a$
20b	3.6	11.8
22a	3.5	11.5
22b	4.0	11.8

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Signal large en RMN <sup>1</sup>H pour le proton H9.

Fig. 2.32 – Projection de Newman des complexes 19, 20, 22 selon la liaison  $C_l$ -N

complexes (figures 2.29 et 2.31). De plus un fort effet NOE est détecté entre le proton porté par l'azote et ceux de  $Me_m$ , en accord avec leur position cis par rapport au plan moyen du métallacycle. En outre, pour le complexe 22a, la présence d'une tache de corrélation NOE entre  $Me_l$  et un des méthyles porté par la phosphine confirme cette stéréochimie. Enfin, l'étude de la constante de couplage  ${}^3J_{HC_mNH}$  nous permet de déterminer la conformation du métallacycle. Pour les complexes 19a et 20a, la constante  ${}^3J_{HC_lNH}$  est de 0 Hz, ce qui indique un angle de torsion proche de  $90^\circ$ . Ces angles de torsions, ainsi que la configuration absolue des centres stéréogéniques nous indiquent que le métallacycle est de conformation enveloppe  $\delta$  (figure 2.33). Pour le complexe 22a, cette constante de couplage est de 3.5

Hz, ce qui suggère un angle plus proche de 120° que de 90° : le métallacycle est quasiment plan (figure 2.33).

 $\textbf{19a, 20a}: S_{Ru}, S_{N}, \delta \\ \textbf{19b, 20b, 22b}: S_{Ru}, R_{N}, \delta \\ \textbf{22a}: S_{Ru}, S_{N}$ 

Fig. 2.33 – Projection de Newman des complexes 19, 20, 22 selon la liaison N- $C_m$ 

La configuration  $R_N$  des complexes **19b**, **20b**, **22b** est caractérisée par : 1) une constante de couplage  ${}^3J_{HC_lNH}$  de 11-12 Hz (Tableau 2.4); 2) la présence de taches NOE entre les signaux de Me<sub>l</sub> et de Me<sub>m</sub> et entre ceux de  $\mathrm{CH}_m/\mathrm{Me}_l$  et  $\mathrm{CH}_l/\mathrm{Me}_m$  (Figures 2.30 et 2.31). Dans le composé **20b**, cette stéréochimie est confirmée par la présence une tache NOE entre le proton H16 et l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>. De plus, pour ces composés, la constante de couplage  ${}^3J_{HC_mNH}$  de 3-4 Hz (table 2.4), qui traduit un angle de torsion d'environ 60°, associée à l'interaction 1,3-diaxiale entre les groupes  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> et Me<sub>m</sub> nous indiquent que l'ensemble des métallacycles est de conformation enveloppe  $\delta$  (figure 2.33).

Nous pouvons noter qu'il est remarquable que la conformation autour de la liaison N- $C_l$  soit gelée pour ces 6 complexes. Ce phénomène peut s'expliquer à l'aide des figures 2.29, 2.30 et 2.31 où nous voyons que le ligand acétonitrile ou phosphine pour les diastéréoisomères  $\mathbf{a}$ , et les groupes  $\eta^6$ - $C_6H_6$  et  $Me_m$  pour les diastéréoisomères  $\mathbf{b}$  bloquent la libre rotation autour de la liaison  $C_l$ -N. De plus, sur les projections de Newman (figure 2.32), nous voyons clairement que la conformation adoptée par le substituant non-cyclométallé de l'azote correspond à la conformation où les répulsions stériques sont minimisées : le proton benzylique  $C_l$ H se place entre les deux substituants volumineux portés par l'azote (le ruthénium et  $C_m$ ).

Enfin nous observons sur les spectres  $^{13}$ C des complexes 19 et 22 une dégénérescence des signaux des carbones ortho et méta du phényle non cyclométallé qui traduit la libre rotation autour de la liaison  $C_l$ -phényle du groupe phényle. Par opposition, sur le spectre

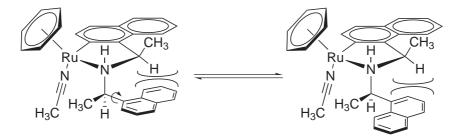


Fig. 2.34 – Équilibre conformationnel entre deux rotamères du complexe 20a

<sup>1</sup>H RMN du complexe **20a**, l'élargissement des signaux du groupe naphthyl non cyclométallé, ainsi que de celui du proton  $CH_l$  témoigne d'un équilibre conformationnel entre les deux rotamères dessinés sur la figure 2.34. Ce mécanisme flip-flop n'est pas observé pour **20b**. Le groupement naphthyle non-cyclométallé de **20b** possède des signaux <sup>1</sup>H RMN fins et seul le signal du proton H16 (figure 2.27) présenté une tache de corrélation NOE avec le signal de l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>. Il est donc probable que la rotation autour de la liaison  $C_l$ - $C_{ipso}$  soit bloquée, le groupe naphthyle étant coincé entre l'arène et l'acétonitrile (figure 2.31).

La détermination de la stéréochimie du complexe 21a est basée sur l'existence de deux taches NOE, représentées sur la figure 2.35, entre l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> et respectivement le proton benzylique C<sub>m</sub>H et le proton porté par l'azote. Seule la configuration absolue  $R_{Ru}$ , $R_N$  est compatible avec ces observations. Dans un deuxième temps, l'étude de la multiplicité des signaux des protons CH<sub>m</sub> et CH<sub>l</sub> permet de déterminer les conformations de deux cycles à 5 chaînons. Tout d'abord le métallacycle est quasiment plan car la constante  ${}^3J_{HC_mNH}$  de 7.8 Hz implique un angle de torsion HC<sub>m</sub>NH proche de 0°, qui est confirmé par une tache NOE intense entre les signaux de ces protons (figure 2.35). L'étude fine des constantes de couplage au sein du cycle pyrrolidine permet de montrer que les atomes C<sub>l</sub>, N, C<sub>m</sub> et C<sup>8</sup> sont pratiquement coplanaires, seul le carbone C<sup>9</sup> dévie significativement de ce plan (voir les projections de Newmann, figures 2.35 et 2.36). e

e<br/>Le signal du proton benzylique  $C_mH$  est un quadruplet apparent. La constante de couplage  $^3J_{HC_mNH}$  est de 7.8 Hz, donc les deux constantes de couplage  $^3J_{HC_mC^8H}$  sont aussi de environ 7.8 Hz, ce qui traduit des angles de torsion d'environ 0° et 140°. Le signal du proton benzylique  $C_lH$  est un triplet dédoublé ( $^3J_{HH}=11$  Hz,  $^3J_{HH}=5.5$  Hz). L'angle de torsion HNC $_lH$  et l'un des angles HC $_lC^9H$  sont donc proches de 180° et le second angle de torsion HC $_lC^9H$  proche de 60°.

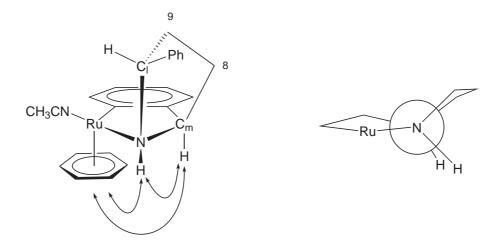


Fig. 2.35 – Structure en solution de  $(R_{Ru}, R_N)$ -21a en perspective et en projection de Newman selon la liaison N-C<sub>m</sub>

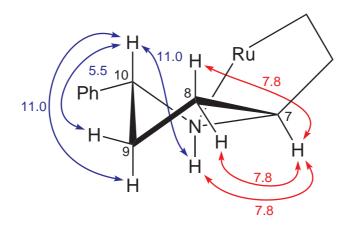


Fig. 2.36 – Conformation du cycle du ligand pyrrolidine dans le complexe  $\bf 21a$  déduite des constantes de couplages  $^3J_{HH}$  (valeurs en Hz en rouge et bleu).

#### Étude à l'état solide

Nous avons obtenu des monocristaux analysables par diffraction des rayons X des complexes 19a et 21a. Les figures Ortep ainsi que les principales distances et angles sont représentés sur les figures 2.37 et 2.38. Exceptionnellement, dans cette famille de composés, les deux isomères a et b du complexe 22 ne présentent pas la même solubilité dans le dichlorométhane. Le complexe 22a est beaucoup moins soluble que 22b. Par évaporation, nous avons obtenu des mono-cristaux de 22a en forme de petits pavés parallélépipédiques. Par diffusion de solvant, nous avons également obtenu des mono-cristaux de 22b plus gros que ceux de 22a. Nous avons donc obtenu des monocristaux exploitables pour les 2 complexes épimères au niveau de l'atome d'azote (figures 2.39 et 2.40).

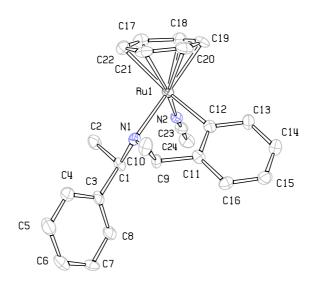


FIG. 2.37 – Diagramme ORTEP du composé  $\mathbf{19a}$ ; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité et les hydrogènes, PF<sub>6</sub> et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont omis par clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru1-Centroid 1.718 (8), Ru1-C12 2.0578(6), Ru1-N2 2.0636(5), Ru1-N1 2.1849(54), C12-Ru1-N2 85.0(2), C12-Ru1-N1 79.4(2), N2-Ru1-N1 91.5(2), N1-Ru1-Centroid 129.4(2).

Les distances ci-après sont dans la gamme des distances attendues pour ces composés<sup>25</sup> : Ru-(centroïde de  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) (1.71-1.75 Å), Ru-C<sub>aryl</sub> (2.05-2.07 Å), Ru-N<sub>amine</sub> (2.15-2.20 Å), Ru-P (2.33 Å). Les liaisons Ru-N<sub>amine</sub> sont plus longues que dans le cas

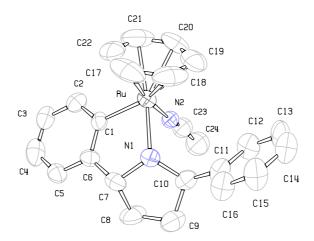


FIG. 2.38 – Diagramme ORTEP du composé **21a**; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité et les hydrogènes et PF<sub>6</sub> sont omis par souci de clarté. Le ligand acétonitrile est désordonné sur deux positions, une seule est représentée. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru-centroïde 1.717 (10), Ru-C1 2.066(6), Ru-N1 2.150(6), Ru-N2A 1.959(12), Ru-N2 2.155(12), C1-Ru-N1 79.4(3), C1-Ru-N2 81.9(4), N2A-Ru-C1 87.9(5), N2A-Ru-N1 94.6(5), N1-Ru-N2 85.7(4), C1-Ru-centroïde 129.3(5).

des complexes cycloruthénés dérivant d'amines primaires (2.12-2.14 Å).

L'analyse de la géométrie des complexes à l'état solide corrobore l'analyse tridimensionnelle qui a été réalisée en solution tant au niveau de la conformation des métallacycles que de celle autour de la liaison  $N-C_l$ .

Tout d'abord les composés **19a** et **22b** possèdent une conformation enveloppe  $\delta$ : les atomes Ru,  $C_{aryl}$ ,  $C_{aryl}$ ,  $C_m$  sont coplanaires (l'angle de torsion Ru- $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$ - $C_m$  est de environ 1-2°), et l'azote dévie de ce plan (valeur absolue de l'angle de torsion N- $C_m$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  de 21-27°). Comme dans le cas des amines primaires, nous retrouvons la position pseudo-axiale du ligand  $\eta^6$ - $C_6H_6$  (avec des angles de torsion centroïde-Ru- $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  de environ 119°) et la position axiale de  $Me_m$  (avec des angles  $Me_m$ - $C_m$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  de 100 et 97°) caractéristiques de la configuration ( $S_{Ru}$ ) associée à la conformation  $\delta$  du métallacycle (le carbone benzylique étant de configuration absolue  $R_C$ ). Pour les complexes **21a** et **22a**, le métallacycle est presque plat (les angles de torsion N- $C_m$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  et Ru- $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  et Ru- $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$ 

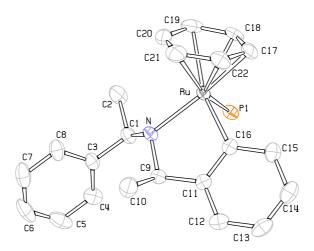


FIG. 2.39 – Diagramme ORTEP du composé  $\bf 22a$ ; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité et les hydrogènes, PF<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les substituants de PMe<sub>2</sub>Ph sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru-centroide 1.747 (4),Ru-C16 2.048(3), Ru-N 2.196(3), Ru-P1 2.3354(9), C16-Ru-N 80.33(11), C16-Ru-P1 84.01(8), N-Ru-P1 96.41(7), C16-Ru-centroïde 126.92(15).

et équatoriale par rapport au métallacycle : les angles centroïde-Ru- $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  et  $Me_m$ - $C_{m}$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  respectivement de environ  $127^{\circ}$  et  $117^{\circ}$  sont supérieurs à ceux mesurés sur les structures de **19a** et **22b**.

Dans un deuxième temps, la conformation autour de la liaison N-C<sub>l</sub> à l'état solide pour les complexes **19** et **22** est semblable à celle que nous avions déterminée par RMN en solution (figure 2.32). La conformation est décalée, caractérisée par un angle de torsion Ru-N-C<sub>l</sub>-Me<sub>l</sub> de -63 et -50° pour respectivement **19a** et **22a**, et de 176° pour **22b**.

Une dernière caractéristique étonnante, commune aux composés **22a** et **22b**, est la position des substituants de la phosphine vis à vis du métallacycle. Le substituant phényle est localisé pour les deux complexes sous le métallacycle, comme le montrent les valeurs très faibles de -11 et -21° de l'angle de torsion C<sub>ipso</sub>-P-Ru-N. Une telle orientation avait déjà été observée pour les complexes cycloruthénés dérivant des benzylamines primaires, alors que pour les complexes dérivant des benzylamines tertiaires cet angle de torsion était proche de 180°. <sup>21</sup> Pour **22a**, il est inattendu que le phényle de la phosphine adopte la même position que dans les complexes dérivant des amines primaires : cette orientation

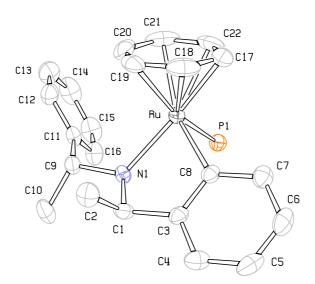


Fig. 2.40 – Diagramme ORTEP du composé  $\mathbf{22b}$ ; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité et les hydrogènes, PF<sub>6</sub>, les substituants de PMe<sub>2</sub>Ph sont omis par souci de clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru-centroïde 1.752 (4), Ru-C8 2.072(3), Ru-N1 2.190(2), Ru-P1 2.3339(8), C8-Ru-N1 77.85(11), C8-Ru-P1 87.03(9), N1-Ru-P1 90.98(8), C8-Ru-centroïde 124.59(16).

est défavorisée stériquement car le substituant sur l'azote et la phosphine sont en cis par rapport au métallacycle.

Enfin, bien que la structure RX du complexe 21' soit de moindre qualité<sup>f</sup>, la configuration absolue de l'isomère qui a été isolé est  $S_{Ru}$ ,  $R_N$  (figure 2.41). Ce composé présente les mêmes caractéristiques que 22b (figure 2.40) : le métallacycle est de conformation enveloppe  $\delta$  (angle de torsion N-C<sub>m</sub>-C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub> de 21°), le ligand  $\eta$ <sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> est en position pseudo-axiale.

fla structure n'est pas publiable car, entre autres, le pic résiduel de densité est trop important (5.50 e/ų)

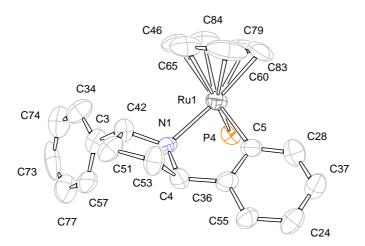


Fig. 2.41 – Diagramme ORTEP du composé 21'; les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité et les hydrogènes, PF<sub>6</sub>, les substituants de PMe<sub>2</sub>Ph sont omis par souci de clarté. Une des molécules présente dans la maille est omise.

			•	Angle de torsion			
Complexe		N-Ru-		(0.5)	$\mathrm{Me}_m$ - $\mathrm{C}_m$	$X^a$ -Ru-	$C_{ipso}$ -P-
	$-C_{aryl}-C_m$	$C_{aryl}$ - $C_{aryl}$	$C_{aryl}$ - $C_{aryl}$	$C_{aryl}$ - $C_{aryl}$	$-C_{aryl}-C_{aryl}$	Jaryl-Caryl	Ru-N
19a	9.0-					-106.3	
22a	8.0-		5.2	127.5		-100.0	-21.7
22b	-1.5	-15.6		119.1			-11.5
21a	-5.2	6.1	-0.2	-126.6	-116.4	101.2	_
						93.3	
		$\sum_{a}^{a}$	$X = N_{ace tonitril} \ X = P_{phosp}$	$^{a} \; { m X} = { m N}_{acetonitrile} \; { m pour} \; { m {f 19a}} \; { m et} \; { m {f 21a}}, \ { m X} = { m P}_{phosphine} \; { m pour} \; { m {f 22}}.$	1a,		

TAB. 2.5 – Angles de torsion en degré à l'état solide dans les complexes 19a, 21a, 22a et 22b

#### Discussion générale

Les études des complexes cycloruthénés dérivant des benzylamines secondaires en solution par RMN et à l'état solide par diffraction des rayons X convergent. Elles montrent qu'en général le métallacycle est de conformation enveloppe (voir tableau récapitulatif 2.6) de telle sorte que le ligand  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> est orienté en position axiale. Nous retrouvons l'association configuration-conformation  $R_C$ ,  $S_{Ru}$ - $\delta$  mise en évidence au paragraphe précédent (1.2.4) pour les complexes dérivant des benzylamines primaires et la conformation enveloppe  $\lambda$  n'est jamais observée. Nous pensons que la stéréochimie de ces complexes est régie par les mêmes règles d'origine stérique que les complexes dérivant des amines primaires. Seuls les composés **22a** et **21a** semblent être des exceptions au sein de cet ensemble de ruthénacycles. Au vu des études menées, pour **22a**, la répulsion entre le substituant phosphine et le substituant non-cyclométallé porté par l'azote, qui sont en cis par rapport au métallacycle, doit être à l'origine de la planéité du métallacycle. Pour le composé **21a**, la planéité du métallacycle est très probablement due aux contraintes géométrique imposée par la structure bicyclique du cycle pyrrolidine.

Composé	Configuration absolue	Conformation du métallacycle
19a	$S_{Ru}, S_N$	δ
19b	$S_{Ru}, R_N$	$\delta$
20a	$S_{Ru}, S_N$	$\delta$
20b	$S_{Ru}, R_N$	$\delta$
21a	$R_{Ru}, R_N$	plan
22a	$S_{Ru}, S_N$	plan
<b>22</b> b	$S_{Ru}, R_N$	δ

Table 2.6 – Tableau récapitulatif : stéréochimie des complexes 19-22

En conclusion, bien que les ligands amines secondaires aient un caractère intermédiaire entre les amines primaires et tertiaires, les complexes dérivant des amines secondaires ont un comportement beaucoup plus proche des complexes dérivant des amines primaires que de ceux dérivant des amines tertiaires.

## 2.3.4 Étude de la stabilité configurationnelle

Les proportions des deux isomères  $\mathbf{19a}$  et  $\mathbf{19b}$ , de configuration respective  $S_{Ru}, S_N$  et  $S_{Ru}, R_N$ , sont de 69 et 29% à température ambiante dans CD<sub>3</sub>CN. Nous avons enregistré des spectres à différentes températures ( $+40^{\circ}$ C à  $-40^{\circ}$ C) du complexe  $\mathbf{19}$  dans ce solvant en attendant 15 minutes à chaque palier et nous n'observons pas de variation de la proportion des diastéréoisomères. Nous avons également enregistré un spectre de  $\mathbf{19}$  à température ambiante après avoir placé la solution de ce complexe à  $-20^{\circ}$ C pendant une semaine et aucune variation de composition n'est observée non plus. Nous pouvons supposer que, comme pour les complexes cycloruthénés dérivant des amines primaires, nous n'observons pas de variation de la répartition isomérique en fonction de la température car la liaison Ru-N est stable. D'autre part, la répartition entre les épimères au niveau de l'atome de ruthénium pour  $\mathbf{19}$  étant de 98 : 2, nous ne pouvons pas conclure quant à la stabilité de la liaison Ru-NCMe. Néanmoins, il est fort probable que le ligand acétonitrile dans les complexes dérivant des amines secondaires soit labile comme dans les complexes dérivant des benzylamines primaires et tertiaires.

De façon similaire, le complexe **22a** est obtenu pratiquement pur (rapport **22a/22b** = 95 : 5) par cristallisation fractionnée à partir d'une solution dans le dichlorométhane et nous avons vérifié que cet échantillon est stable en solution pendant plusieurs jours (i. e. ce rapport ne varie pas); le complexe **22** est donc configurationnellement stable à l'azote.

## 2.4 Vers les complexes de deuxième génération

La substitution du ligand arène des complexes demi-sandwich du ruthénium de type  $[(\eta^6\text{-arène})\mathrm{Ru}(\mathrm{PR_3})\mathrm{Cl_2}]$  est connue depuis les années  $70.^{34,35}$  Il a en effet été montré que par irradiation ou par chauffage, il était possible d'introduire des ligands phosphine ou des molécules de solvants<sup>36</sup> (H<sub>2</sub>O) dans la sphère de coordination en lieu et place de l'arène.

Les complexes cycloruthénés dérivant des amines tertiaires, dont le ligand arène a été substitué par quatre ligands acétonitrile, constituent des précurseurs de complexes diimines cycloruthénés utilisés comme médiateurs de transfert d'électrons<sup>16,37,38</sup> ou comme agents antitumoraux<sup>39,40</sup> (Figure 2.42).

En se basant sur les complexes décrits ci-dessus, nous avons envisagé la synthèse de complexes dérivant des ruthénacycles précédemment synthétisés où l'arène serait substitué

$$\begin{array}{c} \text{B1 L}_1 = \text{L}_2 = \text{L}_3 = \text{L}_4 = \text{NCMe} \\ \text{B2 L}_1 = \text{L}_2 = 4,4'\text{-diMebipy}, \text{L}_3 = \text{L}_4 = \text{NCMe} \\ \text{B3 L}_1 = \text{L}_2 = \text{phen}, \text{L}_3 = \text{L}_4 = \text{NCMe} \\ \end{array}$$

Fig. 2.42 – Exemples de complexes cycloruthénés utilisés comme agents antitumoraux.

par des ligands bidentates de types diimines ou diphosphines, achiraux ou chiraux.

#### 2.4.1 Stabilité de la liaison Ru-arène

Le complexe cycloruthéné **B1** (Figure 2.42) est obtenu à partir de son précurseur demi-sandwich par chauffage (45°C, 24 heures) dans l'acétonitrile. <sup>14</sup> En appliquant ces conditions opératoires au complexe **10**, nous n'observons pas de modification sur le spectre RMN <sup>1</sup>H après 24h : l'arène n'est pas substitué par l'acétonitrile. En partant du complexe **19**, nous n'observons pas non plus de décoordination du benzène par chauffage.

$$\begin{bmatrix} & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ &$$

Fig. 2.43 – Substitution du ligand benzène du complexe 10 par des ligands acétonitrile.

Néanmoins, il est possible de substituer le ligand benzène du complexe 10 par irradia-

tion (dans le visible). La conversion de **10** en **23** est suivie par <sup>1</sup>H RMN dans CD<sub>3</sub>CN : elle est d'environ 10% après 3h, de 80% après 30h, et de 100% après 4 jours. Nous pouvons suivre, parallèlement à la disparition du signal de l'arène, l'apparition du signal du benzène libre à 7.37 ppm.

La possibilité de substituer le benzène par des ligands acétonitrile nous incita à nous tourner vers des ligands bidentate de type diimine.

#### 2.4.2 Substitution de l'arène par un ligand bidentate

La synthèse des complexes du ruthénium portant un chélate C-N et un chélate N,N-bipyridine a été décrite pour les complexes dérivant des benzylamines tertiaires.<sup>37</sup> Nous avons vérifié que le complexe 7 dérivant de la (R)-phényléthylamine réagissait dans l'acétonitrile avec le ligand 2,2'-bipyridine. A température ambiante, après 24h, la réaction n'a pas eu lieu, mais en portant la température à 45°C, nous avons obtenu, après 24 heures, le complexe 24 avec un rendement isolé de 45%.

Fig. 2.44 – Synthèse du composé **24** par substitution du ligand  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> par le ligand 2,2'-bipyridine.

Le complexe 24 existe en solution, dans  $CD_3CN$ , sous forme de deux diastéréoisomères : 24a (65%) et 24b (35%). Les signaux en RMN des ligands acétonitrile sont distincts (2.41 et 2.11 ppm pour 24a) et l'écart de leurs déplacements chimiques ( $\Delta\delta = 0.3$ ppm) est important ce qui suggère une position cis pour ces ligands dans le complexe 24. De plus, les isomères dont les ligands acétonitrile sont en trans seraient très encombrés (Figure 2.45) : les deux chélates CN et NN se repoussent dans le plan équatorial. La substitution du ligand arène par le ligand 2,2'-bipyridine passe très probablement par un

intermédiaire tétrakis-acétonitrile analogue à **23**.<sup>40</sup> Il a été montré, pour des complexes analogues précédemment synthétisés au laboratoire, que l'effet trans du carbone lié au ruthénium est supérieur à celui du groupe NH<sub>2</sub>: un des azotes du ligand 2,2'-bipyridine est donc en position *trans* du carbone du chélate C-N cyclométallé. Nous pouvons donc supposer que la substitution du ligand benzène par le ligand 2,2'-bipyridine dans **24** suit cette régiosélectivité ce qui est confirmée par la structure radiocristallographique du complexe **24b** (voir Figure 2.47).

Fig. 2.45 – Stéréochimies possibles du complexe  $\bf 24$  en solution : ligands L en trans; ligands L en cis (L = NCMe)

Les diastéréoisomères **24a** et **24b** sont respectivement de configuration absolue  $R_C$ ,  $\Lambda$  et  $R_C$ ,  $\Delta$  (Figure 2.46). La configuration absolue de **24a** est caractérisée par la présence d'une tache de corrélation NOE entre le signal du proton benzylique et celui du proton H16 (Figure 2.46). Nous en déduisons par conséquent celle de **24b**.

Fig. 2.46 – Stéréochimie en solution des complexes **24a**  $(R_C, \Lambda)$  et **24b**  $(R_C, \Delta)$ 

Par diffusion de *n*-heptane dans une solution de **24** dans le 1,2-dichloroéthane, nous avons obtenu des monocristaux exploitables par diffraction des rayons X. La structure obtenue est représentée sur la figure 2.47<sup>g</sup>.

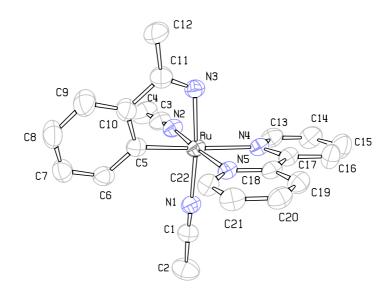


Fig. 2.47 – Diagramme ORTEP du composé de type  $\mathbf{24b}$ . Les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité et les hydrogènes et PF<sub>6</sub> sont omis par souci de clarté.

Les deux ligands acétonitrile sont en position cis. Un des azotes du ligand 2,2'-bipyridine est en position trans du carbone du chélate C-N cyclométallé (voir Figure 2.47). Cette régiosélectivité de la substitution du ligand  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> par le ligand bipyridine est en accord avec celle observée dans les complexes précédemment synthétisés à partir de benzylamines tertiaires.<sup>40</sup>

L'extension de la réaction de substitution de l'arène par des ligands bis-phosphines de type dppe (diphénylphosphine-éthane) n'a pas conduit aux résultats escomptés : dans les

gCependant, bien que la structure ne présente pas de problème cristallographique, la géométrie du carbone benzylique pose un problème de nature "chimique" non résolu à ce jour. Le groupe de symétrie est  $P_{-1}$  ce qui est un groupe centro-symétrique incompatible avec la chiralité porté par le ligand cyclométallé. De plus, les angles N3-C11-C10 de 114.0°(5), N3-C11-C12 de 123.9°(6) et C10-C11-C12 de 122.0°(6) ainsi que la distance C11-N3 (1.300(8)Å) comparée aux distances N-C du ligand bipyridine (N4-C13 1.351(6); C22-N5 1.353(6)) tendent à indiquer la présence d'une double liaison C=N au sein du métallacycle, ce qui n'est pas compatible avec le pic moléculaire obtenu en spectroscopie de masse.

conditions décrites ci-dessus un mélange inextricables de nombreux composés non séparables et non identifiables par RMN a été obtenus (le ligand dppe peut être monocoordiné, bicoordiné ou pontant<sup>41</sup>). Des travaux sont encore en cours afin d'optimiser cette réaction qui constituera une voie de synthèse à un ensemble de complexes cycloruthénés de deuxième génération applicables en catalyse.

## 2.5 Conclusion

La réaction de cycloruthénation originellement développée à partir des benzylamines tertiaires a été étendue avec succès aux benzylamines primaires et secondaires. Cette voie de synthèse nous a permis d'obtenir avec une régiosélectivité et une chimiosélectivité remarquables un ensemble de complexes cycloruthénés avec de bons rendements. Une attention toute particulière a été apportée à l'étude de la structure tridimensionelle de ces complexes. Les complexes dérivant des benzylamines primaires et secondaires présentent les mêmes caractéristiques stéréochimiques : la configuration  $S_{Ru}$  du centre métallique est généralement associée avec une conformation  $\delta$  du métallacycle, et réciproquement la configuration  $R_{Ru}$  avec une conformation  $\lambda$ , le ligand  $\eta^6$ -benzène étant toujours en position pseudoaxiale. Ce résultat, en opposition avec ceux qui ont été obtenus précédemment avec les complexes dérivant des amines tertiaires, reflètent le moindre encombrement du groupe NH<sub>2</sub> ou NHR par rapport aux groupes NMe<sub>2</sub>. Enfin, la connaissance fine de cette structure 3D est importante pour essayer de rationaliser les résultats de catalyse homogène que nous allons maintenant exposer.

## Références

- 1. Cope, A. C.; Siekman, R. W. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 3272–3273.
- 2. Cope, A. C.; Friedrich, E. C. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 909–13.
- 3. Dunina, V. V.; Kuz'mina, L. G.; Kazakova, M. Y.; Gorunova, O. N.; Grishin, Y. K.; Kazakova, E. I. Eur. J. Inorg. Chem. 1999, 1999, 1029–1039.
- 4. Fuchita, Y.; Tsuchiya, H. Inorg. Chim. Acta 1993, 209, 229-30.
- 5. Fuchita, Y.; Tsuchiya, H. Polyhedron 1993, 12, 2079-80.
- 6. Fuchita, Y.; Tsuchiya, H.; Miyafuji, A. Inorg. Chim. Acta 1995, 233, 91-6.
- 7. Fuchita, Y.; Yoshinaga, K.; Ikeda, Y.; Kinoshita-Kawashima, J. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1997, 2495-2499.
- 8. Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Jones, P. G. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1993, 3619-24.
- 9. Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Palin, M. G.; Jones, P. G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 2535-47.
- 10. Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; de Arellano, M. C. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 2529-33.
- 11. Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Palin, M. G.; Jones, P. G.; Ramirez de Arellano, M. C. Organometallics 1997, 16, 826-833.
- 12. Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Cuadrado, J.; RamirezdeArellano, M. Organometallics 2003, 22, 5513–5517.
- 13. Abbenhuis, H. C. L.; Pfeffer, M.; Sutter, J. P.; de Cian, A.; Fischer, J.; Ji, H. L.; Nelson, J. H. Organometallics 1993, 12, 4464–72.
- 14. Fernandez, S.; Pfeffer, M.; Ritleng, V.; Sirlin, C. Organometallics 1999, 18, 2390–2394.
- 15. Koike, T.; Ikariya, T. Organometallics **2005**, 24, 724–730.
- 16. Ryabov, A. D.; Sukharev, V. S.; Alexandrova, L.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6529–6532.
- 17. Ryabov, A. D. Chem. Rev. **1990**, 90, 403–24.

RÉFÉRENCES

18. Khare, G. P.; Little, R. G.; Veal, J. T.; Doedens, R. J. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2475–2479.

- 19. Davies, D.; Donald, S.; Macgregor, S. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 13754–13755.
- 20. Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Al-Duaij, O.; Macgregor, S. A.; Poelleth, M. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 4210–4211.
- 21. Ritleng, V.; Bertani, P.; Pfeffer, M.; Sirlin, C.; Hirschinger, J. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 5117–5122.
- 22. Lecomte, C.; Dusausoy, Y.; Protas, J.; Tirouflet, J.; Dormond, A. J. Organomet. Chem. 1974, 73, 67–76.
- 23. Brunner, H. Enantiomer 1997, 2, 133.
- 24. Fraser, R. R.; Renaud, R. N.; Saunders, J. K.; Wigfield, Y. Y. Can. J. Chem. **1973**, *51*, 2433.
- 25. Orpen, A. G.; Brammer, L.; Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Taylor, R. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1989, S1-S83.
- 26. Attar, S.; Nelson, J. H.; Fischer, J.; de Cian, A.; Sutter, J.-P.; Pfeffer, M. Organometallics **1995**, *14*, 4559–69.
- 27. Attar, S.; Catalano, V.; Nelson, J. Organometallics 1996, 15, 2932-2946.
- 28. Gul, N.; Nelson, J. Organometallics 1999, 18, 709-725.
- 29. Gul, N.; Nelson, J. H. Polyhedron 1999, 18, 1835-1843.
- 30. Hansen, H. D.; Maitra, K.; Nelson, J. H. Inorg. Chem. 1999, 38, 2150-2156.
- 31. Hansen, H. D.; Nelson, J. H. Organometallics 2001, 20, 5257-5257.
- 32. Breutel, C.; Pregosin, P. S.; Salzmann, R.; Togni, A. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 4067–4068.
- 33. Barloy, L.; Gauvin, R.; Osborn, J.; Sizun, C.; Graff, R.; Kyritsakas, N. Eur. J. Inorg. Chem. **2001**, 2001, 1699–1707.
- 34. Zelonka, R. A.; Baird, M. C. Can. J. Chem. 1972, 50, 3063-72.
- 35. Bennett, M. A.; Smith, A. K. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1974, 233.
- 36. Weber, W.; Ford, P. C. Inorg. Chem. 1986, 25, 1088.
- 37. Le Lagadec, R.; Rubio, L.; Alexandrova, L.; Toscano, R. A.; Ivanova, E. V.; Meskys, R.; Laurinavicius, V.; Pfeffer, M.; Ryabov, A. D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4820–4832.
- 38. Ryabov, A. D.; Le Lagadec, R.; Estevez, H.; Toscano, R. A.; Hernandez, S.; Alexandrova, L.; Kurova, V. S.; Fischer, A.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1626–1634.
- 39. Gaiddon, C.; Jeannequin, P.; Bischoff, P.; Pfeffer, M.; Sirlin, C.; Loeffler, J. P. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315, 1403-1411.

RÉFÉRENCES 65

40. Leyva, L.; Sirlin, C.; Rubio, L.; Franco, C.; Le Lagadec, R.; Bischoff, P.; Gaiddon, C.; Loeffler, J.-P.; Pfeffer, M. Unpublished data.

41. Di Vaira, M.; Costantini, S. S.; Mani, F.; Peruzzini, F.; Stoppioni, F. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1757–1762.

66 RÉFÉRENCES

# Chapitre 3

Des complexes aux catalyseurs énantiosélectifs

# Sommaire

3.1	Intro	oduction	69
	3.1.1	Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène .	69
	3.1.2	Addition asymétrique de Michael	71
3.2	Tran	sfert énantiosélectif d'hydrogène	73
	3.2.1	Mise en évidence de l'activité des catalyseurs $\dots \dots$	73
	3.2.2	Approche combinatoire	75
	3.2.3	Étude avec les catalyseurs isolés	77
	3.2.4	Optimisation	79
		Influence de la concentration du substrat	79
		Influence de la température	80
		Influence du rapport [base] : [catalyseur] $\dots \dots \dots$	83
		Influence du solvant	83
	3.2.5	Mise en évidence de l'importance de la structure du catalyseur	85
		Importance de la liaison Ru-C	85
		Importance de la labilité du ligand monodentate	89
		Rôle de l'arène	90
	3.2.6	Extension du champ des substrats	90
		Réduction asymétrique de l'isobutyrophénone	90
		Réduction asymétrique du 3',5'-bistrifluorométhylacétophénone	92
3.3	${f A}{ m d}{ m d}{ m i}$	tion asymétrique de Michael	93
	3.3.1	Formation de liaisons carbone-carbone	93
	3.3.2	Formation de liaisons azote-carbone	95
	3.3.3	Intermédiaires des réactions aza-Michaël	99
		Structure tridimensionnelle du complexe 25	99
		Activité du complexe 25	102
3.4	Cond	clusion	103

#### 69

### 3.1 Introduction

Parmi l'ensemble des ligands polydentates connus, les ligands dits cyclométallés font actuellement l'objet d'investigations intensives.<sup>1-3</sup> En particulier, les complexes cyclopalladés ont atteint maintenant une efficacité remarquable dans le domaine de la catalyse homogène, pour les réactions de couplage carbone-carbone ou carbone-hétéroatome (réactions de Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira, Hartwig...). Outre leur facilité de préparation et leur stabilité, leur succès tient aux nombres de cycles ("turnover numbers") très élevés (de 10<sup>5</sup> à 10<sup>10</sup>) atteints à l'heure actuelle par rapport aux complexes dits classiques pour ces transformations.<sup>4-6</sup> En revanche, et contrairement à leur homologues palladés, les complexes cycloruthénés sont encore assez peu étudiés en catalyse. Récemment, quelques groupes ont décrits des activités catalytiques très prometteuses de ligands NCN,<sup>7,8</sup> PCP,<sup>9</sup> CP<sup>10</sup> et CNN<sup>11,12</sup> cycloruthénés (Figure 3.1), en particulier pour le transfert d'hydrogène. Cependant, les exemples de catalyse asymétrique sont peu nombreux, et les sélectivités étaient faibles jusqu'à très récemment(environ 15% d'ee<sup>8</sup>).

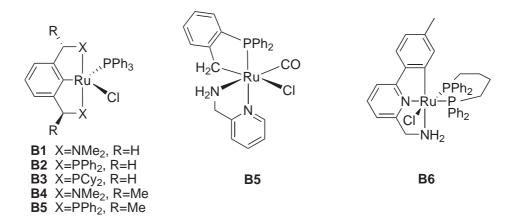


Fig. 3.1 – Exemples de complexes cycloruthénés actifs en transfert d'hydrogène

# 3.1.1 Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène

Pourtant, les applications catalytiques des complexes de ruthénium aux degrés d'oxydation (II) et à un moindre degré de ruthénium (III) en synthèse organique sont très diverses<sup>13</sup> (hydrogénation, oxydation, métathèse, isomérisation d'oléfines...). En particulier, le transfert d'hydrogène<sup>14</sup> (figure 3.2) est devenu un outil très répandu en synthèse asymétrique car il permet simultanément l'introduction de nouvelles fonctions et de nouveaux centres stéréogènes dans une grande variété de substrats organiques d'intérêt biologique.<sup>15,16</sup> En outre, la simplicité de cette réaction, et sa moindre dangerosité par rapport à l'hydrogénation à l'aide du dihydrogène moléculaire ont participé à son essor.

Fig. 3.2 – Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène

Parmi l'ensemble des ligands polydentates utilisés, les ligands possédant le motif HX-NH,  $^{15,17}$  par exemple de type di-amines monotosylées  $^{18}$  (Figure 3.3, **B7**), 1,2-aminoalcools  $^{19}$  (**B8**) ou acides aminés  $^{20}$  (Figure 3.3, **B9**), se sont révélés très intéressants lorsqu'ils sont associés au précurseur organométallique  $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2$ . Les complexes demi-sandwich

Fig. 3.3 – Exemples de complexes bifonctionnels

du ruthénium ainsi formés, en particulier les complexes de Noyori, catalysent la réduction asymétrique d'un grand nombre de substrats avec de très bonnes sélectivités.

L'étude mécanistique réalisée par Noyori et coll.<sup>21</sup> a mis en évidence le concept de catalyse bifonctionnelle métal-ligand. Lors de l'étape de transfert d'hydrure du complexe

3.1. INTRODUCTION 71

**B10** sur le substrat, le centre métallique et la fonction NH interviennent via un état de transition à 6 centres (B11, figure 3.4). En outre, l'arène joue un rôle prépondérant dans la reconnaissance chirale du substrat, car l'interaction CH- $\pi$  entre le groupement aryle de la cétone et l'arène du complexe est à l'origine de l'énantiodifférenciation des faces prochirales du substrat. Nous discuterons plus en détail ces aspects dans le chapitre 4.

Fig. 3.4 – État de transition concerté à 6 centres proposé par Noyori et coll. pour la réaction de transfert d'hydrogène

## 3.1.2 Addition asymétrique de Michael

Néanmoins le concept de catalyse bifonctionnelle n'a pas été cantonné à la réduction asymétrique des cétones mais a été récemment étendu à la formation énantiosélective de liaisons carbone-carbone.<sup>22,23</sup> Ikariya et coll. a démontré que le complexe neutre basique **B12** (Figure 3.4), catalyse les additions de nucléophiles carbonés à hydrogène labile tels que le nitrométhane,<sup>24</sup> les malonates,<sup>25</sup> les composés 1,3-dicarbonylés,<sup>26</sup> les acétates  $\alpha$ -substitués,<sup>27</sup> et enfin des  $\beta$ -céto-esters<sup>28</sup> sur des alcènes activés telles que les énones

EWG + Nu-H 
$$\stackrel{\text{catalyseur}}{\longrightarrow}$$
  $\stackrel{\text{H}}{\longrightarrow}$   $\stackrel{\text{EWG}}{\nearrow}$   $\stackrel{\text{R}^2}{\nearrow}$   $\stackrel{\text{Nu-H}}{\longrightarrow}$   $\stackrel{\text{CHO}}{\longrightarrow}$   $\stackrel{$ 

Fig. 3.5 – Addition asymétrique de Michael de nucléophiles sur les alcènes activés

cycliques et nitroalcènes (Figure 3.5). Bien que les complexes de ruthénium (II) de type [RuH<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] soient connus depuis la fin de années 80<sup>29</sup> en tant que catalyseurs de la réaction de Michael,<sup>30–32</sup> les travaux d'Ikariya<sup>25</sup> sont les premiers exemples de réaction asymétrique de Michael catalysée par un complexe de ruthénium.

La réaction d'hydroamination, ou réaction aza-Michael, mettant en jeu l'addition de nucléophiles azotés sur des alcènes activés a été largement étudiée principalement avec les complexes de palladium et de nickel,<sup>33</sup> mais il n'existe pas, à notre connaissance, d'exemples de réaction asymétrique d'hydroamination catalysée par un complexe de ruthénium.

Les complexes cycloruthénés que nous avons synthétisés précédemment présentent les trois caractéristiques suivantes : ils possédent une liaison métal-carbone, un ligand  $\eta^6$ -arène et une fonction NH pouvant être impliquée dans les étapes clefs des transformations catalytiques. Ces complexes sont donc pourvus, dans leur structure, de l'ensemble des groupes fonctionnels des catalyseurs dits bifonctionnels. L'objet de l'étude qui suit est donc de démontrer le potentiel des ruthénacycles dérivant des benzylamines primaires et secondaires en catalyse asymétrique, en transfert d'hydrogène, puis d'explorer leurs propriétés catalytiques pour les additions de Michael avec des nucléophiles carbonés et azotés.

### 3.2 Transfert énantiosélectif d'hydrogène

L'étude de la réactivité et de la sélectivité des complexes cycloruthénés s'est déroulée selon deux approches : une approche "classique" à l'aide de complexes préformés et une approche dite "combinatoire" à l'aide de complexes synthétisés in situ en collaboration avec l'entreprise DSM. Les deux approches sont complémentaires : la première concerne la recherche des conditions opératoires optimales et des limites des catalyseurs, alors que la seconde permet un criblage très rapide des ligands afin d'améliorer la sélectivité.

### 3.2.1 Mise en évidence de l'activité des catalyseurs

Afin de tester les complexes cycloruthénés en tant que catalyseurs de transfert d'hydrogène, nous avons sélectionné la réaction de réduction de l'acétophénone en 1-phényléthanol en prenant comme source d'hydrogène l'isopropanol (2-propanol) (voir figure 3.6). Nous

Fig. 3.6 – Réduction asymétrique de l'acétophénone par transfert d'hydrogène catalysée par les ruthénacycles

avons réalisé des tests préliminaires à température ambiante avec un rapport substrat : catalyseur de 100, en présence de base (tBuOK, 5 équivalents par rapport au catalyseur) pour activer les catalyseurs.<sup>37</sup>

Fig. 3.7 – Catalyseurs cycloruthénés utilisés pour les tests préliminaires

TAB. 3.1 – Résultats des tests préliminaires de la réduction de l'acétophénone par les ruthénacycles<sup>a</sup>

		[S]			conversion	ee
entrée	catalyseur	$\text{mol.L}^{-1}$ b	$S/C^c$	temps	$\%^d$	$\%^d$
1	B13	0.1	100	120 min	48	10(S)
				15h	75	10(S)
2	7	0.1	100	$40 \min$	95	39(S)
3	$7^e$	0.1	200	4.5 h	80	38(S)

<sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol), [base] : [catalyseur] = 5, base = tBuOK, 20°C. <sup>b</sup> Concentration initiale en substrat. <sup>c</sup> rapport [substrat] : [catalyseur]. <sup>d</sup> Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses. <sup>e</sup> Réaction réalisée avec le catalyseur préparé in situ.

Le complexe **B13** dérivant de la (R)-N,N-diméthyl-1-phényléthylamine (Figure 3.7), précédemment synthétisé au laboratoire,<sup>38</sup> présente une faible activité catalytique (la conversion est de 48% après 2h et de 75% après 15h) et une faible sélectivité (l'excès énantiomérique de 10%) (voir Tableau 3.1, entrée 1). Avec le complexe homologue **7** dérivant de la benzylamine primaire, dans les mêmes conditions, la réaction est complète en 40 minutes (97% de conversion) et l'excès énantiomérique de l'alcool obtenu passe à 38% (Tableau 3.1, entrée 2). La présence du groupe NH<sub>2</sub> augmente de manière significative l'activité et la sélectivité de la réaction.

A ce stade, afin d'optimiser la géométrie de nos catalyseurs, nous avons envisagé un criblage robotisé des ligands de type benzylamines primaires et secondaires commercialement disponibles. Nous avons vérifié que les contraintes imposées par la robotisation, c'est à dire l'absence de purification du composé cyclométallé par chromatographie, étaient compatibles avec la détection d'une activité catalytique en transfert d'hydrogène. Nous avons préparé le complexe 7 dans les conditions de cycloruthénation décrites au chapitre 2, évaporé le solvant, redissous le résidue dans l'isopropanol et ajouté l'acétophénone et la base. Les résultats obtenus avec ce catalyseur préparé in situ (Tableau 3.1, entrée 3) montre que la sélectivité n'est pas affectée (ee = 38%), seule l'activité est un peu plus faible (80% de conversion après 4,5 h) que avec le catalyseur isolé.

### 3.2.2 Approche combinatoire

Pour l'expérience de criblage<sup>a</sup>, nous nous sommes donc focalisé sur une chimiothèque de benzylamines chirales (figure 3.8), commercialement disponibles qui ont été traité in situ par  $[(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2]_2$  ou  $[(\eta^6-p-cymène)RuCl_2]_2$  dans les conditions de cycloruthénation (figure 3.9).

Fig. 3.8 – Chimiothèque d'amines chirales

L'analyse des résultats obtenus après avoir réalisé la réduction asymétrique de l'acétophénone dans le 2-propanol (Table 3.2) révèle que les ruthénacycles sont effectivement d'excellents catalyseurs pour la réduction des cétones par transfert énantiosélectifs d'hydrogène et que l'activité et la sélectivité peuvent être influencées par le choix de l'amine chirale.

Aucune activité ou presque n'est décelée dans les puits contenant l'amine **f** (entrées 11 et 12). Cette amine ne peut pas être cyclométallée à cause de l'absence de cycle aromatique. Ce résultat confirme qu'un mélange 1 : 1 de précurseur de ruthénium et d'amine primaire n'est pas suffisant en soi pour induire une activité en transfert d'hydrogène. Cet élément corrobore l'idée que l'activité observée dans cette expérience est liée à la formation du ruthénacycle. L'activité du catalyseur dérivant de l'amine **d** est basse (entrée 7,

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Cette expérience a été réalisée en juin-juillet 2003 chez DSM par Adeline Voelklin

$$[Ru(\eta^6\text{-arene})Cl_2]_2 + \text{amine chirale} + KPF_6 + NaOH$$

$$\begin{array}{c} & 1) \text{ CH}_3\text{CN}, 40^\circ\text{C}, 24\text{h} \\ & 2) \text{ évaporation de CH}_3\text{CN} \\ & OH \\ & + \text{ tBuOK} & \hline & \text{iPrOH} \\ \end{array}$$

Fig. 3.9 – Criblage robotisé d'amines chirales pour la réaction de transfert d'hydrogène par les complexes de ruthénium

TAB. 3.2 – Résultats du criblage robotisé [a]

TAD.	J.Z 100	suriais du c	Tiblage Tobbu	ise [a]
			conversion	ee
entrée	amine	arène	%[b]	%[b]
1	a	benzene	79	38(S)
2	a	p-cymene	10	37(S)
3	b	benzene	86	54(S)
4	b	p-cymene	5	56(S)
5	$\mathbf{c}$	benzene	78	30(S)
6	$\mathbf{c}$	p-cymene	38	25(S)
7	$\mathbf{d}$	benzene	8	10(S)
8	$\mathbf{d}$	p-cymene	35	24(S)
9	$\mathbf{e}$	benzene	99	80(S)
10	$\mathbf{e}$	p-cymene	79	44(S)
11	${f f}$	benzene	0	-
12	${f f}$	p-cymene	4	9(S)
13	$\mathbf{g}$	benzene	21[c]	76(R)
14	$\mathbf{h}$	benzene	49[c]	89(R)
15	i	benzene	96[c]	69(S)
16	i	benzene	20[c,d]	86(S)

[a] Conditions: [substrat] = 93 mM; [substrat]/[base]/[catalyseur] = 56/1.5/1; t = 4.5h au sauf indications contraires [b] Déterminé par CPV. La configuration absolue de l'énantiomère majoritaire est indiquée entre parenthèses. [c] Après 1 h. [d] A 0 °C.

8% de conversion). Ceci peut s'expliquer par la formation plus difficile des métallacycles à six chaînons par rapport à ceux à cinq chaînons. Des bonnes activités et des bonnes énantiosélectivités ont été trouvées pour les catalyseurs dérivant des autres benzylamines (voir Table 3.2, entrées 1-6, 9-10 et 13-16). Une fois encore, l'activité mesurée pour le ligand phényléthylamine a (entrée 1, ee = 38%) est en accord avec les tests préliminaires précédents (Tableau 3.1, entrées 2 et 3) ce qui est une bonne indication de la formation des métallacycles dans les puits où les résultats sont positifs. En général, un déclin très marqué de l'efficacité (diminution de 20%, entrée 10, à 80%, entrée 4) est observé lorsque que l'on passe du benzène au p-cymène, ce qui est aussi un argument en faveur de l'existence du ruthénacycle. En effet, la réaction de cycloruthénation est une réaction de type substitution électrophile comme pour le palladium, <sup>39</sup> et l'emploi d'un ligand p-cymène sur le ruthénium est souvent délétère pour la réaction de cycloruthénation, car cet arène plus riches en électrons diminue l'électrophilie du centre métallique. <sup>40</sup>

Nous constatons aussi que l'usage d'amines secondaires (entrées 9-10, 13-16, **e**, **g**, **h**, **i**) conduit à de meilleures énantiosélectivités que les amines primaires (entrées 1-8, **a**, **b**, **c**, **d**). L'amine secondaire **e** (entrée 9) induit une haute activité et une bonne sélectivitée (ee = 80%). Des résultats excellents furent également obtenus avec les ligands de type pyrrolidine **g** et **h** (entrées 13 et 14), qui conduisent au (*R*)-1-phenyléthanol avec des ee de respectivement 76% et 89%. Avec le ligand **i** (entrées 15 et 16) qui est très actif, en abaissant la température de 20°C à 0°C, l'ee augmente 69% à 86%, mais la conversion diminue simultanément (respectivement 96% et 20%).

En conclusion, cette expérience nous indique que : 1) la présence de la liaison métalcarbone semble nécessaire pour que le transfert d'hydrogène puisse avoir lieu; 2) les benzylamines secondaires semblent mener à des complexes plus sélectifs que les benzylamines primaires; 3) la température joue un rôle sur l'ee de l'alcool réduit.

### 3.2.3 Étude avec les catalyseurs isolés

A la suite de l'étude menée en robot, nous avons dans un premier temps vérifié que l'activité observée in situ en transfert énantiosélectif d'hydrogène était similaire avec des complexes purs, puis nous avons optimisé les conditions opératoires afin d'améliorer la réactivité de certains de nos catalyseurs et leur sélectivité. Pour cela nous avons testé l'ensemble des complexes synthétisés précédemment (dont la structure est rappelée sur la

figure 3.10) en catalyse.

Tout d'abord, dans les conditions standards, i.e. un rapport [substrat] : [catalyseur] : [base] de 100 : 1 : 5, T = 20°C et une concentration initiale en substrat de 0.1 molL<sup>-1</sup> (Tableau 3.3), les sélectivités obtenues pour la réduction de l'acétophénone avec les complexes isolés 7, 10, 19, 21 (Figure 3.10) et celles avec les complexes synthétisés in situ à partir des amines a, b, e, h (Figure 3.8) sont tout à fait comparables (voir Tableau 3.3, entrées 1, 3, 5 et 6 et Tableau 3.2, entrées 1, 3, 9 et 14 respectivement).

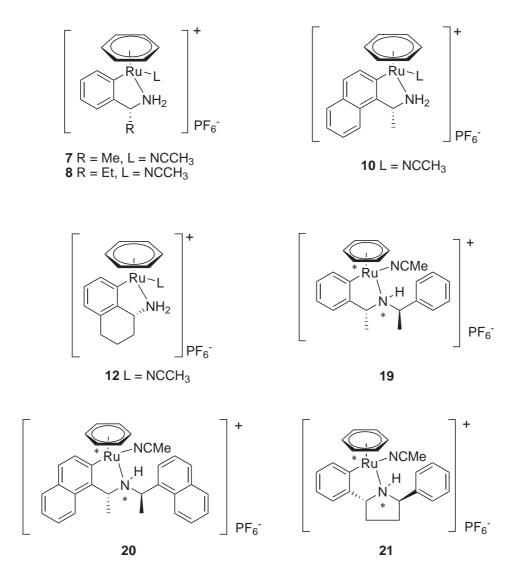


Fig. 3.10 – Catalyseurs 7, 8, 10, 12, 19-21 utilisés en transfert d'hydrogène

			conversion	ee
${ m entr\'ee}$	cataly seur	$_{\rm temps}$	$\%^b$	$\%^b$
1	7	40 min	95	39(S)
		2h	95	28(S)
		70h	95	8(S)
2	8	$30 \min$	96	51(S)
3	10	$10 \min$	90	57(S)
		1 h	100	47(S)
4	${\bf 12}$	2h	93	54(S)
5	19	$30 \min$	96	76(S)
6	20	2h	95	77(S)
7	${\bf 21}$	$30 \min$	92	88(S)

TAB. 3.3 – Réduction de l'acétophénone par les ruthénacycles 7, 8, 10, 12, 19-21<sup>a</sup>

Ensuite, nous retrouvons que la sélectivité induite par les complexes cycloruthénés dérivant des benzylamines secondaires (19-21) est toujours meilleure (76-90% d'ee, Tableau 3.3 entrées 5-7) que celle qui est induite par ceux dérivant des amines primaires (38-60% d'ee, Tableau 3.3 entrées 1-4). Ce résultat est en opposition avec ceux obtenus par M. Gomez et coll.<sup>41</sup> qui avait montré que la substitution d'un proton du groupe NH<sub>2</sub> sur les ligands de type amino-oxazoline par un groupe alkyle entraînait une perte de sélectivité totale de leurs catalyseurs.

### 3.2.4 Optimisation

Nous avons trouvé qu'il était possible d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction en modifiant les conditions opératoires. Nous avons sélectionné le catalyseur 10 comme catalyseur modèle pour les études qui suivent.

#### Influence de la concentration du substrat

Nous avons remarqué que dans les conditions dites "standard", où le substrat est assez concentré  $[S] = 0.1 \text{ molL}^{-1}$ , l'excès énantiomérique de l'alcool obtenu diminuait de manière significative en fonction du temps (l'ee diminue de environ 10% en une heure,

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol), [substrat] : [base] : [catalyseur] = 100 : 5 : 1, base = tBuOK, [substrat] = 0,1 molL<sup>-1</sup>, 20°C. <sup>b</sup> Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses.

Tableau 3.4 entrées 1 et 2). Ce phénomène est dû à la réversibilité de la réaction de transfert d'hydrogène qui conduit à l'équilibre thermodynamique entre les énantiomères du 1-phényléthanol : en effet le 2-propanol et les produits de la réduction sont des alcools secondaires. Pour pallier ce problème, nous avons dilué dix fois la solution. Nous voyons, dans le cas du complexe 10, sur la figure 3.11, que outre une stabilité de l'ee sur plusieurs heures, nous améliorons l'ee de environ 5%. De plus, la réactivité est faiblement affectée (la conversion est complète en 50 min au lieu de 20 min). Cet effet de la concentration a été rencontré pour des catalyseurs 19, 21 testés dans ces conditions (Tableau 3.4, entrées 5 et 7) : la réaction inverse est donc négligeable.

TAB. 3.4 – Influence de la concentration en substrat sur la réduction de l'acétophénone par les ruthénacycles<sup>a</sup>

		[S]		conversion	ee
entrée	cataly seur	$\text{mol.L}^{-1}$	temps	$\%^c$	$\%^c$
1	7	0.1	40 min	95	39(S)
			2 h	95	28(S)
			70  h	95	8(S)
2	10	0.1	$10 \min$	90	57(S)
			1 h	100	47(S)
3	10	0.01	$20 \min$	79	62(S)
			1 h	100	61(S)
4	19	0.1	$30 \min$	96	76(S)
5	19	0.01	3 h	95	77(S)
6	21	0.1	$30 \min$	92	88(S)
7	21	0.01	3 h	95	90(S)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol), [substrat] : [base] : [catalyseur] = 100 : 5 : 1, base = tBuOK, [substrat] = 0,1 molL<sup>-1</sup>, 20°C. <sup>b</sup> Concentration initiale en substrat. <sup>c</sup> Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses.

#### Influence de la température

A 0°C, la réduction par les catalyseurs **10**, **19**, **21** de l'acétophénone est complète en quelques heures (Tableau 3.5, entrées 3, 8, 10). Nous pouvons noter une augmentation de l'excès énantiomérique jusqu'à 9% pour le catalyseur **19** (entrée 8). Malheureusement, en abaissant la température jusqu'à -20°C dans le cas du complexe **21**, nous n'avons obtenu un gain de sélectivité que de 2%, et un très net ralentissement de l'activité.

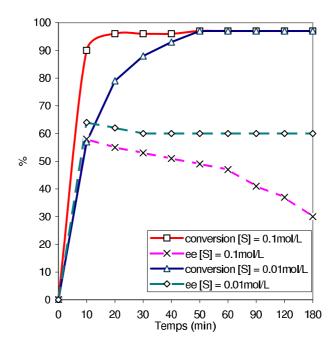


Fig. 3.11 – Étude de l'influence de la concentration initiale en substrat sur la conversion et l'ee de la réduction de l'acétophénone par le catalyseur  ${\bf 10}$  à  $20^{\circ}{\rm C}$  : [S] = 0.1 et 0.01 mol ${\rm L}^{-1}$ 

Tab. 3.5 – Influence de la température sur la réduction de l'acétophénone par les ruthénacycles  $^a$ 

		[S]		température		conversion	ee
entrée	catalyseur	$\text{mol.L}^{-1}$	$\mathrm{S}/\mathrm{C}^c$	$^{\circ}\mathrm{C}$	temps	$\%^d$	$\%^d$
1	10	0.1	100	20	20 min	95	60(S)
2	10	0.01	1000	20	4 h	76	61(S)
3	10	0.1	100	0	4 h	90	66(S)
4	10	0.1	1000	82	$10 \min$	94	47(S)
5	10	0.1	10 000	82	10 min	46	46(S)
$6^e$	10	1	100 000	82	24 h	30	44(S)
7	19	0.1	100	20	$30 \min$	96	76(S)
8	19	0.1	100	0	2 h	95	85(S)
9	21	0.1	100	20	$30 \min$	92	88(S)
10	21	0.1	100	0	2 h	87	90(S)
11	21	0.1	100	-20	48 h	17	92(S)
12	21	0.1	1000	82	$5 \min$	50	77(S)
					$30 \min$	98	70(S)
$13^{e}$	21	1	100 000	82	24 h	5	70(S)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol), [catalyseur] : [base] = 5, base = tBuOK, 20°C sauf indications contraires. <sup>b</sup> Concentration initiale en substrat. <sup>c</sup> rapport [substrat] : [catalyseur]. <sup>d</sup> Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses. <sup>e</sup> 10 mmol de cétone.

Nous avons ensuite étudié la robustesse des complexes cycloruthénés **10** et **21**. En effet, outre le fait que la réaction puisse être répétée cinq fois de suite avec le catalyseur **10**, l'augmentation du rapport [substrat] : [catalyseur] de 100 à 1000 n'implique pas une forte diminution de la conversion (76% en 4h, Tableau 3.5, entrée 2) ni de la sélectivité (61% d'ee). Dans ces conditions, la fréqunce de cycle (Tuner Over Frequency) de 190 h<sup>-1</sup> est supérieure d'un ordre de grandeur à celle obtenue dans les mêmes conditions avec le catalyseur de Noyori [Ru(TsDPEN)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cl](**B7**).<sup>18</sup>

A 82°C (température d'ébullition du 2-propanol), avec les précatalyseurs **10** et **21** et un rapport [substrat] : [catalyseur] de 1000, la réaction est complète en quelques dizaines de minutes (Table 3.5, entrées 4 et 12) avec une diminution relativement faible de la sélectivité (environ 13%). Nous mesurons un TOF de 6000 h<sup>-1</sup> pour le catalyseur **21** (entrée 12). En augmentant le rapport [substrat] : [catalyseur] à 10 000, nous obtenons des TOF de 30 000 h<sup>-1</sup> pour le catalyseur **10** (Tableau 3.5, entrées 5); avec un rapport [substrat] : [catalyseur] de 100 000, nous obtenons des TON 30 000 et 5000 pour **10** et **21** (Tableau 3.5, entrées 6 et 13) qui sont comparables aux meilleurs complexes cycloruthénés décrits (60 000 h<sup>-1</sup> et 10<sup>6</sup> h<sup>-1</sup> respectivement pour les complexes **B5**<sup>10</sup> et **B6**, <sup>11</sup> figure 3.1).

#### Influence du rapport [base] : [catalyseur]

Après avoir modifié, la concentration en substrat, le rapport [substrat] : [catalyseur] et la température, nous avons étudié plus en détail l'influence du rapport [base] : [catalyseur]. Nous notons tout d'abord la nécessité de la présence de base pour que la réduction ait lieu, car en absence de base (Table 3.6, entrée 1), au bout de 2 jours la conversion est toujours nulle. Cependant, quel que soit le rapport (1.5, 5 ou 10) aucune influence n'a été observée ni sur l'activité, ni sur la sélectivité de la réaction (voir Table 3.6, entrées 2-4). La nature de la base ne semble pas non plus modifier de manière drastique le cours de la réduction asymétrique de l'acétophénone : en effet, le passage de tBuOK à KOH conduit dans les mêmes conditions (Table 3.5, entrée 1 et Table 3.6, entrée 5) à des résultats identiques.

#### Influence du solvant

Nous avons d'abord testé l'effet de l'eau sur l'activité des ruthénacycles (Table 3.7, entrée 1). L'activité et la sélectivité sont affectées négativement, la conversion n'est que

TAB. 3.6 – Étude de l'influence de la base (quantité et nature) dans la réduction de l'acétophénone catalysée par le catalyseur  $\mathbf{10}^a$ 

	[S]			conversion	ee
entrée	$\text{mol.L}^{-1}$ b	$\mathrm{B}/\mathrm{C}^c$	temps	$\%^d$	$\%^d$
1	0.1	0	48 h	0	-
2	0.01	1.5	$10 \min$	59	61(S)
			$50 \min$	98	60(S)
3	0.01	5	$10 \min$	61	61(S)
			$50 \min$	97	60(S)
4	0.01	10	$10 \min$	62	61(S)
			$50 \min$	98	60(S)
$5^e$	0.1	5	$10 \min$	96	54(S)

<sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol), [substrat] : [catalyseur] = 100 : 1, T =  $20\pm0.3$ °C, base = tBuOK sauf indication contraire. <sup>b</sup> Concentration initiale en substrat. <sup>c</sup> rapport [base]/[catalyseur]. <sup>d</sup> Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses. <sup>e</sup> base = KOH.

TAB. 3.7 – Étude de l'influence du solvant dans la réduction de l'acétophénone catalysée par le catalyseur  $\mathbf{10}^a$ 

 catarjec					
	[S]			conversion	ee
entrée	$\text{mol.L}^{-1}$	$\operatorname{solvant}$	temps	$\%^c$	$\%^c$
1	0.1	$iPrOH : H_2O (9 : 1)$	19 h	83	39(S)
2	0.1	EtOH : $H_2O$ (95 : 5)	24 h	30	48(S)
3	0.1	toluène : $iPrOH(1:1)$	$30 \min$	90	56(S)
4	0.002	toluène : iPrOH (99 : 1)	1 h	9	60(S)
5	0.1	$\mathrm{CH_2Cl_2}:\mathrm{iPrOH}\ (1:1)$	$30 \min$	90	52(S)
6	0.01	$CH_2Cl_2 : iPrOH (95 : 5)$	1 h	25	57(S)
7	0.002	$\mathrm{CH_2Cl_2}:\mathrm{iPrOH}\ (99:1)$	1 h	6	60(S)

 $^a$  Conditions : cétone (1 mmol), base=tBuOK, [substrat] :[catalyseur] :[base] = 100 :1 :5, 20 °C .  $^b$  Concentration initiale en substrat.  $^c$  Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses.

de 83% après 19 heures, et l'ee de 39%, alors que dans l'isopropanol distillé la réaction était complète en 10 min, et l'alcool obtenu avec un ee de 57% (Table 3.3, entrée 3). L'eau a un effet délétère sur l'activité catalytique des complexes cycloruthénés. Si la réduction de l'acétophénone est conduite dans EtOH à 95% (Table 3.7, entrée 2), un effet similaire est observé : 30% de conversion (ee 48%) après 24h. Néanmoins, le substrat est réduit dans l'éthanol, donc il pourrait être possible de substituer le 2-propanol par de l'éthanol.

Par contre, la modification de la polarité du solvant par l'addition d'un solvant apolaire aprotique comme le toluène ou polaire aprotique comme le dichlorométhane ne semble pas influencer la sélectivité observée lors du processus de réduction (Table 3.7, entrées 3-7). Seule la vitesse est affectée, mais ceci est très probablement dû à la dilution du donneur d'hydrogène et du substrat.

Les groupes de Casey<sup>42,43</sup> et de Bäckvall<sup>44</sup> ont montré dans des systèmes catalytiques très proches du nôtre dérivant du catalyseur de Shvo<sup>45</sup> un effet du solvant sur l'activité et la sélectivité en transfert d'hydrogène similaire à celui que nous avons rencontré : l'addition d'eau au mélange réactionnel implique une diminution de la vitesse de réduction des cétones. La vitesse de réduction des cétones montre une dépendance faible à la polarité du solvant. Dans le cas de Casey,<sup>43</sup> pour la réduction du benzaldéhyde une diminution de la vitesse de 25% est observée en passant du toluène ( $\epsilon = 2.4$ ) au dichlorométhane ( $\epsilon = 9.1$ ).

# 3.2.5 Mise en évidence de l'importance de la structure du catalyseur

#### Importance de la liaison Ru-C

L'ensemble des résultats obtenus lors de l'expérience robotisée semblait indiquer que la présence de la liaison métal-carbone était un élément décisif de l'activité catalytique des complexes cycloruthénés. Nous avons donc approfondi cette idée en testant non seulement les complexes neutres N-coordinés **14** et **15** précédemment synthétisés (Figure 3.14) en transfert d'hydrogène (entrées 4 et 5, Tableau 3.8), mais aussi le complexe cationique **14'** obtenu soit à partir de **14** par arrachage d'un chlorure par KPF<sub>6</sub> dans l'acétonitrile, soit directement en faisant réagir deux équivalents de (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine avec  $[(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2]_2$  dans l'acétonitrile en présence de KPF<sub>6</sub> (Figure 3.12). Le complexe cationique mono-chloro, mono-acétonitrile **14'** n'a pas pu être isolé pur, il est toujours

Fig. 3.12 – Synthèse du complexe 14'

contaminé par 14. Cependant le spectre RMN <sup>1</sup>H de 14' dans CD<sub>3</sub>CN présente 7 signaux aromatiques pour le fragment naphthyl comme le complexe 14. De plus, 14' existe en solution sous forme de deux diastéréoisomères caractérisés par le déplacement chimique du ligand  $\eta^6$ -benzène (5.68 et 5.69 ppm).

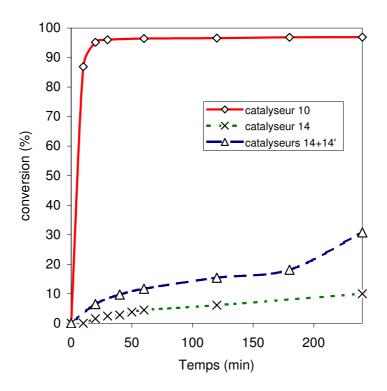


Fig. 3.13 – Évolution de la conversion de l'acétophénone en 1-phényléthanol catalysée par des complexes **10**, **14** et le mélange **14+14**'

Nous avons comparé l'activité de **10**, **14** et du mélange **14+14'** en transfert d'hydrogène (Figure 3.13). La réduction avec **10** est très rapide (95%, 20 min) et la sélectivité de 60% est en accord avec les résultats précédents (Tableau 3.3). Par comparaison, pour le complexe **14**, la vitesse de réaction est très lente. La conversion est de environ 1% après 20 min, et demeure inférieure à 10% après 4 h. De plus, la sélectivité mesurée est nulle. L'activité du mélange contenant **14'** est remarquablement différente, car la vitesse de conversion accélère au bout de 3 h, et l'excès énantiomérique du (1)-phenyléthanol de 55% est proche de celui trouvé avec **10**.

Ces résultats doivent être connectés au mécanisme de la réaction de cycloruthénation.

En effet, le complexe 14' est l'intermédiaire qui subit la cyclométallation en présence de base dans la réaction de cycloruthénation (voir chapitre 2, Figure 2.7). Or, dans le protocole expérimental de la catalyse, un excès de base (tBuOK) est présent, et, par conséquent, les conditions nécessaires à la réaction de cyclométallation sont réunies lorsque le complexe 14' est présent. Par opposition, le complexe neutre dichloro 14 ne peut pas conduire au complexe cyclométallé dans ces conditions. Enfin, l'énantiosélectivité mesurée au cours de la réduction de la cétone en présence de 14' est un second élément qui plaide en faveur de la formation de 10 durant le processus.

Ces éléments mettent en lumière que la présence du métallacycle est un prérequis pour obtenir de hautes activité et sélectivité en transfert énantiosélectif d'hydrogène dans notre cas.

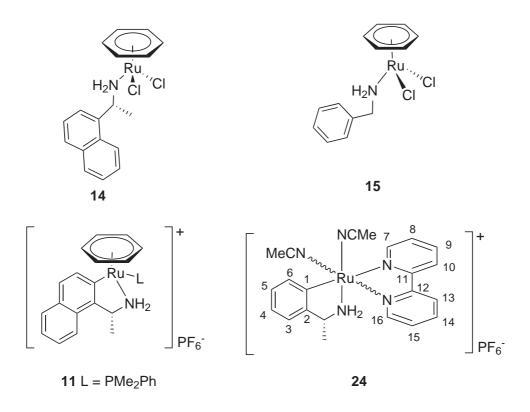


Fig. 3.14 - Catalyseurs **11**, **14**, **15**, **24** 

[S]conversion ee  $\text{mol.L}^{-1}$  b  $S/C^c$  $%^{d}$  $%^{d}$ entrée catalyseur temps 7 0.1 95 39(S)1 100  $40 \min$ 2 10 0.1100  $20 \, \mathrm{min}$ 95 60(S)3 11 0.1100 1 h 0 19(S)0.1100 24 h 16 40 h 21 19(S)4 **14** 0.1100 2h9 0 5 7 0 15 2h0.1100

Tab. 3.8 – Réduction de l'acétophénone par les catalyseurs 11, 14, 15 et 24<sup>a</sup>

100

100

0.1

0.1

7 h

22 h

0

28

0

#### Importance de la labilité du ligand monodentate

24

24

6

Le complexe phosphine 11 (Figure 3.14), obtenu par substitution du ligand acétonitrile du complexe 10 par PMe<sub>2</sub>Ph, présente à la fois une très faible activité (0% de conversion en 1h, 16% en 24 heures) et une très faible sélectivité (19% d'ee) (Tableau 3.8, entrée 3) comparées à celles obtenues avec le catalyseur 10 (Tableau 3.8, entrée 2). La différence d'activité peut s'expliquer par la non-labilité du ligand phosphine : en effet, pour que la réaction de transfert d'hydrure puisse avoir lieu, il est nécessaire de libérer un site de coordination sur le centre métallique. Or, nous avons montré précédemment (Chapitre 2) que ni l'azote ni le carbone du ligand bidentate ne se décoordinait dans le cas des complexes portant un ligand acétonitrile mais aussi que la configuration du centre métallique était stable en présence d'un ligand phosphine. Donc, dans le complexe 11, aucun ligand n'est susceptible de libérer facilement un site de coordination, et la réaction est quasiment bloquée. La sélectivité observée est plus délicate à expliquer : l'excès énantiomérique de 19% est très différent de celui obtenu avec le catalyseur **10** (60%). Il est probable que le complexe 11 se décompose lentement : on peut envisager une décoordination du ligand benzène, qui libérerait des sites de coordination pour que le transfert d'hydrogène puisse avoir lieu.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol), [catalyseur] : [base] = 5, base = tBuOK, 20°C sauf indications contraires.
<sup>b</sup> Concentration initiale en substrat.
<sup>c</sup> Rapport [substrat] : [catalyseur].
<sup>d</sup> Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses.
<sup>e</sup> A 40°C.

#### Rôle de l'arène

Le complexe 24 (Figure 3.14) dérivé du complexe demisandwich 7 ne catalyse pas la réaction de réduction de l'acétophénone en alcool. En effet, à 20°C ou à 40°C, la conversion au bout de plusieurs heures est quasiment nulle (Tableau 3.8, entrées 6 et 7) et l'excès énantiomérique mesuré est nul. Comparés aux résultats obtenus avec le catalyseur 7 (conversion 95% en 20 min, ee 38%, Tableau 3.8, entrée 1), ces résultats montrent que la substitution de l'arène par le ligand 2,2'-bipyridine et un ligand acétonitrile a un effet délétère sur l'activité catalytique des complexes cycloruthénés, bien que les groupes fonctionnels nécessaires pour une catalyse bifonctionnelle métal-ligand (Ru et NH) soient toujours présents dans le complexe 24. Ceci indique que le ligand benzène joue un rôle important dans la structure des catalyseurs cycloruthénés. Noyori et coll. ont montré l'importance de la présence du ligand benzène pour la reconnaissance des faces prochirales de la cétone qui opère via une interaction CH-π entre l'arène et l'aryle de la cétone prochirale.<sup>21</sup>

### 3.2.6 Extension du champ des substrats

#### Réduction asymétrique de l'isobutyrophénone

L'acétophénone est le substrat type pour tester les catalyseurs de transfert énantiosélectif d'hydrogène. Généralement, l'activité et/ou l'énantiosélectivité diminuent lorsque l'encombrement du substituant alkyle des phénylalkylcétones augmente.<sup>46–48</sup> Nous avons testé l'ensemble de ruthénacycles **7**, **8**, **10**, **12**, **19**, **20**, **21** (Figure 3.10) pour la réduction de l'isobutyrophénone (Figure 3.15). Les résultats sont regroupés dans le Tableau 3.9.

Fig. 3.15 – Réduction asymétrique de l'isobutyrophénone par les ruthénacycles

Le premier élément remarquable est l'absence significative de diminution de l'activité des ruthénacycles lorsque l'on passe de l'acétophénone (Tableau 3.3) à l'isobutyrophénone. En effet, la conversion en 2-méthyl-1-phényl-propan-1-ol est totale en une heure à

			conversion	ee
entrée	cataly seur	temps	$\%^b$	$\%^b$
1	7	1.5 h	97	33(S)
2	8	$45 \min$	98	42(S)
3	10	1 h	98	38(S)
4	12	5 h	98	53(S)
5	19	1.5 h	97	98(S)
6	20	1 h	97	93(S)
7	21	1 h	97	48(S)

Tab. 3.9 – Réduction de l'isobutyrophénone par les ruthénacycles<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol) dans 10 mL d'iPrOH, [substrat] : [catalyseur] : [base] = 100 : 1 : 5, 20°C, base = tBuOK, [substrat] = 0.1 molL<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> Determinée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses.

20°C pour l'ensemble des catalyseurs, à l'exception de **12** (Tableau 3.9, entrées 1-7). Par comparaison, avec le catalyseur de Noyori, <sup>46</sup> la conversion de l'isobutyrophénone en alcool n'est que de 22% dans des conditions comparables (45°C, [substrat]/[catalyseur] = 200, ee 84%). Le second élément et le plus important est la sélectivité observée : avec les complexes **19** et **20**, l'alcool est obtenu avec d'excellents excès énantiomériques (respectivement 98% et 93%, entrées 5 et 6).

Les catalyseurs dérivant des benzylamines primaires conduisent en générale à des excès énantiomériques plus faibles (33 à 53%) que les complexes dérivant des benzylamines secondaires (48, 93 et 98%). Nous retrouvons donc la tendance que nous avions trouvé pour la réduction de l'acétophénone (Paragraphe 3.2.3).

L'analyse comparée des excès énantiomériques obtenus pour la réduction de l'acétophénone et de l'isobutyrophénone par les catalyseurs cycloruthénés semble indiquer qu'un catalyseur cycloruthéné donné soit spécifique d'un substrat donné, et que toute tentative de prédiction de sélectivité risque de ne pas être aisée. En effet, la sélectivité diminue lors du passage de l'acétophénone à l'isobutyrophénone pour les catalyseurs 7, 8, 10 et 21 (Tableau 3.10, entrées 1-3 et 7). Elle augmente pour les complexes 19 et 20 (entrées 5 et 6) et est sensiblement la même pour le catalyseur 12 (entrée 4). Le catalyseur 21 était le catalyseur le plus sélectif pour la réduction de l'acétophénone (ee 88%) et ne catalyse la réduction de l'isobutyrophénone qu'avec un ee de 48%, alors que le catalyseur 19 est le plus sélectif pour la réduction de l'isobutyrophénone (ee 98%).

опе	errisobu	лугориеноне	par les ruthena	cycles
			acétophénone	isobutérophénone
	entrée	catalyseur	ee $\%^b$	ee $\%^b$
	1	7	39(S)	33(S)
	2	8	51(S)	42(S)
	3	10	57(S)	38(S)
	4	12	54 (S)	53(S)
	5	19	76 (S)	<b>98</b> (S)
	6	20	77 (S)	<b>93</b> (S)
	7	21	88 (S)	48(S)

TAB. 3.10 – Tableau comparatif des excès énantiomériques obtenus pour la réduction de l'acétophénone et l'isobutyrophénone par les ruthénacycles<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol) dans 10 mL d'iPrOH, [substrat] : [catalyseur] : [base] = 100 : 1 : 5, 20°C, base = tBuOK. <sup>b</sup> Determinée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses.

#### Réduction asymétrique du 3',5'-bistrifluorométhylacétophénone

Le dernier substrat étudié est le 3',5'-bistrifluorométhylacétophénone. L'alcool énantiopur correspondant (figure 3.16), le (R)-3',5'-bistrifluoromethylphenyl éthanol, est l'un des synthons de départ de la synthèse de l'Aprepitant,<sup>49</sup> antagoniste des récepteurs NK<sub>1</sub> (neurotransmetteurs). De nombreuses méthodes de synthèse ont été testées pour la production de cet alcool avec d'excellents excès énantiomériques (99% par réduction enzymatique,<sup>50</sup> 95% par hydrogénation,<sup>51</sup> 95% par hydrosilylation<sup>52</sup> et 97% par transfert d'hydrogène...<sup>53</sup>).

$$F_3C$$
 + OH ruthénacycle, tBuOK  $F_3C$  +  $OH$   $*$  + OCF $_3$   $*$  +  $OCF_3$ 

Fig. 3.16 – Réduction asymétrique du 3', 5'-(trifluorométhyl)acétophénone par les ruthénacycles

Nous avons testé les précatalyseurs ayant conduit aux meilleurs résultats sur les précédents substrats, soit **19** et **21** (Tableau 3.11). La conversion de la cétone en alcool est très rapide (10 min à température ambiante, entrée 2), nous avons donc abaissé la tempéra-

	,	\	. ,			
		[S]			conversion	ee
${ m entr\'ee}$	catalyseur	$\text{mol.L}^{-1}$	$S/C^c$	temps	$\%^d$	$\%^d$
1	$oldsymbol{7}^e$	0.1	100	1 h	100	18
2	19	0.1	100	$10 \min$	99	29
3	$21^{e}$	0.1	100	1 h	96	38

TAB. 3.11 – Réduction du 3',5'-(trifluorométhyl)acétophénone par les ruthénacycles<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Conditions : cétone (1 mmol) dans 10 mL d'iPrOH, [substrat] :[catalyseur] :[base] = 100 :1 :5, 20°C sauf indications contraires. <sup>b</sup> Concentration initiale en substrat. <sup>c</sup> rapport [substrat] :[catalyseur]. <sup>d</sup> Déterminée par CPV, la configuration absolue de l'alcool majoritaire n'a pas été déterminée. <sup>e</sup> A 0°C.

ture à 0°C (entrées 1 et 3). Néanmoins, la sélectivité n'excède pas 38%. Nous pensons que la présence des deux groupes CF<sub>3</sub>, fortement électroattracteur, sur le cycle aromatique exalte l'électrophilie du substrat le rendant ainsi plus réactif. Parallèlement, cet effet peut aussi être à l'origine de la faible énantiosélectivité obtenue.

# 3.3 Addition asymétrique de Michael

Fort du succès rencontré en transfert énantiosélectif d'hydrogène, nous avons décidé d'étendre le champ d'application des ruthénacycles à d'autres réactions catalytiques. Nous avons testé les complexes cycloruthénés comme catalyseurs de la réaction de Michael et de la réaction apparentée, la réaction aza-Michael.

#### 3.3.1 Formation de liaisons carbone-carbone

Les substrats de référence sélectionnés sont le malonate de diméthyle comme nucléophile (donneur de Michael) et la cyclohexénone comme électrophile (accepteur de Michael). L'activation du précatalyseur (déprotonation du groupe  $NH_2$ ) nécessite l'ajout d'un équivalent de base (tBuOK) par rapport au ruthénacycle. Les réactions ont toutes été réalisées dans les conditions expérimentales suivantes : rapport [accepteur] : [donneur] : [base] : [catalyseur] de 50:50:1:1, et concentration en [substrat] =  $1 \text{ molL}^{-1}$ .

Dans le THF, la conversion n'est que de 15% après 20h, mais l'excès énantiomérique de l'adduit est de 50% (Table 3.12, entrée 1). Nous avons donc cherché à améliorer la conversion en changeant le solvant de la réaction.

Fig. 3.17 – Addition du malonate de diméthyle sur la cyclohéxénone catalysée par les complexes cycloruthénés

TAB. 3.12 – Résultats des additions de Michael du malonate de diméthyle sur la cyclohexènone catalysées par le complexe  $\mathbf{10}^a$ .

		Température		conversion
entrée	solvant	$(^{\circ}\mathrm{C})$	temps	$\%^b$
1	THF	20	20 h	$15^c$
2	$\mathrm{CH_{2}Cl_{2}}$	30	4h	32
			20h	44
3	${ m Et_2O}$	30	4h	40
			20h	40
4	MeOH	30	4h	0
			24h	0
5	$\mathrm{CH_{3}CN}$	30	24h	14

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> [Accepteur] : [Donneur] : [catalyseur] : [base] = 50:50:1:1. [substrat] =  $1 \text{ molL}^{-1}$ . <sup>b</sup> déterminée par RMN ; <sup>c</sup> excès énantiomérique de 50% déterminé par CPV chirale.

Dans le dichlorométhane et dans l'éther de diéthyle, la conversion est de respectivement 44 et 40% après 20h (Table 3.12, entrées 2 et 3). Dans le méthanol (Table 3.12, entrée 4), aucune activité catalytique n'est détectée par <sup>1</sup>H RMN. Enfin, dans l'acétonitrile, qui est un solvant de choix selon la littérature, <sup>31</sup> la conversion est très modeste après 24h (14%, Table 3.12, entrée 5).

Nous pensons que le faible nombre de cycle effectué par les ruthénacycles (entre 7 dans le THF et 22 dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) peut s'expliquer par la formation d'un adduit entre le malonate et le complexe cycloruthéné, représenté sur la figure 3.18, qui inhiberait le

Fig. 3.18 – Complexe pouvant inhiber la réaction de Michael

catalyseur. Un complexe de ce type a été isolé et caractérisé par Ikariya<sup>25</sup> à partir des complexes de Noyori. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à isoler un tel complexe.

En conclusion, bien que la réactivité des ruthénacycles soit encore faible, l'excès énantiomérique de 50% déterminé par GC obtenu avec le complexe **10** est très prometteur.

#### 3.3.2 Formation de liaisons azote-carbone

L'addition nucléophile d'amines sur les alcènes activés par des groupes électro-attracteurs (c'est à dire nitriles, cétones), la réaction appelée aza-Michael, est connue pour avoir lieu en absence de catalyseur, mais les additions catalysées par les complexes de métaux de transitions sont particulièrement intéressantes en synthèse asymétrique.<sup>33,54,55</sup> A notre connaissance, il existe un seul complexe de ruthénium<sup>54</sup> (obtenu en coordinant le ligand PCP Figure 3.1, ligand **B3** sur [RuCl<sub>2</sub>(p-Cymene)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) qui a été testé comme catalyseur de la réaction d'addition de la pipéridine sur l'acrylonitrile et aucun exemple de catalyse asymétrique n'est connu avec le ruthénium.

L'activité catalytique des complexes cycloruthénés a été testée pour l'addition de la pipéridine sur l'acrylonitrile (Figure 3.19). Les réactions ont été réalisées à température

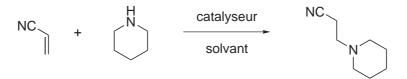


Fig. 3.19 – Addition de la pipéridine sur l'acrylonitrile catalysée par les ruthénacycles

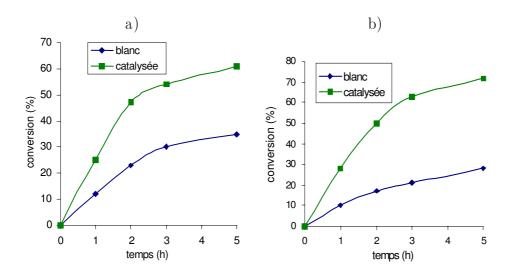


FIG. 3.20 – Évolution de la formation de l'adduit de la réaction aza-Michael de la pipéridine sur l'acrylonitrile non catalysée et catalysée par le complexe **10** en fonction du solvant. [substrat] = 0.5 molL<sup>-1</sup>, [substrat]/[catalyseur] = 100. Conversion suivie par RMN. a) solvant = chlorobenzène, b) solvant = toluène

ambiante (20°C) avec une concentration initiale en substrat de 0.5 molL<sup>-1</sup>, et un rapport [substrat]/[catalyseur] de 100. La figure 3.20 représente le taux conversion en adduit en fonction du temps. Nous pouvons noter que la réaction non catalysée a lieu quel que soit le solvant utilisé: nous obtenons une conversion de 30% en 5 heures dans le chlorobenzene, et une conversion de 20% en 5 heures dans le toluène. L'enjeu de ces tests préliminaires était de trouver le solvant dans lequel la réaction catalysée serait beaucoup plus rapide que la réaction non catalysée (5 à 10 fois plus rapide).

La réaction catalysée par le complexe **10** est deux fois plus rapide que la réaction non-catalysée dans le chlorobenzène (Figure 3.20, graphique a) et trois fois plus rapide dans le toluène (Figure 3.20, graphique b). Après 72h, le taux de conversion des réactions catalysées atteint 90%, alors que celui de la réaction non catalysée est d'environ 40%. Pour la suite de notre étude, le toluène a été retenu comme solvant.

Dans un deuxième temps, nous avons sélectionné la cyclohex-2-én-1-one comme accepteur prochiral pour les réactions aza-Michael énantiosélectives, et la pipéridine comme nucléophile (Figure 3.21).

Fig. 3.21 – Addition de la pipéridine sur la cyclohex-2-én-1-one catalysée par les ruthénacycles

Nous avons testé les complexes 7 et 10 comme catalyseurs, avec des rapports [substrat]/[catalyseur] de 100 et 50. Les résultats obtenus sont représentés respectivement sur les graphiques a et b, Figure 3.22.

La réaction non catalysée atteint des taux de conversion de 15% après 4h et 30% après 72h. Les réactions catalysées sont donc trois fois plus rapide (environ 45% après 4h et 90% après 72h). Nous pouvons noter que la diminution du rapport [substrat]/[catalyseur] de 100 à 20 ne modifie pas de manière drastique la vitesse de réaction.

Nous nous sommes heurté à un écueil expérimental : avec les méthodes d'analyses à notre disposition (acide de Mosher et sels d'europium en RMN, CPV chirale, HPLC

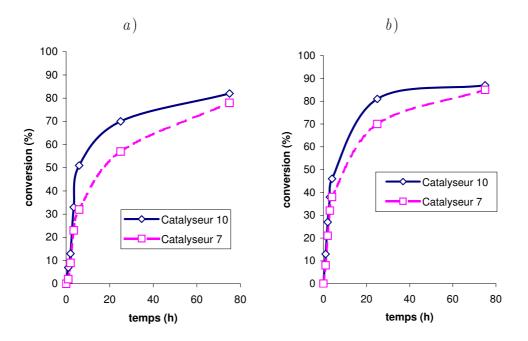


FIG. 3.22 – Évolution du taux de conversion en fonction du temps (suivie par <sup>1</sup>H RMN) de l'adduit de l'addition de la pipéridine sur le cyclohex-2-én-1-one catalysée par les complexes **7** et **10** à 20°C dans le toluène. a) [substrat]/[catalyseur] = 100, b)[substrat]/[catalyseur] = 20

chirale) nous n'avons pas réussi à séparer les énantiomères de l'adduit à partir d'un mélange racémique. Nous ne connaissons donc pas actuellement l'excès énantiomérique de la pipéridinocyclohexanone formée lors de cette réaction, mais des travaux sont en cours au laboratoire pour résoudre ce problème.

#### 3.3.3 Intermédiaires des réactions aza-Michaël

Nous avons cherché à isoler les intermédiaires possibles de la réaction aza-Michael. Pour cela, nous avons étudié les réactions entre les substrats (pipéridine et cyclohexénone) et le complexe 10 dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figure 3.23). Nous n'observons pas de réaction entre la cyclohexénone et le composé 10 par RMN.

Fig. 3.23 – Interaction entre le complexe 10 et les réactifs de la réaction aza-Michael

Par contre, dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la pipéridine substitue le ligand acétonitrile du complexe **10** pour former le complexe **25**. Un léger excès (1.5 équivalent) de pipéridine est nécessaire pour obtenir une conversion complète de **10** en **25**.

#### Structure tridimensionnelle du complexe 25

La structure tridimensionnelle du fragment ruthénacyclique de ce composé, tant en solution qu'à l'état solide, est très proche de celle que nous avons déterminée pour son

précurseur, le complexe **10** (voir Chapitre 2, page 26). En effet, le complexe **25** existe en solution sous forme de deux diastéréoisomères (proportion 95 :5 dans  $CD_2Cl_2$ ). Nous avons déterminé la stéréochimie de l'isomère majoritaire : le métallacycle est de conformation  $\delta$ , les constantes de couplage  ${}^3J_{HCNH_s}$  et  ${}^3J_{HCNH_a}$  sont respectivement de 0 Hz et 6.5 Hz, et nous détectons sur le spectre 2D  ${}^1H_-{}^1H$  ROESY une tache NOE entre les protons CH et NH<sub>a</sub>. La configuration du centre métallique est  $S_{Ru}$  : nous observons la tache NOE caractéristique entre le méthyle benzylique et l'arène  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>. La géométrie de ce composé est représentée sur la figure 3.24.

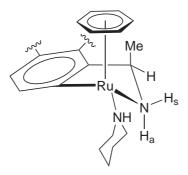


Fig. 3.24 – Structure en solution de  $(S_{Ru})$ - $\delta$ -25

Nous avons également obtenu des monocristaux exploitables par diffraction des rayons X du complexe **25**. Le diagramme ORTEP est dessiné sur la Figure 3.25. A l'état solide, le métallacycle est de conformation enveloppe  $\delta$  où seul l'atome d'azote dévie du plan Ru-C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub>-C<sub>benzyl</sub> (angles de torsion Ru-C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub>-C<sub>benzyl</sub> de 2.4° seulement et N-C<sub>benzyl</sub>-C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub> de 20.3° comparables à ceux de la structure de **11**). L'arène  $\eta^6$ -benzene et le méthyle benzylique sont en position axiale (angles centroïde-Ru-C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub> de 116.9° et Me-C<sub>benzyl</sub>-C<sub>aryl</sub> de -97.8°).

En conclusion, les études en solution et à l'état du complexe 25 convergent. De plus, la similitude structurale entre les complexes possédant le même squelette cyclométallé (c'est à dire dérivé du ligand (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine) est très grande, le ligand monodentate pipéridine n'ayant que peu d'influence sur la structure tridimensionelle du métallacycle.

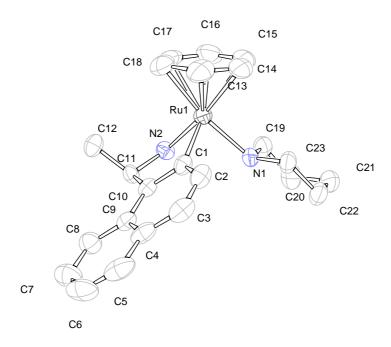


FIG. 3.25 – Diagramme ORTEP du composé 25. Les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité. Les hydrogènes, PF<sub>6</sub> et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont omis par clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg] : Ru1-centroïde 1.721(8), Ru1-Cl 2.056(6), Ru1-N2 2.123(5), Ru1-N1 2.167(5), C1-Ru1-N2 77.6(2), C1-Ru1-N1 86.3(2), N2-Ru1-N1 84.22(19), N1-Ru1-Centroid 131.74(3).

#### Activité du complexe 25

Nous avons enfin comparé les activités catalytiques des complexes **10** et **25** pour l'addition de la pipéridine sur la cyclohexénone. L'évolution du taux de conversion en adduit en fonction du temps est représentée sur la Figure 3.26.

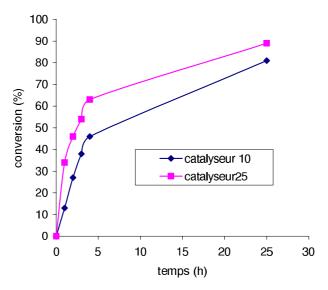


Fig. 3.26 – Comparaison de la vitesse de formation du 3-piperidinocyclohexanone catalysée par  ${\bf 10}$  et  ${\bf 25}$ 

L'activité des deux complexes est tout à fait comparable, le complexe **25** étant légèrement plus actif (63% de conversion après 4h contre 46% avec **10**). Le complexe **25** est donc un intermédiaire possible de la réaction aza-Michael.

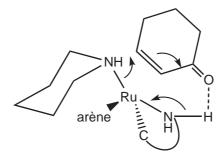


Fig. 3.27 – Etat de transition possible pour la réaction aza-Michael catalysée par les ruthénacycles

3.4. CONCLUSION 103

En se basant sur les travaux de Noyori<sup>21</sup> et sur ceux d'Ikariya sur les additions de Michael,<sup>25</sup> nous pouvons supposer que le mécanisme de la réaction de Michael avec les nucléophiles azotés passe très probablement par un état de transition à 8 centres, comme en transfert d'hydrogène, où le nucléophile azoté est coordiné sur le métal et où l'énone est liée au complexe cycloruthéné via une liaison hydrogène entre la cétone du substrat et le groupe NH<sub>2</sub> appartenant au complexe (Figure 3.27).

# 3.4 Conclusion : vers l'étude du mécanisme du transfert d'hydrogène

En résumé, les ruthénacycles sont d'excellents catalyseurs de la réaction de transfert énantiosélectif d'hydrogène (98% d'ee pour la réduction de l'isobutyrophénone, TOF de 30 000 h<sup>-1</sup> et TON de 30 000). De plus, l'étude robotisée a mis en évidence que ces catalyseurs cycloruthénés peuvent être synthétisés in situ, sans perte de sélectivité ni de réactivité en catalyse, ce qui est un atout indéniable pour une application routinière en synthèse organique. De nombreuses études sont actuellement en cours au Laboratoire de Synthèses Métallo-Induites pour compléter cette étude : synthèses de nouveaux catalyseurs, extension du champ des substrats de types cétones et imines...

Les résultats obtenus pour les réactions de Michael (ee de 50%) et aza-Michael sont prometteurs au regard de ceux obtenus pour la réduction des cétones. Au cours de cette étude, nous avons mis en évidence un intermédiaire de la réaction aza-Michael. Le mécanisme de cette réaction appartient très probablement à la famille des mécanismes bifonctionnels métal-ligand. Dans le prochain chapitre, nous allons nous immiscer dans le mécanisme de la réaction de transfert d'hydrogène, afin de comprendre un peu mieux l'origine de la réactivité et de la sélectivité rapportées dans ce chapitre.

#### Références

- 1. Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. Eur. J. Inorg. Chem. 2001, 1917–1927.
- 2. Bedford, R. B. Chem. Commun. 2003, 1787–1796.
- 3. Herrmann, W. A.; Ofele, K.; von Preysing, D.; Schneider, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 229–248.
- 4. Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Oefele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1995, 34, 1844–7.
- 5. Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. Chem. Commun. 1999, 357–358.
- Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Liu, Y.-S. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9531–9538.
- 7. Dani, P.; Karlen, T.; Gossage, R. A.; Gladiali, S.; van Koten, G. *Angew. Chem.*, *Int. Ed.* **2000**, *39*, 743–745.
- 8. Albrecht, M.; Kocks, B. M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 271–286.
- 9. Amoroso, D.; Jabri, A.; Yap, G. P. A.; Gusev, D. G.; Dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. Organometallics **2004**, 23, 4047–4054.
- 10. Baratta, W.; Da Ros, P.; Del Zotto, A.; Sechi, A.; Zangrando, E.; Rigo, P. *Angew. Chem.*, Int. Ed. **2004**, 43, 3584–3588.
- 11. Baratta, W.; Chelucci, G.; Gladiali, S.; Siega, K.; Toniutti, K.; Zanette, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 6214–6219.
- 12. Baratta, W.; Bosco, M.; Chelucci, G.; DelZotto, A.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. Organometallics 2006, 25, 4611–4620.
- 13. Murahashi, S.-I., Ed.; Ruthenium in Organic Synthesis; Wiley: Weinheim, 2004.
- 14. Kitamura, M.; Noyori, R. Hydrogenation and transfer hydrogenation. In *Ruthenium In Organic Synthesis*; Murahashi, S.-I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- 15. Gladiali, S.; Alberico, E. Chem. Soc. Rev. **2006**, 35, 226–236.
- 16. Wills, M.; Gamble, M.; Palmer, M.; Smith, A.; Studley, J.; Kenny, J. J. Mol. Cat. A: Chem. 1999, 146, 139–148.

106 RÉFÉRENCES

17. Rautenstrauch, V.; Hoang-Cong, X.; Churlaud, R.; Abdur-Rashid, K.; Morris, R. H. Chem. Eur. J. 2003, 9, 4954–4967.

- 18. Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–3.
- 19. Everaere, K.; Mortreux, A.; Bulliard, M.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Nowogrocki, G.; Carpentier, J.-F. Eur. J. Org. Chem. 2001, 2001, 275–291.
- 20. Carmona, D.; Lamata, M. P.; Oro, L. A. Eur. J. Inorg. Chem. 2002, 2239–2251.
- 21. Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. J. Org. Chem. 2001, 66, 7931–7944.
- 22. Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 393-406.
- 23. Muniz, K. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 6622-6627.
- 24. Murata, K.; Konishi, H.; Ito, M.; Ikariya, T. Organometallics 2002, 21, 253-255.
- 25. Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7508-7509.
- 26. Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 11148–11149.
- 27. Ikariya, T.; Wang, H.; Watanabe, M.; Murata, K. J. Organomet. Chem. **2004**, 689, 1377–1381.
- 28. Wang, H.; Watanabe, M.; Ikariya, T. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 963-966.
- 29. Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Murahashi, S.-I. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 5954-5955.
- 30. Kakiuchi, F.; Chatani, N. Ruthenium-Catalysed Reactions via sp C-H, sp<sup>2</sup> C-H, sp<sup>3</sup> C-H, and C-Halogen Bond Activations. In *Ruthenium In Organic Synthesis*; Murahashi, S.-I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- 31. Gomez-Bengoa, E.; Cuerva, J.; Mateo, C.; Echavarren, A. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 8553–8565.
- 32. Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Tetrahedron 1999, 55, 3937–3948.
- 33. Hultzsch, K. Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 367–391.
- 34. de Vries, J. G.; de Vries, A. H. M. Eur. J. Org. Chem. 2003, 799–811.
- 35. Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G. Org. Lett. **2004**, 6, 1733–1735.
- 36. de Vries, J. G.; Lefort, L. Chem. Eur. J. 2006, 12, 4722–4734.
- 37. Chowdhury, R. L.; Bäckvall, J. E. Chem. Commun. 1991, 1063.
- 38. Fernandez, S.; Pfeffer, M.; Ritleng, V.; Sirlin, C. *Organometallics* **1999**, *18*, 2390–2394.
- 39. Ryabov, A. D. Chem. Rev. **1990**, 90, 403–24.

RÉFÉRENCES 107

40. Abbenhuis, H. C. L.; Pfeffer, M.; Sutter, J. P.; de Cian, A.; Fischer, J.; Ji, H. L.; Nelson, J. H. Organometallics 1993, 12, 4464–72.

- 41. Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Aullón, G.; Maestro, M. A. Eur. J. Inorg. Chem. **2005**, 4341–4351.
- 42. Casey, C.; Singer, S.; Powell, D.; Hayashi, R.; Kavana, M. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 1090-1100.
- 43. Casey, C. P.; Johnson, J. B. Can. J. Chem. 2005, 83, 1339–1346.
- 44. Csjernyik, G.; Bogar, K.; Backvall, J.-E. Tetrahedron Lett. **2004**, 45, 6799–6802.
- 45. Karvembu, R.; Prabhakaran, R.; Natarajan, K. Coord. Chem. Rev. **2005**, 249, 911–918.
- 46. Noyori, R.; Hashiguchi, S. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97-102.
- 47. Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhang, X. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 3817-3818.
- 48. Bøgevig, A.; Pastor, I. M.; Adolfsson, H. Chem. Eur. J. 2004, 10, 294–302.
- 49. Brands, K. et al. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2129–2135.
- 50. Pollard, D.; Truppo, M.; Pollard, J.; Chen, C.-Y.; Moore, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 554–559.
- 51. Grasa, G. A.; Zanotti-Gerosa, A.; Hems, W. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2332–2334.
- 52. Lipshutz, B.; Lower, A.; Kucejko, R.; Noson, K. Org. Lett. 2006, 8, 2969–2972.
- 53. Reetz, M.; Li, X. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 1044–1045.
- 54. Kawatsura, M.; Hartwig, J. Organometallics 2001, 20, 1960–1964.
- 55. Phua, P.; White, A.; de Vries, J.; Hii, K. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 587-592.

108 RÉFÉRENCES

### Chapitre 4

Étude mécanistique du transfert énantiosélectif d'hydrogène catalysé par les complexes cycloruthénés

#### Sommaire

4.1 In	troduction
4.1.	1 Mécanismes de transfert d'hydrogène
	Transfert d'hydrogène direct
	La voie hydrure
4.1.	2 Catalyseurs bifonctionnels métal-ligand
	Étude du catalyseur L1
	Étude des catalyseurs $\mathbf{L2}$ et $\mathbf{L3}$
	Étude du catalyseur $\mathbf{L4}$
	Une exception : le catalyseur $\mathbf{L6}$
4.1.	3 Cas des complexes cycloruthénés dérivant des benzylamines? . 120
4.2 Is	olement des intermédiaires supposés
4.2.	1 Synthèse de 2 complexes hydrures pontés
4.2.	2 Caractérisation : structure et stéréochimie
	Structure radiocristallographique du complexe 27 122
	Étude par spectrométrie de masse
	Étude par spectroscopie infrarouge
	Étude en solution des complexes ${\bf 26}$ et ${\bf 27}$ par RMN $^1{\rm H}$ 130
	Discussion générale sur la structure des complexes ${\bf 26}$ et ${\bf 27}$ 136
4.2.	3 Interprétation de la formation de l'hydrure ponté linéaire <b>26</b> 136
	Étude par marquage isotopique
	Étude chimique
	Détermination de la nature du dégagement gazeux 140
4.2.	4 Différentes voies de synthèse du complexe <b>27</b>
	A partir du complexe <b>10</b>
	A partir du complexe <b>26</b>
4.2.	Mécanisme de l'isomérisation de <b>26</b> en <b>27</b>
	Marquage isotopique
	Proposition de mécanisme d'isomérisation
4.2.	6 Application des complexes hydrures pontés en catalyse 147
4.2.	7 Structure RX de l'analogue cycloruthéné du complexe <b>L1c</b> 148

	4.2.8	Bilan sur la recherche des intermédiaires	
4.3	Étud	le cinétique	
	4.3.1	Mise en évidence la cinétique de type Michaelis-Menten 153	
	4.3.2	Mise en équation du modèle michaelien	
	4.3.3	Exploitation des données cinétiques à 293 K	
	4.3.4	Détermination des paramètres thermodynamiques : étude en tem-	
		pérature	
		Évolution de la constante $K_M$ avec la température 160	
		Évolution de la constante $k_2$ avec la température	
4.4	Orig	ine de l'énantiosélectivité	
4.5	Cond	clusion	

#### 4.1 Introduction

Les alcools chiraux forment une classe importante d'intermédiaires pour les industries pharmaceutiques, agronomiques, cosmétiques<sup>1-3</sup> (fragrance). La synthèse d'alcools énantiopurs par réduction asymétrique de cétones prochirales est une des principales réactions en synthèse organique.<sup>4,5</sup> Il existe principalement quatres grandes méthodes de réduction asymétrique des cétones : 1) réduction stœchiométrique par les hydrures avec des réactifs chiraux tels que le diisopinocamphrénylborane (DIP-Cl) décrit par Brown et coll.<sup>6,7</sup> ou le diborane associé à un catalyseur chiral organique comme l'oxazaborolidine, méthode dite de Corey-Bakshi-Shibata<sup>8</sup>; 2) l'hydrogénation catalysée par les métaux de transition tels que les complexes de ruthénium portant un ligand BINAP<sup>9-12</sup>; 3) le transfert d'hydrogène catalysé par les complexes des métaux de transitions tels le ruthénium possédant un ligand chiral de type amino-alcool ou diamines ou le rhodium<sup>13</sup>; 4) les réductions enzymatiques à l'aide de déhydrogenases.<sup>14</sup> Parmi toutes ces méthodes, la troisième semble être la plus attractive en raison de sa simplicité de mise en œuvre et de son champ d'application.

Le transfert énantiosélectif d'hydrogène a été largement étudié ces dernières années. Nous avons montré au chapitre précédent que les ruthénacycles dérivant des benzylamines primaires et secondaires sont d'excellents catalyseurs pour cette transformation. Deux questions principales demeurent en suspens : quel est le mode d'action de ces complexes ? Quel type de mécanisme est mis en jeu ?

#### 4.1.1 Mécanismes de transfert d'hydrogène

Les réactions de transfert d'hydrogène catalysées par les métaux peuvent être divisées principalement en deux grandes catégories si l'on se base sur leur mécanisme<sup>15</sup> : celles qui opèrent via un transfert direct d'hydrogène du donneur d'hydrogène sur le substrat, principalement impliquant les métaux du groupe principal et celles qui passent par la formation d'un hydrure métallique, pour les métaux de transitions. Cette dernière peut être divisée en deux sous rubriques, le mécanisme monohydrure et le mécanisme dihydrure.<sup>16</sup>

#### Transfert d'hydrogène direct

Le mécanisme de type "transfert d'hydrogène direct" a été proposé pour la réduction des cétones par la réaction de Meerwein-Pondorff-Verley (MPV) (Figure 4.1). <sup>17</sup> Dans la

version historique de la réaction, l'isopropoxyde d'aluminium était utilisé pour promouvoir le transfert d'hydrogène de l'isopropanol sur la cétone. <sup>18-20</sup> La réaction peut aussi

Fig. 4.1 – Réduction de MPV et oxydation Oppenauer

être réalisée dans le sens inverse, celui de l'oxydation de l'alcool en présence d'un excès d'acétone comme accepteur d'hydrogène (oxydation d'Oppenauer).<sup>21</sup>

Le mécanisme passe via un état de transition à 6 centres, où l'alcoolate et la cétone sont coordinés au métal, mais sans l'implication d'hydrures métalliques (Figure 4.1).<sup>17</sup>

#### La voie hydrure

Les catalyseurs des métaux de transitions opèrent souvent via la voie hydrure. Une caractéristique commune à ces catalyseurs est qu'un hydrure métallique est impliqué comme intermédiaire clef pour la réaction de transfert d'hydrogène.<sup>22,23</sup> La voie hydrure peut être

Fig. 4.2 – Deux chemins différents pour la voie hydrure : la voie monohydrure (Voie I) et la voie dihydrure (Voie II)

subdivisée en deux sous-catégories selon l'origine des hydrures métalliques.<sup>24,25</sup> En effet, l'hydrure métallique peut provenir exclusivement de la liaison C-H du donneur d'hydrogène (Figure 4.2, Voie I), c'est le mécanisme monohydrure, ou à la fois les liaisons C-H et O-H (Figure 4.2, Voie II), c'est le mécanisme dihydure. Dans ce dernier cas, les protons

4.1. INTRODUCTION 115

C-H et O-H du donneur d'hydrogène perdent leur identité lorsqu'ils sont transmis à la cétone. Ceci provient du fait que les deux hydrures sont équivalents après avoir été transférés au métal pour donner le complexe dihydrure (Figure 4.2, Voie II). Par opposition, pour le mécanisme monohydrure, l'hydrure et le proton conservent leur identité, c'est à dire que le proton C-H du donneur d'hydrogène devient le proton C-H dans le produit.

Mécanisme de type sphère interne ou sphère externe

Il existe deux types de catalyseurs qui opèrent via le mécanisme monohydrure dont le mode d'action diffère. La formation du monohydrure métallique à partir du donneur d'hydrogène peut impliquer la formation d'un complexe métal-alcoxyde, suivi d'une  $\beta$ -élimination pour conduire à l'hydrure M-H (Figure 4.3, état de transition  $\mathbf{A}$ ). Dans ce cas, le transfert d'hydrure a lieu dans le sphère interne de coordination du métal. Alternativement, le transfert d'hydrure peut avoir lieu dans la sphère externe de coordination

$$\begin{bmatrix} M^{-} & O \\ H^{-} & O \\ R^{1} & R^{2} \end{bmatrix}^{\ddagger} \begin{bmatrix} R_{2}N^{\prime} & H & O \\ M^{\prime} & H^{\prime} & R^{1} \end{bmatrix}^{\ddagger}$$

$$A \qquad B$$

Fig. 4.3 – Mécanisme monohydrure de type sphère interne (A) ou sphère externe (B)

du métal (Figure 4.3, état de transition **B**), c'est à dire sans que l'alcool ne se coordonne au métal. Le transfert d'hydrogène par sphère externe a lieu le plus souvent de manière concertée via un état de transition à 6 centres, impliquant un site basique du ligand (ici NH).

#### 4.1.2 Catalyseurs bifonctionnels métal-ligand

Noyori a introduit le terme de catalyse bifonctionnelle métal-ligand pour expliquer le mécanisme de réduction des cétones par transfert d'hydrogène catalysé par ses catalyseurs, en particulier pour le catalyseur **L1b**<sup>13,26,27</sup> (Figure 4.4). Un élément clef de ce catalyseur est la présence d'un site basique sur le ligand (NH) qui interagit avec l'alcool, via une liaison hydrogène, et facilite ainsi le transfert d'hydrogène. Depuis cette

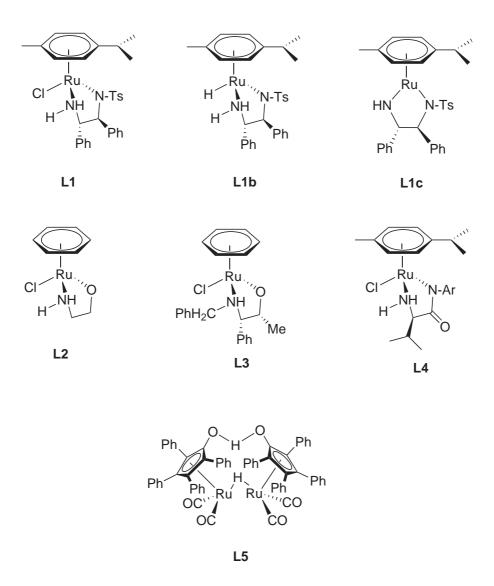


Fig. 4.4 – Catalyseurs bifonctionnels métal-ligand

4.1. INTRODUCTION 117

avancée, de nombreux groupes ont travaillé sur les catalyseurs bifonctionnels, en particulier les groupes de Mortreux, <sup>28,29</sup> de van Leuween, <sup>30</sup> de Andersson<sup>31,32</sup> sur les dérivés d'amino-alcools (complexes **L2** et **L3**, Figure 4.4), de Pelagatti<sup>33</sup> sur les dérivés de ligands amino-amide (complexe **L4**, Figure 4.4) et de Bäckvall<sup>34–36</sup> et Casey<sup>37–39</sup> sur le catalyseur de Shvo (complexe **L5**, Figure 4.4).

#### Étude du catalyseur L1

L'élément clef du précatalyseur **L1** est la présence du groupe NH sur le ligand. Le précatalyseur est obtenu en faisant réagir le ligand avec le précurseur de ruthénium  $[(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2]_2^{26}$  (voir Figure 3.3, Chapitre 3). De nombreux alcools chiraux dérivant d'arylcétones ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques.

Le mécanisme proposé pour le mode d'action de ces catalyseurs en transfert d'hydrogène (Figure 4.5) implique un transfert concerté de l'hydrure et d'un proton de **L1b** sur le substrat via un état de transition à six centres (Schéma **B**, Figure 4.3) pour conduire à la formation de l'alcool et au complexe **L1c**. Le proton et l'hydrure sont régénérés par réaction entre **L1c** et l'isopropanol pour former de l'acétone et **L1b**. Le mécanisme proposé n'implique jamais la coordination de l'alcool ou de la cétone sur le centre métallique (Figure 4.5).

Ce mécanisme a été confirmé par des études chimiques, théoriques et cinétiques. Les complexes **L1b** et **L1c** ont été isolés, caractérisés et testés avec succès en catalyse.<sup>27</sup> Le complexe **L1c** a pu être obtenu à partir de **L1** par réaction avec KOH soit en milieu biphasique  $CH_2Cl_2/H_2O$ , soit directement dans  $CH_2Cl_2$ . Le complexe **L1b** a été obtenu, quant à lui, soit à partir du précurseur **L1**, soit par réaction du complexe neutre **L1c** avec l'isopropanol. Plusieurs études théoriques<sup>30,31,40,41</sup> ont confirmé que l'état de transition à 6 centres est l'état de transition de moindre énergie. Enfin, le groupe de Casey a étudié l'effet isotopique de la cinétique de déhydrogénation de l'isopropanol par le complexe **L1c**,<sup>42</sup> et a prouvé que le transfert d'hydrure et de proton se produisait de manière simultanée, en accord avec le mécanisme proposé par Noyori.

#### Étude des catalyseurs L2 et L3

Le groupe de Carpentier<sup>28</sup> est à notre connaissance le seul à avoir isolé et caractérisé des intermédiaires analogues à ceux décrits par Noyori (**L1**, **L1b**, **L1c**) à partir du pré-

Fig. 4.5 – Cycle catalytique du catalyseur  ${\bf L1}$  via un état de transition concerté à 6 centres

4.1. INTRODUCTION 119

catalyseur L3 en utilisant les mêmes conditions de synthèse que Noyori. Les groupes de Andersson<sup>31</sup> et van Leeuwen<sup>30</sup> ont étudiés par des études théoriques et cinétiques l'importance de l'orientation des liaisons N-H et Ru-H pour rationaliser la sélectivité et la réactivité du transfert d'hydrogène. Il semble que la vitesse est accrue si les atomes H-Ru-N-H sont coplanaires.

#### Étude du catalyseur L4

Les intermédiaires du cycle catalytique de la réaction de transfert d'hydrogène catalysée par le catalyseur **L4** ont été détecté par spectroscopie de masse.<sup>33</sup> Les espèces détectées confirment le passage par un mécanisme de type "Noyori" concerté. Les complexes hydrure et neutre à 16 e<sup>-</sup> équivalent à **L1b** et **L1c** ont été détecté. Parallèlement, les dimères<sup>44,45</sup> de ces deux derniers composés ont aussi été détecté sur les spectres de masse.

#### Une exception: le catalyseur L6

Cependant, récemment, un complexe alcoolate **L6** a été isolé à partir d'un catalyseur bifonctionnel semblable à ceux de Noyori (Figure 4.6).<sup>46,47</sup> Cet intermédiaire ruthénium-alcoolate suggère un mécanisme différent de celui invoqué par Noyori, puisque ce dernier ne fait pas intervenir de complexe alcoolate.

Fig. 4.6 – Complexe alcoolate isolé à partir d'un catalyseur bifonctionnel cycloruthéné

#### 4.1.3 Cas des complexes cycloruthénés dérivant des benzylamines?

Les complexes de ruthénium catalysant la réaction de transfert d'hydrogène sont très nombreux. Il semble que la grande majorité des complexes demi-sandwich possédant un site basique de type NH opèrent via un mécanisme de type "Noyori" à une exception près. Les complexes cycloruthénés que nous avons testés avec succès sont des catalyseurs bifonctionnel métal-ligand. Néanmoins, leur mode d'action est-il aussi de type bifonctionnel? Nous allons apporter des éléments de réponse dans le chapitre qui suit.

#### 4.2 Isolement des intermédiaires supposés

Nous avons choisi, pour l'étude qui suit, le catalyseur 10 dérivé de la (R)-1-(1-naphthyl)-éthylamine comme complexe modèle de la famille des complexes cycloruthénés dérivés des benzylamines primaires et secondaires.

#### 4.2.1 Synthèse de 2 complexes hydrures pontés

Nous avons d'abord envisagé la synthèse de complexes analogues aux complexes isolés par Noyori et coll., **L1b** et **L1c** (Figure 4.4), à partir du complexe cycloruthéné **10**. Pour cela, nous avons fait réagir le complexe **10** dans les conditions décrites par Noyori pour obtenir le complexe neutre à 16 électrons **L1c** à partir du précatalyseur **L1** (Paragraphe 4.1.2). Par réaction de **10** avec KOH (3 eq.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> au reflux pendant une heure (Figure 4.7), aucune réaction n'est détectée par <sup>1</sup>H RMN<sup>a</sup>. Par réaction en milieu biphasique (H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) du complexe **10** avec KOH (3 eq.), la solution initialement jaune vire à l'orange et le complexe **26** est obtenu avec un rendement de 95% (Figure 4.7).

Le complexe **26** a été caractérisé par RMN 1D et 2D, HR ES MS, IR solide et liquide (voir ci-dessous, Paragraphe 4.2.2). Il s'agit d'un complexe cationique binucléaire du ruthénium (II), cyclométallé, possédant un ligand hydrure pontant entre les 2 centres métalliques caractérisé par un déplacement chimique de -3.5 ppm en RMN <sup>1</sup>H dans le CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La liaison Ru-H-Ru est linéaire, et les deux entités cyclométallées sont têtebêche. Ce complexe est particulièrement instable à l'état solide (il se décompose après quelques heures à -20°C sous argon).

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Nous avons cependant obtenu des monocristaux d'un composé faiblement soluble dans le dichlorométhane dont la structure est représentée en annexe B

$$\begin{array}{c} & & & \\ & &$$

Fig. 4.7 – Réaction du complexe 10 avec KOH dans les conditions décrites par Noyori

Fig. 4.8 – Synthèse du composé  ${\bf 27}$ 

La réaction de **26** avec un alcool (l'éthanol ou le 2-propanol), conduit au composé rouge **27**, avec une conversion de 100% (Figure 4.8). Ce nouveau complexe est aussi un complexe cationique binucléaire du ruthénium (II), cyclométallé, possédant un ligand hydrure pontant, résonnant à -20.95 ppm en RMN <sup>1</sup>H. **27** a été complètement caractérisé par RMN, MS et IR solide et liquide, et par diffraction des rayons X. Sa représentation Ortep est donnée sur la figure 4.9. Par opposition au complexe **26**, la liaison Ru-H-Ru est coudée et les deux entités cyclométallées sont tête-tête (vide infra).

#### 4.2.2 Caractérisation : structure et stéréochimie

Les deux complexes 26 et 27 présentent de nombreuses analogies structurales : ce sont deux isomères. Nous allons voir en détail les ressemblances et les différences qui permettent l'attribution de la structure de chaque isomère de ce complexe hydrure ponté.

#### Structure radiocristallographique du complexe 27

La structure RX du complexe 27 est représentée sur la figure 4.9. Les atomes d'hydrogène, à l'exception de ceux qui sont liés aux atomes Ru1, Ru2, N1 et N2, ont été introduits sur des positions géométriques calculées. Les hydrogènes liés aux atomes N1, N2 et aux deux centres métalliques ont été trouvés sur la carte de densité électronique  $F^2$  et affinés. Un dessin de la carte de Fourier ( $F_o$ - $F_c$ ) passant par Ru1, Ru2 et C1, avant l'insertion de l'atome H1ru dans la structure, est représenté sur la figure 4.10 : nous voyons que la densité électronique correspondant au ligand hydrure pontant est bien localisée à égale distance entre les deux centres métalliques et qu'elle n'est pas centrée entre les deux atomes de ruthénium.

Le complexe 27 est à l'état solide un complexe dinucléaire de ruthénium, cyclométallé possédant un ligand hydrure pontant non stabilisé par d'autres ligands pontants. Les distances Ru1-H1ru et Ru2-H1ru de 1.71 Å se situent dans la gamme inférieure des distances Ru-H pour des hydrures pontés de ruthénium : l'analyse de 1700 structures sur la banque de données Cambridge Crystallographic Data Center montrent que la distance moyenne Ru-H est de  $1.80 \pm 0.13$  Å pour ce type de composé. L'angle Ru1-H1ru-Ru2 de  $145.2^{\circ}$  est caractéristique d'un hydrure coudé (Figure 4.9, vue a) : les angles M-H-M sont compris généralement entre  $78^{\circ}$  et  $159^{\circ}$ .  $^{48-51}$  Sur la vue b, Figure 4.9, nous voyons que deux cycles aromatiques des ligands naphthyles sont superposés. La distance entre ces deux cycles,

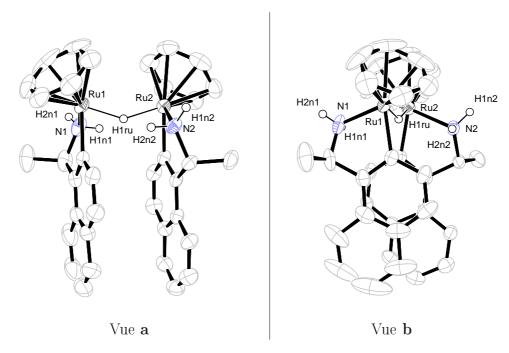


Fig. 4.9 – Diagramme Ortep du composé 27

de 3.5 Å, indique une stabilisation de type  $\pi$ -stacking entre ces noyaux qui est peut être à l'origine des faibles longueurs de liaison Ru-H.

Composé	10'	11	25	27
$Ru$ - $C_{cyclomet}$	2.06 Å	2.07 Å	2.06 Å	$2.06/2.06 \; { m \AA}$
Ru-N	2.13 Å	$2.12~\mathrm{\AA}$	2.12  Å	$2.12/2.12~{ m \AA}$
$N-C_{benzyl}-C_{aryl}-C_{aryl}$	23.3°	$19.3^{\circ}$	20.3°	$19.4/23.9^{\circ}$
$C_{aryl}$ - $C_{aryl}$ -Ru-L	-88.8°	-94.6°	-101.9°	-94.5°
$C_{Me}-C_{benzyl}-C_{aryl}-C_{aryl}$	-97.4°	-97.3/-101.3°	-97.8°	-95.3/-100.1°
L-Ru-N-H	-19.1°	-23.1°	/	-16.7/-18.1°

TAB. 4.1 – Comparaison des principaux distances et angles dans les structures RX des complexes **10'**, **11**, **25** et **27** basées sur le ligand (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine

L'analyse des autres distances et angles de cette structure (Tableau 4.1), montre une très grande similitude avec l'ensemble des autres structures RX obtenues pour les complexes dérivant du ligand (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine, c'est à dire celles des composés **10'** (Chapitre 2, Figure 2.4, page 19), **11** ((Chapitre 2, Figure 2.17, page 31), **25** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **11** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **13** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **14** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **15** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **16** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **17** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **18** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **19** ((Chapitre 2, Figure 2.17)), **10** ((Chapitre 2, Figure 2.17)),

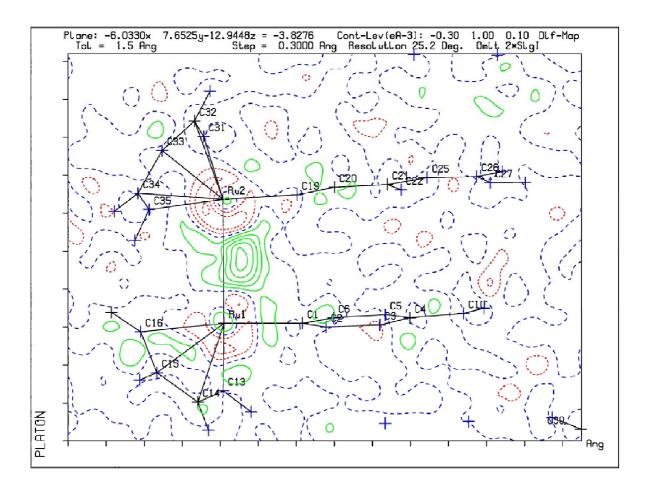


Fig. 4.10 – Carte de densité électronique de la structure RX du complexe  $\bf 27$ 

pitre 3, Figure 3.25, page 101). Nous avons regroupé les principales distances et angles pour ces 4 composés dans le tableau 4.1. Les deux unités cyclométallées sont quasiment identiques. La configuration absolue des deux centres métalliques est  $S_{Ru}$ , les groupes  $\eta^6$ -benzene et Me sont en position cis par rapport au métallacycle, comme pour chaque diastéréoisomère majoritaire des complexes précédemment étudiés dérivant du ligand (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine. Le métallacycle est de conformation enveloppe  $\delta$ ; l'angle N- $C_{benzyl}$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  de 23.9° est identique à ceux mesurés pour les complexes 10', 11 et 25 (Tableau 4.1). L'angle  $C_{Me}$ - $C_{benzyl}$ - $C_{aryl}$ - $C_{aryl}$  d'environ -97° est caractéristique de la position axiale du méthyle.

Il est remarquable que quel que soit le ligand monodentate porté par l'atome de ruthénium ( la (R)-1-(1-naphthyl)éthylamine pour  $\mathbf{10}$ , PMe<sub>2</sub>Ph pour  $\mathbf{11}$ , la pipéridine pour  $\mathbf{25}$  ou H pour  $\mathbf{27}$ ), la géométrie de l'unité métallacyclique soit toujours identique.

#### Étude par spectrométrie de masse

Les spectres de masse (Electrospray haute résolution en mode positif) des complexes **26** et **27**, ainsi que le zoom du pic moléculaire, sont représentés respectivement sur les figures 4.11 et 4.12. Les pics moléculaires à m/z 701.1059 (Figure 4.11) et 701.1525 (Figure 4.12) sont compatibles avec la forme brute d'un monocation  $C_{36}H_{37}N_2^{102}Ru_2$  dont le pic moléculaire est de m/z 701.1058. Cette formule brute correspond aux complexes **26** et **27** dont les structures semidéveloppées sont représentées sur les figures 4.7 et 4.8.

Sur le spectre de masse du composé **26** (Figure 4.11), les pics à 391.07 et 350.04 correspondent respectivement au pic moléculaire du complexe **10**, précurseur de **26** (la réaction n'était pas totalement finie au moment de l'enregistrement du spectre) et au fragment cyclométallé "nu", c'est à dire sans ligand monodentate, qui peut provenir soit de **10** sans le ligand acétonitrile, soit d'une fragmentation du complexe **26** en un fragment cationique, et un fragment neutre, qui correspondrait au complexe hydrure terminal **28** associé à **26** (Figure 4.13).

En conclusion, d'après les données obtenues par **spectrométrie de masse**, les complexes **26** et **27** possèdent la même formule brute .

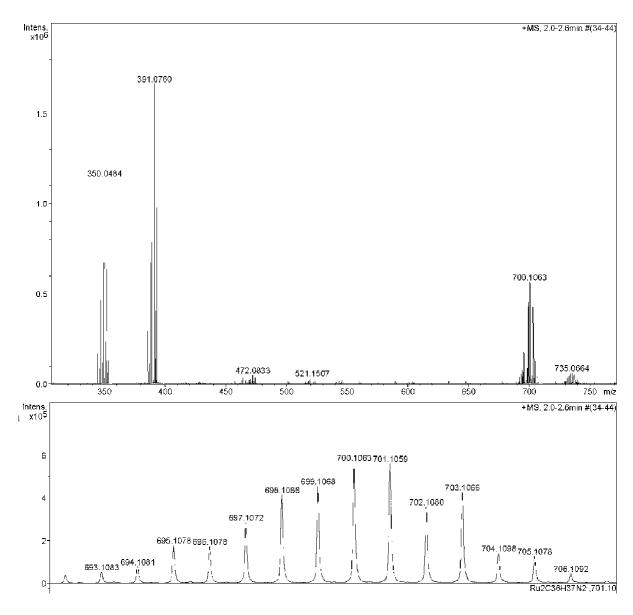


Fig. 4.11 – Spectre de masse du composé **26**, Electrospray, mode positif, solvant  $\mathrm{CH_2Cl_2}$  (en haut) et agrandissement du pic moléculaire à m/z 700.1063 (en bas)

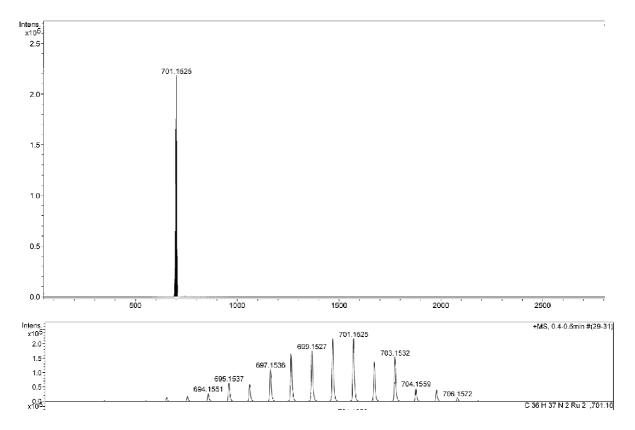


Fig. 4.12 – Spectre de masse du composé **27**, Electrospray, mode positif, solvant  $CH_2Cl_2(en \ haut)$  et agrandissement du pic moléculaire à m/z 701.1525 (en bas)

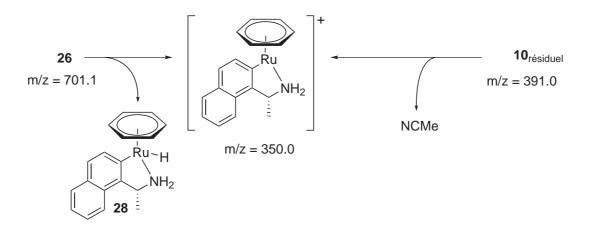


Fig. 4.13 – Interprétation des pics moléculaires observés sur le spectre de masse du complexe  ${\bf 26}$ 

#### Étude par spectroscopie infrarouge

Nous avons enregistré les spectres infrarouges des complexes **26** et **27** à l'état solide dans KBr (Figure 4.14) et en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figure 4.15). A l'état solide, les spectres des deux composés présentent quasiment les mêmes bandes de vibrations à l'exception de la bande de vibration à 1701 cm<sup>-1</sup> qui n'est visible que sur le spectre de **27** (Figure 4.14). Cette différence est retrouvée en solution : la bande de vibration à 1710 cm<sup>-1</sup> n'est présente que sur le spectre de **27** (Figure 4.15).

Il a été montré que cette fréquence de vibration à environ 1700 cm<sup>-1</sup> est caractéristique d'une liaison hydrure pontant coudée.<sup>52,53</sup> Nous retrouvons donc, par infrarouge, que la liaison Ru-H-Ru du complexe 27 est une liaison coudée, ce qui est en accord avec la structure radiocristallographique que nous avons obtenue (voir Paragraphe 4.2.2).

Il était considéré jusqu'à récemment que les complexes pontés étaient coudés de façon intrinsèque, <sup>49,50</sup> or il existe un exemple de complexe de métaux de transition hydrure ponté linéaire <sup>54</sup>: [Ru<sub>2</sub>H(μ-H)Cl(Me<sub>4</sub>[14]aneS<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]BPh<sub>4</sub> (**L7**, Figure 4.16) qui a été caractérisé par radiocristallographie et qui ne présente pas de vibration à 1710 cm<sup>-1</sup> en infrarouge. L'absence de cette bande de vibration sur les spectres du complexe **26**, nous indique donc que la liaison Ru-H-Ru de **26** est linéaire.

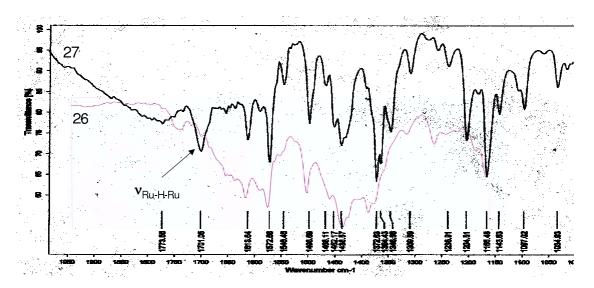


Fig. 4.14 – Superposition des spectres infrarouge à l'état solide des complexes  ${\bf 26}$  et  ${\bf 27}$  dans KBr

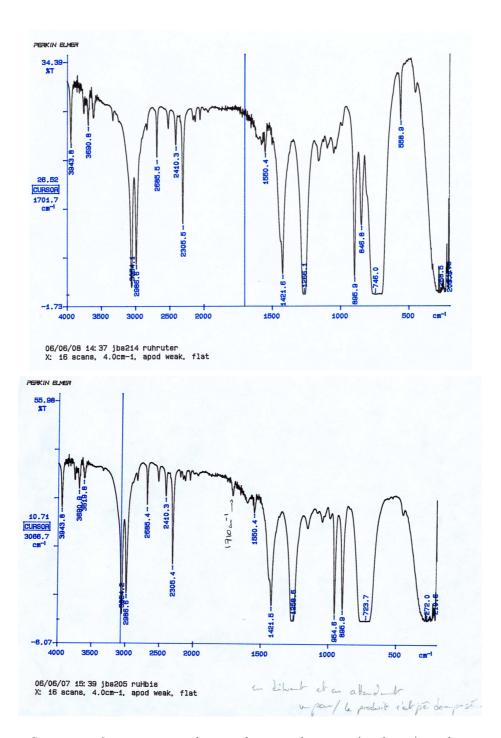


Fig. 4.15 – Spectre infrarouge en solution du complexe **26** (en haut) et du complexe **27** (en bas) dans  $CH_2Cl_2$ 

Fig. 4.16 – Complexe L7 possédant une liaison Ru-H-Ru linéaire

#### Étude en solution des complexes 26 et 27 par RMN <sup>1</sup>H

Détermination de la structure tridimensionnelle de l'unité cyclométallée de 26 et 27

Le complexe 26 n'existe en solution dans  $CD_2Cl_2$  que sous la forme d'un seul diastéréoisomère, caractérisé par un déplacement chimique de -3.5 ppm pour l'hydrure pontant. Le spectre est entièrement dégénéré pour l'ensemble des signaux du squelette carboné. Nous avons mené une étude semblable à celle que nous avions menée sur le complexe 10 (voir Chapitre 2, Paragraphe 2.3.3) qui nous a permis de déterminer la stéréochimie du centre métallique de ce complexe en solution à l'aide des spectres RMN 2D ROESY. En effet, nous observons une tache de correlation NOE entre les signaux de l'arène et du méthyle inclus dans le métallacycle qui est caractéristique de la configuration  $S_{Ru}$  où ces deux groupes sont en position cis par rapport au métallacycle (Figure 4.17). Nous observons également des taches correlation NOE entre d'une part le signal de l'hydrure et celui de l'arène, d'autre part le signal de l'hydrure et celui du proton  $NH_a$  (Figure 4.17). Par opposition, nous n'observons pas tache qui traduirait une proximité spatiale entre l'hydrure et le proton CH benzylique. Ces deux derniers éléments indiquent que le métallacycle est de conformation enveloppe  $\delta$  (Figure 4.17), ce qui est confirmé par l'étude des constantes de couplage  ${}^{3}J_{H_{CN}H}$ . En effet le proton benzylique apparait sous la forme d'un pseudoquintuplet (ou quadruplet dédoublé) avec des constantes de couplages  $^3J_{HH}$ de 6 Hz, et le proton NH<sub>a</sub> est un doublet dédoublé avec des constantes de couplage  $^2J_{HH}$   $= 10 \text{ Hz}, \text{ et } {}^{3}J_{HH} = 5 \text{ Hz}.$ 

$$(R_{C}, S_{Ru})$$
- $\delta$  isomer

 $Ru$ 
 $Ru$ 
 $H_{S}$ 
 $H_{A}$ 
 $H_{A}$ 
 $H_{A}$ 

Fig. 4.17 – Structure en solution du complexe  ${\bf 26}$ . Les doubles flèches symbolisent des NOEu clefs.

Le complexe 27 existe quant à lui sous forme de deux diastéréoisomères, dont l'un est très largement majoritaire (proportion 95:5). Pour le diastéréoisomère minoritaire, seul le signal de l'hydrure ponté ( $\delta = -20.57$  pmm) est détectable en RMN  $^1$ H. L'analyse des spectres 2D du diastéréoisomère majoritaire, caractérisé par un déplacement chimique très bas de l'hydrure de -20.95 ppm par rapport au signal de l'hydrure 26, présente la tache NOE caractéristique de la configuration  $S_{Ru}$ , c'est à dire une tache de correlation NOE entre les signaux du méthyle et celui de l'arène. Le spectre du complexe 27 dans le  $CD_2Cl_2$  présente à température ambiante plusieurs signaux larges (ceux des protons CH, NH, H7 et  $\eta^6$ -benzene principalement). Nous ne pouvons pas attribuer avec certitude les protons  $NH_a$  et  $NH_s$ , néanmoins, un des deux signaux NH apparait sous la forme d'un doublet,  $^2J_{HH}=10$  Hz à 3.47 ppm, ce qui très analogue au cas des protons  $H_s$  dans 26 et 10.

En résumé, nous retrouvons le parallèlisme entre les complexes **26**, **27** et **10** que nous avions trouvé à l'état solide (voir Paragraphe 4.2.2). En effet, la **configuration absolue** des centres métalliques des deux complexes pontés est  $S_{Ru}$ , comme celle du ruthénium de leur précurseur **10**, et la **conformation du métallacycle** est  $\delta$  pour **26** et **10**.

Interprétation des signaux larges à 300K du complexe 27

En abaissant la température à 193 K, deux groupes de signaux fins apparaissent sur le spectre de 27 dans le CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le complexe 27 existe donc sous deux formes en échange rapide à température ambiante. L'évolution en fonction de la température du signal de

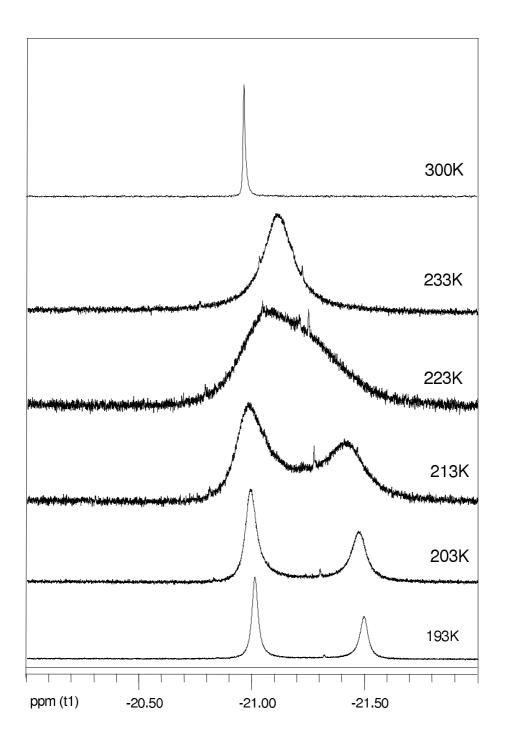


Fig. 4.18 – Évolution du signal RMN  $^1{\rm H}$  l'hydrure de  ${\bf 27}$  dans  ${\rm CD_2Cl_2}$  en fonction de la température

l'hydrure est représentée sur la Figure 4.18. Á 193K, l'intégration des signaux des deux hydrures pontants indique un rapport de 2 : 3 entre les deux espèces. La température de coalescence de 223 K pour le signal de l'hydrure et l'écart  $\Delta\delta$  de 0.48 ppm (240 Hz) nous permettent de déterminer une énergie de 43.2  $\pm$  0.5 kJmol<sup>-1</sup> pour la barrière d'échange entre l'isomère majoritaire et le minoritaire.<sup>55</sup>

Á 193K, nous observons également deux signaux pour le signal de l'arène, dont les proportions relatives (2 : 3) sont en accord avec celles mesurées pour les signaux des hydrures. Comme nous n'observons que 2 signaux, et non quatre, les deux ligands benzène d'une molécule demeurent donc magnétiquement équivalents. De plus, le déplacement chimique du signal du proton H7, très large à 300K, est fortement affecté par l'abaissement de température ( $\Delta \delta = 0.7$  ppm). Nous pensons donc que le composé existe sous forme de deux rotamères en solution pour lesquels l'un des cycles aromatiques du ligand naphthyle interagit avec son homologue de l'autre moitié du complexe ponté (Figure 4.19). En effet, l'écart entre les déplacements chimiques des hydrures pontés est faible ( $\Delta \delta = 0.48$  ppm), ce qui signifie que l'orientation relative des ligands benzène vis à vis de l'hydrure est similaire dans les deux rotamères. D'autre part, le proton H7 (qui est dans le cône d'anisotropie du cycle aromatique naphthyle) est le proton qui est le plus affecté par un mouvement des cycles naphthyles l'un par rapport à l'autre.

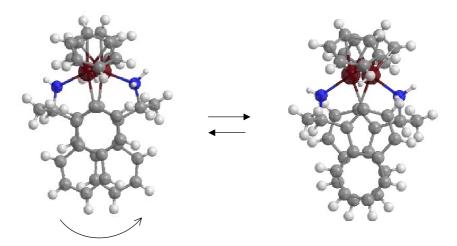


Fig. 4.19 – Équilibre conformationnel entre deux rotamères du complexe 27

Par opposition, l'étude du complexe 26 à 193K dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ne montre pas de dédou-

blement des signaux du spectre, un simple élargissement dû à l'abaissement de température est observé (Figure 4.20).

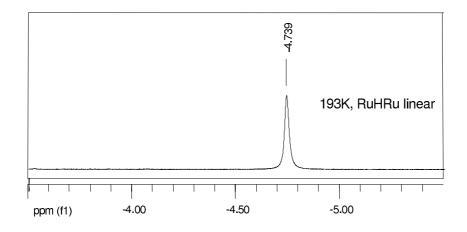


Fig. 4.20 – Section du spectre RMN <sup>1</sup>H du complexe **26** à 193K dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

En conclusion, les déplacements chimiques et le comportement à basse température permettent de distinguer les deux complexes 26 et 27.

Interprétation de la différence de déplacement chimique de l'hydrure entre les complexes 26 et 27

Outre les bandes de vibrations différentes en spectroscopie infrarouge, les complexes 26 et 27 diffèrent par le déplacement chimique de l'hydrure pontant. L'écart de 17 ppm pour le même signal entre 2 isomères est remarquable et difficilement explicable par la simple existence d'une liaison Ru-H-Ru linéaire ou coudée. De plus, lorsque les deux isomères, 26 et 27, coexistent en solution, nous observons, de manière non reproductible, en RMN un signal à -12.6 ppm (voir figure 4.21), dont le déplacement chimique est caractéristique d'un hydrure de ruthénium. Nous pensons qu'il s'agit du complexe hydrure terminal monomérique 28<sup>b</sup> (Figure 4.13).

Afin d'expliquer ces différences de déplacement chimique, nous avons étudié l'influence du cône d'anisotropie du ligand benzène sur l'hydrure. Le proton lié au deux centres

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Ce signal a été détecté dans le spectre du brut réactionnel de la réaction entre NaBH<sub>4</sub> et le complexe 10 dans le MeOH, ce qui corrobore cette hypothèse

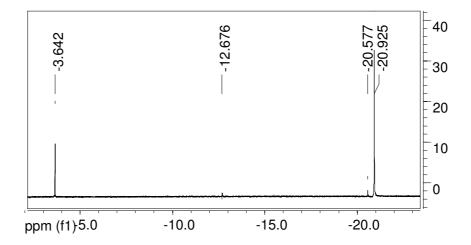


Fig. 4.21 – Section de spectre RMN  $^1$ H présentant les signaux des hydrures des complexes **26**, **28** et **26** 

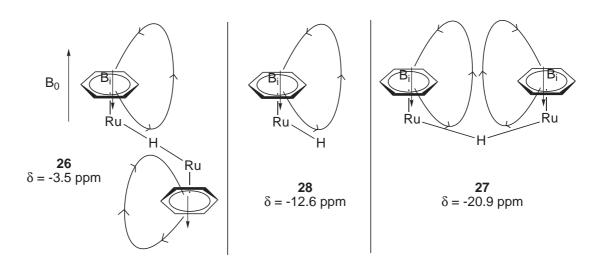


Fig. 4.22 – Effet du courant de cycle de l'arène sur le déplacement chimique de l'hydrure des composés 26, 27 et 28

métalliques est dans le cône de blindage de l'arène. En effet, d'après la structure radiocristallographique de 27, la distance Centroide-Hpontant est de 3.2 Å, et l'angle Ru-Centroide-Hpontant est de  $20.8^{\circ}$ . L'effet du cône d'anisotropie du  $\eta^6$ -benzène peut expliquer le blindage du signal à -20.9 ppm et le déblindage du signal à 3.5 ppm par rapport au signal de référence de l'hydrure monomérique à -12.6 ppm. En effet, selon l'orientation relative des deux ligands benzène par rapport à la liaison Ru-H-Ru (Figure 4.22), les champs magnétiques induits par le courant de cycle s'additionnent s'il existe un pseudo plan de symétrie passant par l'hydrure pontant comme dans le cas de 27, ou s'annulent si l'hydrure est un pseudo centre d'inversion pour 26 (Figure 4.22). Cet effet a déjà été observé sur des complexes très proches de notre système : par exemple, l'hydrure du complexe [Cp\*Ru(CO)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> $\mu$ -H] et [((Cp<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Ru(CO)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> $\mu$ -H], dont les structures RX montrent un géométrie analogue à celle trouvée pour le complexe 27, résonnent à respectivement -17.7 et -17.9 ppm. En entre l'argent de l'arrène.

#### Discussion générale sur la structure des complexes 26 et 27

En conclusion, les complexes 26 et 27 possèdent une géométrie tridimensionnelle en solution quasi-identique pour l'unité métallacyclique. Pour les deux isomères, la configuration absolue des centres métalliques est  $S_{Ru}$ , comme pour le diastéréoisomère majoritaire du complexe 10, les métallacycles étant de conformation enveloppe  $\delta$ . Le complexe 26 est caractérisé par un liaison Ru-H-Ru linéaire, et par une conformation "tête-bêche" des deux unités cyclométallées (Figure 4.23). Par opposition, le complexe 27 est, en solution comme à l'état solide (Figure 4.9) un complexe hydrure ponté coudé, dont les unités cyclométallées sont "tête-tête".

## 4.2.3 Interprétation de la formation de l'hydrure ponté linéaire 26

Nous avons mené une série d'expériences afin de comprendre le mécanisme de formation de l'hydrure ponté linéaire 26 en milieu biphasique  $\mathrm{CH_2Cl_2/H_2O}$  en présence de base à partir de 10.

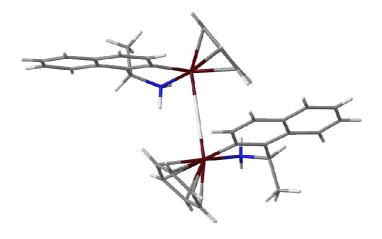


Fig. 4.23 – Représentation spatiale du complexe 26 à l'aide de Chem3D

### Étude par marquage isotopique

Nous avons dans un premier temps cherché à déterminer la nature du réactif qui transfère l'hydrure au ruthénium. Pour cela, nous avons conduit une série d'expériences de marquage isotopique des différents réactifs potentiels (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; H<sub>2</sub>O, KOH). Les résultats sont regroupés dans la figure 4.24.

Aucun atome de deutérium n'est incorporé dans le complexe **26** dans les conditions **b**, Figure 4.24, c'est à dire en utilisant des systèmes CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O/KOH. En utilisant le système CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>O/KOH, après 4h de réaction, 100% de deutérium est incorporé aussi bien en position hydrure que NH. Il faut utiliser comme réactifs de la potasse deutériée dans l'eau lourde (Figure 4.24, entrée **d**) pour réussir à incorporer du deutérium dans le complexe **26** en 1 heure. D'après l'analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H du complexe **26D** dans CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et <sup>2</sup>H dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figure 4.25), les protons hydrure, NH<sub>a</sub>, et NH<sub>s</sub> ont été substitué par du deutérium à hauteur de 35, 74 et 41% respectivement.

L'interprétation de ces expériences de marquage isotopique est ardue. Nous ne connaissons pas encore le mécanisme de formation de 26. Néanmoins, la composition isotopique mesurée pour l'hydrure (35% de D, 65% de H) nous suggère que le groupe NH<sub>2</sub> doit participer à la formation de l'hydrure, car la seule source de proton dans le milieu (KOD,

Fig. 4.24 – Expériences de marquage isotopique des réactifs potentiels de la synthèse du composé  ${\bf 26}$ 

 $D_2O$ ) est le groupe  $NH_2$ .

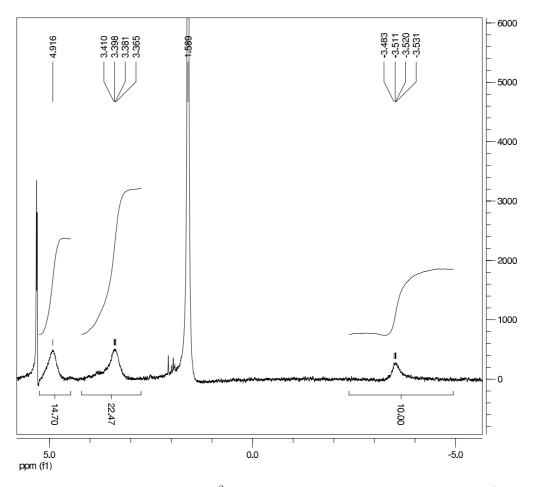


Fig. 4.25 – Section du spectre RMN  $^2{\rm H}$  du complexe  ${\bf 26D}$  : signaux de ND $_a$  (4.91 ppm), ND $_s$  (3.38 ppm), D2O (1.59 ppm) et  $\mu\text{-D}$  (-3.50 ppm)

Il semblerait donc que l'hydrure provienne du groupement hydroxyde de la base.

### Étude chimique

Afin d'élucider le mécanisme de formation de **26**, nous avons fait varier la nature des réactifs utilisés dans la synthèse du complexe **26**. Nous avons vu au Paragraphe 4.2.1 que par réaction de **10** avec KOH dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en absence d'H<sub>2</sub>O (Voie **a**, Figure 4.7), aucune réaction n'est détectée par RMN. L'eau semble donc jouer un rôle important.

Nous avons choisi une base plus forte que KOH et potentiellement plus soluble dans

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, telle que tBuOK. La réaction de **10** avec tBuOK, dans le dichlorométhane distillé, conduit à la formation un mélange inextricable de produits (Voie **a**, Figure 4.26).

a) 
$$PF_6$$
  $CH_2CI_2$   $PF_6$   $PF_6$   $Ph-CI/H_2O$   $Ph-CI/H_2O$   $PF_6$   $PF$ 

Fig. 4.26 – Modification des conditions de synthèse du complexe 26

Enfin, si on remplace CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> par PhCl, on obtient avec une conversion de 100% le complexe **26** (Voie **b**, Figure 4.26).

Le dichlorométhane ne semble donc jouer aucun rôle dans le mécanisme de formation du complexe **26**.

#### Détermination de la nature du dégagement gazeux

Á l'interface des 2 phases, lors de la réaction de formation de 26 en milieu biphasique  $CH_2Cl_2/H_2O$ , un dégagement gazeux est observé (Figure 4.7, voie **b**). Nous avons enregistré le spectre infrarouge en phase gaz de l'atmosphère surnageante du milieu réactionnel; le spectre est identique au spectre du dichlorométhane en phase gazeuse (Figure 4.27). Nous avons testé le pouvoir oxydant de ce gaz en le faisant barboter dans une solution de tributylphosphine, qui est une phosphine hautement sensible à  $O_2$ , mais le test a été

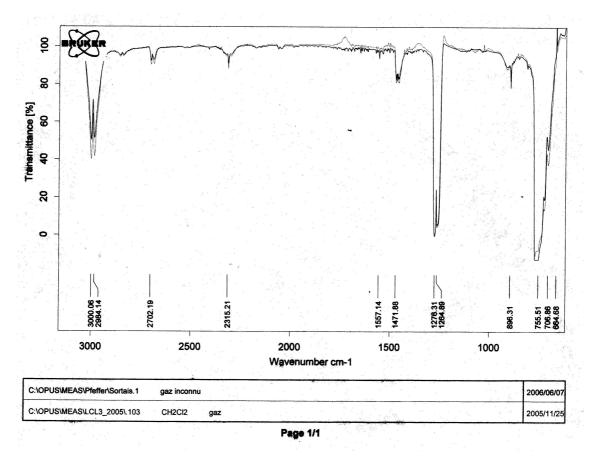


Fig. 4.27 – Superposition des spectres IR en phase gaz du gaz de nature inconnue et du  $\rm CH_2Cl_2$ 

négatif, nous n'avons pas détecté les signaux de l'oxyde de phosphine en RMN <sup>31</sup>P.

En conclusion, seul la présence d'eau et de KOH sont nécessaire à la formation du complexe 26. Nous attendons le résultat des expériences de détection de gaz dans l'argon pour nous prononcer sur un mécanisme plausible de formation du complexe 26.

### 4.2.4 Différentes voies de synthèse du complexe 27

### A partir du complexe 10

En se basant sur les expériences présentées ci-dessus, en particulier la réaction de **10** avec tBuOK dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figure 4.26) qui conduit à un mélange de produits, nous avons remplacé le dichlorométhane, qui peut réagir avec tBuOK, par tBuOH qui est un alcool tertiaire ne possédant pas de proton transférable et qui solubilise tBuOK. Nous avons fait réagir le complexe **10**, avec tBuOK dans tBuOH non distillé à 40°C (Figure 4.28). Nous observons la formation de **27**.<sup>c</sup>.

$$\begin{bmatrix} & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

Fig. 4.28 – Synthèse du complexe 27 à partir du complexe 10

Cette expérience confirme que le dichlorométhane ne joue pas le rôle d'un réactif dans la synthèse du complexe **26**. En effet, en présence d'eau et de base, **10** est converti en **26**. Puis, **26** s'isomérise en **27** sous l'effet du chauffage (40°C) du milieu réactionnel (voir ci-dessus). Cependant, le mécanisme de formation de ces complexes n'est toujours pas expliqué.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>Si l'on ajoute du malonate de diméthyle (10 eq. par rapport à **10**), le complexe **27** est obtenu, et nous observons moins de sous produits dans le milieu réactionnel

### A partir du complexe 26

D'après les études structurales que nous avons menées, les complexes **27** et **26** sont deux isomères. Le complexe **27** peut être obtenu à partir du complexe **26**, soit par réaction, dans une solution de dichlorométhane, avec l'éthanol ou l'isopropanol à température ambiante, soit par chauffage d'une solution de **26** dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> au reflux.

En conclusion, 26 est l'isomère cinétique et 27 est l'isomère thermodynamique stable.

### 4.2.5 Mécanisme de l'isomérisation de 26 en 27

### Marquage isotopique

Afin de comprendre le processus d'isomérisation du complexe **26** en **27**, nous avons fait réagir le complexe **26**<sup>d</sup> avec de l'éthanol d<sup>6</sup> et de l'éthanol d<sup>1</sup> (Figure 4.29, voie **a** et **b** respectivement). Avec de l'éthanol d<sup>6</sup>, le complexe **27-d**<sup>5</sup> est obtenu avec 92% d'incorporation du deutérium en position hydrure, et 100% en position NH<sub>a</sub>, et  $\simeq 70\%$  pour le proton NH<sub>s</sub> (le signal de ce proton se superpose avec d'autres signaux tels que ceux de l'éthanol, et nous ne pouvons pas intégrer le signal avec précision). L'isomérisation en présence d'EtOH d<sup>1</sup> conduit au complexe **27-d**<sup>4</sup> (Figure 4.29, voie **b**) où le deutérium n'est incorporé que dans le motif NH<sub>2</sub> à hauteur de 100% et  $\simeq 70\%$  pour les protons NH<sub>a</sub> et NH<sub>s</sub> respectivement; l'hydrure n'est pas échangé avec du deutérium en présence de CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OD.

Ces deux réactions montrent d'une part que le processus d'isomérisation passe par une réaction avec le donneur d'hydrogène car nous incorporons du deutérium dans le complexe 27 en position hydrure. D'autre part, la différence de taux d'incorporation en position hydrure en fonction de EtOH d<sup>6</sup> (100%) et d<sup>1</sup> (0%) prouve que les protons O-H et C-H du donneur d'hydrogène sont reconnus sélectivement par le métal : cette différenciation est caractéristique de la formation d'un complexe monohydrure (voir Paragraphe 4.1.1). Enfin, il semblerait que les deux protons de la fonction amine NH<sub>a</sub> et NH<sub>s</sub> jouent un rôle différent lors de ce processus d'isomérisation car H<sub>a</sub> est substitué à 100% par <sup>2</sup>H et H<sub>s</sub> seulement à  $\simeq 70\%$ .

Nous avons enregistré le spectre RMN <sup>2</sup>H du complexe **27-d**<sup>5</sup> obtenu par la voie **a**,

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup>Le complexe **26** est prélevé directement du mélange réactionnel en solution dans  $\mathrm{CH_2Cl_2}$  et  $\mathrm{EtOH}$  est ajouté à cette solution. La solution de **26** n'a pas été lavée, ni séchée, et contient très probablement des traces de  $\mathrm{KOH}_{aq}$ , miscible avec  $\mathrm{CH_2Cl_2}$ , provenant de la phase aqueuse basique

a) 
$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{6} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{6} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{1} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{1} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{1} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{1} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{1} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} + \\ EtOH \ d^{1} \\ \varepsilon \ base \\ PF_{6} \end{array}$$

Fig. 4.29 – Expériences de marquage isotopique : isomérisation de **26** en **27** en présence de EtOH d<sup>6</sup> (**a**) ou de EtOH d<sup>1</sup> (**b**)

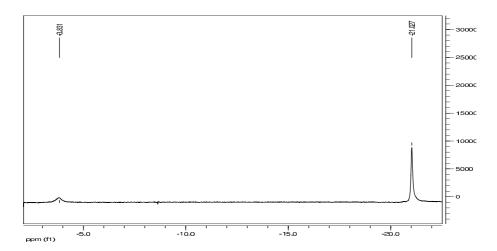


Fig. 4.30 – Spectre RMN  $^2{\rm H}$  du complexe  ${\bf 27-d^5}$  obtenu après réaction de  ${\bf 26}$  avec EtOH  $\rm d^6$ 

Figure 4.29 (Figure 4.30). Nous observons le signal du deutérure pontant de **27-d**<sup>5</sup> à -20.9 ppm. Nous remarquons que le signal à -3.5 ppm du deutérure pontant du complexe **26** est aussi présent.

### Proposition de mécanisme d'isomérisation

La première étape du mécanisme d'isomérisation passe très probablement par la rupture hétérolytique de la liaison Ru-H-Ru de **26** pour former l'hydrure terminal **28** et le cation **29** (Figure 4.31). En effet, nous avons observé d'une part le signal RMN caractéristique de **28** (Figure 4.21) lors de ce processus d'isomérisation et d'autre part un pic moléculaire par spectrométrie de masse compatible avec **29** (Figure 4.11). De plus, les hydrures pontés linéaires sont extrêmement rares dans la littérature car les liaisons linéaires à 3 centres et 2 électrons de type M-H-M sont connues pour se rompre<sup>49</sup> en MH et M.

Fig. 4.31 – Interprétation du mécanisme d'isomérisation de 26 en 27

La recombinaison de ceux deux fragments sous contrôle thermodynamique permet

d'expliquer la formation du complexe 27 lorsque 26 est chauffé au reflux dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (voir Paragraphe 4.2.4). Néanmoins, elle ne permet pas d'interpréter les expériences de marquage isotopique.

Fig. 4.32 – Mécanisme de l'incorporation du deutérium en position hydrure

La présence du signal du deutérure de  $\bf 26$  sur le spectre Figure 4.30 nous indique que les fragments  $\bf 28$  et  $\bf 29$  doivent réagir avec l'éthanol deutéré, puis se recombiner pour former  $\bf 26$ . De plus, la formation spécifique de  $\bf 27-d^5$  en présence de EtOH d<sup>6</sup> et celle de  $\bf 27-d^4$  en présence de EtOH d<sup>1</sup> nous informe sur le mécanisme de la réaction des fragments  $\bf 28$  et  $\bf 29$  avec EtOH. En se basant sur les différents mécanismes décrits pour le transfert d'hydrogène (voir Paragraphe 4.1.1) nous pouvons supposer que : 1) le mécanisme de formation de  $\bf 27$  passe par la formation d'un monohydrure de ruthénium puisque  $^2$ H n'est incorporé que si le proton C-H de l'éthanol est deutéré; 2) les protons du groupe  $\rm NH_2$  sont impliqués dans le processus d'isomérisation puisque le taux de deutération de  $\rm NH_a$  et  $\rm NH_s$  est différent (100% et  $\simeq 70\%$  respectivement). Nous pouvons donc supposer que le mécanisme d'isomérisation de  $\bf 26$  en  $\bf 27$  implique une étape de transfert d'hydrogène concerté de type sphère externe (Figure 4.3, Voie  $\bf B$ ) entre un complexe dérivé de  $\bf 26$  et

EtOH. D'après les études menées par les équipes de Noyori et de Mortreux, en présence de base, il est très probable que le complexe 29 soit déprotoné pour former le complexe 30 (Figure 4.32), analogue au complexe L1c obtenu par Noyori et coll. Ce complexe réagit ensuite avec EtOH pour former CH<sub>3</sub>CHO et 28. Cette réaction étant réversible, nous pouvons envisager l'existence de complexes à différents degrés de deutération en équilibre en solution dont la recombinaison conduit à 26D et à 27-d.

Le mécanisme décrit sur la figure 4.32 explique l'incorporation à 100% de deutérium en position NH<sub>a</sub>, mais n'explique pas l'incorporation du deutérium en position NH<sub>s</sub> : il est probable que le complexe 30 et EtOH réagissent aussi via une réaction acido-basique.

#### 4.2.6Application des complexes hydrures pontés en catalyse

Nous avons testé les complexes 26 et 27 comme catalyseurs de la réduction de l'acétophénone par transfert d'hydrogène. Les résultats des tests catalytiques sont regroupés dans le tableau 4.2.

 1.2 Production do l'acceptament par les completes 20 c					
				conversion	ee
entrée	catalyseur	$\mathrm{B}/\mathrm{C}^b$	temps	$\%^c$	$\%^c$
1	10	5	20 min	95	62(S)

TAB. 4.2 – Réduction de l'acétophénone par les complexes 26 et 27<sup>a</sup>

2  $30^d$ 63(S) 26 0 1 h 3 27 0 24 h 0 27 5 30 min 97 62(S)

<sup>a</sup> Conditions: cétone (1 mmol), [substrat]: [catalyseur] = 100, base = tBuOK, 20°C, [S] = 0.1 mol.L<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> Rapport [base]: [catalyseur]. <sup>c</sup> Déterminée par CPV. La configuration de l'énantiomère majoritaire est donnée entre parenthèses. d A t = 1h, on ajoute 5 équivalents de tBuOK par rapport au catalyseur, en 20 min, la conversion atteint 95% (ee = 63%).

En absence de base, 26 catalyse la réaction de transfert d'hydrogène (ee = 63\%, entrée 2), et une vitesse de réaction plus lente (30% de conversion en 1h) que le précurseur acétonitrile 10 dans les conditions semblables (95% en 20 min, entrée 1). Le complexe 27 ne catalyse pas la réduction des cétones en absence de base (entrée 3). En revanche, en présence de tBuOK, le complexe 27 catalyse la réaction avec la même vitesse et la même sélectivité que le complexe 10 (entrées 4 et 1). L'addition de base au mélange réactionnel lors de la réduction de l'acétophénone par 26 conduit également à une accélération de la vitesse de la réaction.

Ces résultats sont en accord avec la réactivité que nous avons observée lors de l'étude de l'isomérisation de **26** en **27** : **26** est relativement instable, se clive facilement en **28** (et **29**, Figure 4.31) et est actif en transfert d'hydrogène. Par opposition, le complexe **27**, stable, ne catalyse pas la réduction des cétones en absence de base. Nous pouvons relier cette étude à celle menée précédemment sur l'influence du solvant sur la réactivité des complexes cycloruthénés (Chapitre 3, Paragraphe 3.2.4). Nous avions montré que l'eau avait un effet délétère sur l'activité du catalyseur **10**. Une explication possible à cet effet de l'eau est la formation in situ du complexe **27** qui inhibe la réaction.

### 4.2.7 Structure RX de l'analogue cycloruthéné du complexe L1c

Par réaction de **10** avec tBuOK solide dans le dichlorométhane, nous obtenons un mélange de produits inextricable d'après l'analyse des spectres RMN (Figure 4.26) et la réaction est difficilement reproductible : cette réaction est très sensible aux impuretés telles que H<sub>2</sub>O, EtOH, tBuOH, qui peuvent être présentes dans le solvant ou dans les réactifs. Mais, par chance, nous avons obtenu *une fois, et une seule*, des monocristaux du composé **31** (Figure 4.33) dont la structure radiocristallographique est représentée sur la figure 4.34. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à reproduire cette réaction, ni à isoler le composé **31** pour réaliser d'autres caractérisations.

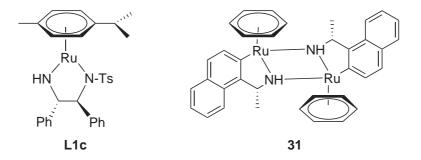


Fig. 4.33 – Analogie structurale entre les complexes £1c et 31

Ce complexe est le dimère du complexe **30** (Figure 4.32), analogue au complexe **L1c** isolé par Noyori et coll.,<sup>27</sup> que nous souhaitions synthétiser au début de cette étude et que

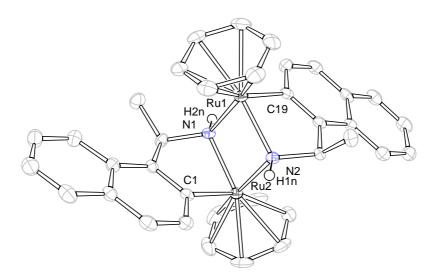


Fig. 4.34 — Diagramme Ortep du composé **31**. Les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité. Les hydrogènes sont omis par clarté. Sélection de distances [Å] et d'angles [deg]: Ru1-C19 2.058(3), Ru1-N2 2.108(2), Ru1-N1 2.143(2), Ru2-C1 2.049(3), Ru2-N1 2.091(2), Ru2-N2 2.119(2), N1-C11 1.501(3), N1-H2N 0.9251, N2-C29 1.490(3), N2-H1N 0.9719, C19-Ru1-N2 76.60(10), C19-Ru1-N1 82.66(9), N2-Ru1-N1 77.50(9), C1-Ru2-N1 75.44(11), C1-Ru2-N2 85.05(9), N1-Ru2-N2 78.42(9), Ru2-N1-Ru1 101.82(9), Ru1-N2-Ru2 102.04(9), Ru2-N1-H2N 119.7, Ru1-N1-H2N 107.1, Ru1-N2-H1N 116.2, Ru2-N2-H1N 102.9 .

nous avons postulé pour expliquer le mécanisme d'incorporation du deutérium dans 27. Il est probable que le complexe 30 se dimérise lorsqu'il cristallise pour se stabiliser. Un tel phénomène n'est pas observé pour le complexe L1c car l'encombrement des substituants phényle sur le ligand empêche sa dimérisation.

### 4.2.8 Bilan sur la recherche des intermédiaires

Nous souhaitions mettre en évidence et isoler les intermédiaires de la réaction de transfert d'hydrogène catalysée par les complexes cycloruthénés dérivant des benzylamines. Nous avons fait réagir le complexe **10** dans les conditions opératoires qui avaient permis au groupe de Noyori<sup>27</sup> et Mortreux<sup>28</sup> d'isoler les intermédiaires du cycle catalytique décrit par Noyori et coll. (Figure 4.5).

Nous avons obtenu et caractérisé deux complexes hydrures pontés **26** et **27**. Ces deux complexes sont des isomères : **26** est l'isomère cinétique métastable et **27** l'isomère thermodynamique stable. Les complexes hydrures pontés possédant un seul ligand pontant sont particulièrement rares, <sup>59</sup> à notre connaissance, seuls deux exemples ont été décrits pour les complexes dinucléaires du ruthénium : un complexe possédant une liaison Ru-H-Ru coudée <sup>51,58</sup> et un complexe possédant une liaison Ru-H-Ru linéaire. <sup>54,60</sup>

Lors de l'étude de l'isomérisation de 26 en 27, nous avons indirectement mis en évidence par RMN l'existence du complexe hydrure terminal 28 analogue au complexe L1b (Figure 4.4). Nous avons montré que le complexe 26 se clive facilement en 28 et 29. De plus, nous avons montré que la réaction du complexe 30, analogue au complexe L1c, avec EtOH passe très probablement par un état de transition concerté à 6 centres. Enfin, nous avons obtenu une structure radiocristallographique du complexe 31, ce qui est un argument fort en faveur de l'existence du complexe 30 en solution.

Les complexes 26 et 27 peuvent être considérés comme des intermédiaires stabilisés, composés du complexe 28 stabilisé par le fragment cationique 29.

Les complexes 28 et 30 n'ont pas été entièrement caractérisés car ces espèces doivent être hautement réactives. Cependant, en se basant sur l'ensemble des résultats que nous avons obtenus et sur les travaux mécanistiques réalisés sur le transfert d'hydrogène, nous pouvons supposer que le mécanisme de la réaction de transfert d'hydrogène catalysé par les complexes cycloruthénés est très similaire à celui décrit par Noyori et coll. (voir Figure 4.5). Nous avons représenté sur la figure 4.35 le cycle catalytique de la réduction

de l'acétophénone par le catalyseur 10 : la première étape de ce cycle consiste à déprotoner le précatalyseur 10, pour former le complexe 30. 30 réagit avec l'isopropanol via un état de transition à 6 centres pour former le complexe hydrure 28. 28 peut interagir avec le substrat par une liaison hydrogène et ensuite transférer ces protons via un état de transition concerté pour produire l'alcool et régénérer 30.

Fig. 4.35 – Proposition de mécanisme

# 4.3 Étude cinétique

Afin de confirmer le mécanisme proposé ci-dessus, nous avons réalisé une étude cinétique en conservant le complexe 10 comme catalyseur modèle. Nous avons suivi par chromatographie en phase gaz (sur colonne chirale) le taux de conversion de l'acétophénone en phényléthanol catalysée par le complexe 10 en fonction du temps pour étudier l'influence de la concentration en substrat  $(5.10^{-3} \text{ à } 10^{-1} \text{ molL}^{-1})$  sur les constantes cinétiques de la réaction. Nous nous sommes placés à une concentration en catalyseur constante de  $10^{-4} \text{ molL}^{-1}$ , et avec un rapport base / catalyseur = 5. Les réactions ont été réalisées à plusieurs températures  $(273, 283 \text{ et } 293 \text{ K})^{\text{e}}$ contrôlées par un cryostat ( $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ ).

# 4.3.1 Mise en évidence la cinétique de type Michaelis-Menten

Nous avons suivi l'évolution de la concentration du substrat et des produits R et S en fonction du temps. L'évolution globale de la production en 1-phényléthanol en fonction du temps pour la gamme de concentration en substrat étudiée est représentée sur la figure 4.36.

Plus la concentration en substrat est élevée, plus la vitesse initiale de la réaction est élevée. Par modélisation à l'aide de fonctions polynomiales<sup>f</sup>, nous avons déterminé pour chaque concentration en substrat la vitesse initiale de la réaction de transfert d'hydrogène pour la production du 1-phényléthanol  $(v_i)$ , ainsi que la vitesse initiale spécifique à chaque énantiomère  $R(v_{iR})$  et  $S(v_{iS})$  de l'alcool (Tableau 4.3).

Sur la figure 4.37, nous avons tracé l'évolution de la vitesse initiale de production du (R)-1-phényléthanol  $(v_{iR})$  et du(S)-1-phényléthanol  $(v_{iS})$ , ainsi celle de la vitesse globale  $v_i$  en fonction de la concentration en substrat. Nous voyons que ces courbes ressemblent aux courbes de saturation observées pour les cinétiques michaeliennes observées avec les enzymes. Nous pouvons donc considérer le mécanisme du transfert d'hydrogène comme étant assimilable à un mécanisme de type enzyme substrat où l'état de transition à 6 centres seraient l'équivalent du complexe enzyme-substrat.

 $<sup>^{\</sup>rm e}$ Cette étude en température a été réalisée en collaboration avec N. Pannetier, dont les résultats à 273 et 283 K sont présentés en annexe A

f Nous avons également déterminé les vitesses  $v_i$  à 10% de conversion, et les deux méthodes convergent.

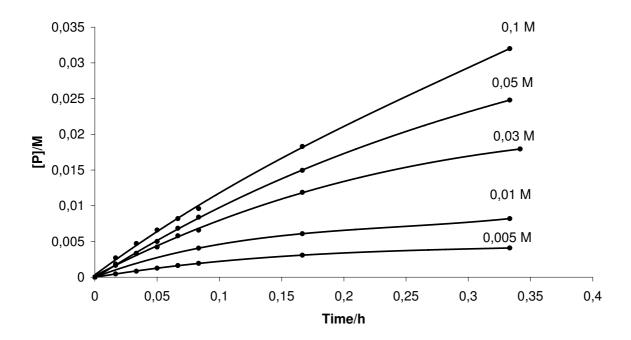


Fig. 4.36 – Évolution de la concentration en phényléthanol (en mol<br/>L $^{-1}$ ) en fonction du temps pour  $5.10^{-3} \le [S] \le 10^{-1}~molL^{-1}$ à 293<br/>K

# 4.3.2 Mise en équation du modèle michaelien

En se plaçant dans l'hypothèse ce modèle, nous pouvons écrire le mécanisme du transfert d'hydrogène présenté ci-dessus (les composés et les constantes de vitesse sont représentés sur la figure 4.35) :

$$10 + base \rightarrow 30 \tag{4.1}$$

$$\mathbf{30} + iPrOH \xrightarrow{k_0} \mathbf{28} \tag{4.2}$$

$$28 + Sub \rightleftharpoons [28 - sub] \stackrel{k_2}{\rightarrow} P + 30$$

$$k_{-1} \qquad (4.3)$$

où  $\bf 28$  est le complexe hydrure terminal, Sub l'acétophénone, P le phényléthanol et  $\bf 30$  le complexe neutre basique.

Т	[Sub]	${ m v}_i$	$\mathrm{v}_{iR}$	$\mathrm{v}_{iS}$
K	$\text{molL}^{-1} \times 10^{-3}$	$\text{molL}^{-1}s^{-1} \times 10^{-6}$	$\text{molL}^{-1}s^{-1} \times 10^{-7}$	$\text{molL}^{-1}s^{-1} \times 10^{-6}$
293	5	$10 \pm 2$	$17 \pm 2$	$6.3 \pm 1$
	10	$20 \pm 2$	$30 \pm 5$	$13 \pm 2$
	30	$27 \pm 5$	$48 \pm 5$	$20 \pm 2$
	50	$32 \pm 5$	$62 \pm 5$	$25 \pm 2$
	100	$35 \pm 5$	$63 \pm 5$	$30 \pm 5$

TAB. 4.3 – Vitesses initiales obtenues pour le phénylethanol  $(v_i)$ , le (R)-phényléthanol  $(v_{iR})$ , et le (S)-phényléthanol  $(v_{iS})$  à 293K pour  $5.10^{-3} \leq [S] \leq 10^{-1} \text{ molL}^{-1}$ 

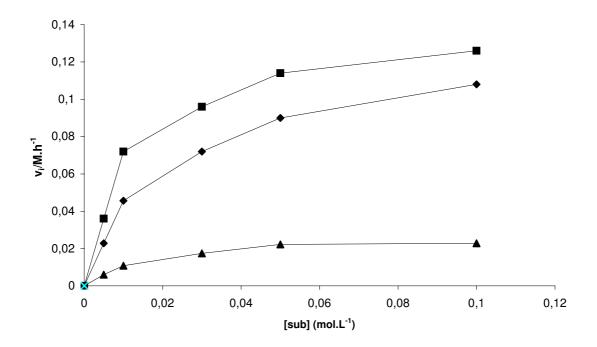


Fig. 4.37 – Cinétique à saturation observée à 293K pour la formation du phényléthanol R+S ( $\blacksquare$ ), S ( $\spadesuit$ ), R ( $\blacktriangle$ )

La vitesse de formation en phényléthanol s'écrit donc :

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[\mathbf{28} - Sub] \tag{4.4}$$

A l'état quasi-stationnaire, la concentration en complexe [28-Sub] est constante ( $\frac{d[28-Sub]}{dt} = 0$ ), donc, d'après (4.3):

$$[28 - Sub] = \frac{k_1[28][Sub]}{k_{-1} + k_2} \tag{4.5}$$

Si le précurseur catalytique **10** est entièrement converti en catalyseur **28** par l'action de la base, la concentration totale en catalyseur au cours de la réaction s'écrit :

$$[\mathbf{Cata}]_0 = [\mathbf{28}] + [\mathbf{28} - Sub] + [\mathbf{30}]$$
 (4.6)

A l'état quasi-stationnaire, la concentration de **30** est stable  $\left(\frac{d[\mathbf{30}]}{dt} = 0\right)$ , donc la vitesse de production de **30** (4.1) est égale à sa vitesse de disparition (4.2) :

$$k_0[30][iPrOH] = k_2[28 - Sub]$$
 (4.7)

d'où

$$[30] = \frac{k_2}{k_0[iPrOH]}[28 - Sub] \tag{4.8}$$

On déduit de (4.6) et de (4.8) l'expression de [28] :

$$[28] = [Cata]_0 - [28 - Sub](1 + \frac{k_2}{k_0[iPrOH]})$$
(4.9)

et enfin celle de [28-Sub], en remplaçant [28] par son expression dans (4.5)

$$[28 - Sub] = \frac{\left(\frac{k_1}{k_{-1} + k_2}\right) [Sub] [\mathbf{Cata}]_0}{1 + \left(\frac{k_1}{k_{-1} + k_2}\right) [Sub] \left(1 + \frac{k_2}{k_0 [iPrOH]}\right)}$$
(4.10)

Pour simplifier l'écriture, on pose  $K = \frac{k_0[iPrOH]}{k_2 + k_0[iPrOH]}$  et  $K_M$ , la constante de Miachaêlis-Menten, égale à  $K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ . On se limite à l'étude des vitesses initiales, donc,  $[Sub] \simeq$ 

 $[Sub]_0$ . On obtient la loi de vitesse suivante :

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2 K [Cata]_0 [Sub]_0}{K_M K + [Sub]_0}$$
(4.11)

Comme les études ont été menées dans l'isopropanol, nous pouvons supposer que la constante de vitesse  $k_2$  est très petite devant  $k_0[iPrOH]$ , c'est à dire que  $K \simeq 1$ . Nous obtenons ainsi l'équation cinétique finale :

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[Cata]_0[Sub]_0}{K_M + [Sub]_0} \tag{4.12}$$

## 4.3.3 Exploitation des données cinétiques à 293 K

Afin de vérifier si le modèle cinétique de Michaëlis-Menten était valable dans notre cas, nous avons représenté sur la figure 4.38, l'évolution de l'inverse des vitesses initiales et fonction de l'inverse de la concentration en substrat pour la formation des alcools (R), (S) et (R+S).

L'obtention de droite est en adéquation avec la linéarisation de Lineweaver-Burk, dont l'équation est :

$$\frac{1}{v_i} = \frac{1}{\frac{d[P]}{dt}} = \frac{1}{k_2[Cata]_0} + \left(\frac{K_M}{k_2[Cata]_0}\right) \times \left(\frac{1}{[Sub]_0}\right)$$
(4.13)

Nous en déduisons les valeurs des constantes de vitesse  $k_2$  de dissociation du complexe (28 - Sub)  $(k_2$  pour le phényléthanol (R+S),  $k_{2R}$  l'énantiomère R et  $k_{2S}$  pour le S) ainsi que celle de la constante de Michaelis-Menten  $K_M$  pour le phényléthanol (R+S) (Tableau 4.4).

Nous avons envisagé que la réconnaissance des faces prochirales du substrat (voir cidessous, Paragraphe 4.4) puisse avoir lieu au cours de la formation du complexe catalyseur-substrat. Nous avons représenté (Figure 4.39) les trois complexes possibles : **28**-Sub où le substrat est lié au catalyseur par une liaison hydrogène, (**28**-Sub)<sub>S</sub> où le groupe aryle du substrat interagit avec le ligand  $\eta^6$ -benzène du catalyseur via une liaison CH- $\pi$  (conduisant à la formation du (S)-phényléthanol) et (**28**-Sub)<sub>R</sub> (conduisant à la formation du (R)-phényléthanol) qui ne présente pas d'interaction stabilisante supplémentaire par rapport à **28**-Sub. A partir des courbes obtenues par linéarisation de Lineweaver-Burk, nous avons déterminé les constantes de Michaelis-Menten  $K_{MR}$  pour la formation de (**28**-Sub)<sub>R</sub> et

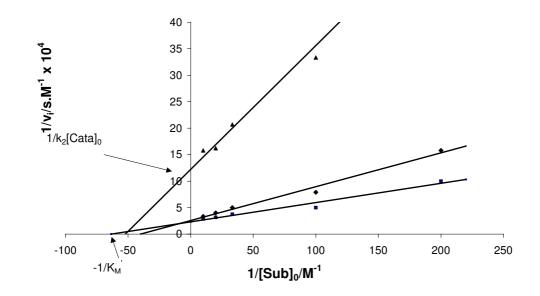


Fig. 4.38 – Linéarisation de Lineweaver-Burk à 293K. Phényléthanol (R+S) ( $\blacksquare$ ), (S) ( $\spadesuit$ ), (R) ( $\blacktriangle$ )

159

 $K_{MS}$  pour (28-Sub)<sub>S</sub> (Tableau 4.4).

Fig. 4.39 – Complexes catalyseur-substrat : 28-Sub, (28-Sub)<sub>S</sub> et (28-Sub)<sub>R</sub>

Т	$K_{M}$	$K_{MR}$	$K_{MS}$	$k_2$	$\mathbf{k}_{2R}$	$\mathbf{k}_{2S}$
	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-2}$
293	$16 \pm 2$	$19 \pm 2$	$25 \pm 2$	$43 \pm 4$	$82 \pm 8$	$39 \pm 4$

TAB. 4.4 – Données cinétiques déterminées à partir de la représentaion graphique de Lineweaver-Burk; T en K,  $K_M$  en mol. $L^{-1}$  et  $k_2$  en s<sup>-1</sup>

Le rapport  $K_{MS}/K_{MR}$  est de  $1.2 \pm 0.3$  alors que le rapport  $k_{2S}/k_{2R}$  est de  $4.8 \pm 0.9$ , ce qui semble indiquer qu'il n'y a pas de reconnaissance énantiomérique pendant la phase de complexation, mais que l'énantiodifférenciation a lieu au sein du complexe [28-Sub]. En effet, le rapport  $k_{2S}/k_{2R}$  est du même ordre de grandeur que le rapport [(S)-phényléthanol]/[(R)-phényléthanol] de 4.3 (ee = 62% en faveur de l'énantiomère S). Si nous assimilons la constante cinétique de Michaelis-Menten à la constante de l'équilibre thermodynamique de l'équilibre [28]+ $[Sub] \rightleftharpoons [28-Sub]$ , nous trouvons une énergie libre

 $\Delta G = -RT lnK$  de -2.4  $\pm$  0.2 kcalmol<sup>-1</sup> ou -10  $\pm$  1 kJmol<sup>-1</sup> à 293K, ce qui correspond à l'ordre de grandeur d'une liaison hydrogène.

# 4.3.4 Détermination des paramètres thermodynamiques : étude en température

La mesure des vitesses initiales à 273 et 283 K pour des concentrations initiales en substrat de  $10^{-2}$ , 3.  $10^{-2}$  et  $10^{-1}$  mol $L^{-1}$  (Tableau A.1, Annexe A) nous a permis de déterminer les constantes de Michaelis-Menten  $K_M$ ,  $K_{MR}$ ,  $K_{MS}$  et les constantes de vitesse  $k_2$ ,  $k_{2R}$  et  $k_{2S}$  à 273 et 283 K (Tableau A.2, Annexe A).

### Évolution de la constante $K_M$ avec la température

En assimilant la constante de Michaelis-Menten à la constante de dissociation du complexe catalyseur-substrat ([28-Sub]), nous avons calculé l'enthapie libre ( $\Delta G^0$ ) associée à cet équilibre pour l'ensemble des deux énantiomères  $\Delta G^0$ , ainsi que pour chaque énantiomère R ( $\Delta G_R^0$ ) et S ( $\Delta G_R^0$ ) (Tableau 4.5). La valeur de l'énergie libre de l'équilibre

T/K	$K_M \times 10^{-3}$	$K_{MR} \times 10^{-3}$	$K_{MS} \times 10^{-3}$	$\Delta G^0$	$\Delta G_R^0$	$\Delta G_S^0$
273	$2.8 \pm 0.3$	$2.6 \pm 0.3$	$3.1 \pm 0.3$	$-13 \pm 1$	$-13 \pm 1$	$-13 \pm 1$
283	$12 \pm 1$	$10 \pm 1$	$13 \pm 1$	$-10 \pm 1$	$-11 \pm 1$	$-10 \pm 1$
293	$16 \pm 2$	$19 \pm 2$	$25 \pm 2$	$-10 \pm 1$	$-9 \pm 1$	$-9 \pm 1$

TAB. 4.5 – Evolution de  $K_M$  en mol $L^{-1}$  à 273, 283 et 293 K; Enthalpie libre associée  $\Delta G$  en kJmol $^{-1}$ 

de dissociation du complexe [28-Sub] est de  $\simeq 11 \pm 1 \text{ kJmol}^{-1}$ . Les études théoriques, mené par Noyori et coll., ont montré que l'énergie de cet équilibre en phase gaz est de -15 ou -34 kJmol<sup>-1</sup>. Les résultats que nous obtenons par notre étude cinétique sont en accord avec les ceux trouvés par le calcul. Nous pouvons donc supposer que le complexe catalyseur-substrat résulte de la formation d'une liaison hydrogène entre le groupement carbonyle C=O du substrat et un hydrogène du groupement amine NH<sub>2</sub> du catalyseur.

De plus, nous avons déterminé l'enthalpie et l'entropie ( $\Delta G^0 = \Delta H^0$  -  $T\Delta S^0 = RT \ln K_M$ ) de cet équilibre de dissociation en traçant l'évolution de ln ( $K_M$ ) en fonction de 1/T (Figure A.2, Annexe A). Nous trouvons une enthapie  $\Delta H^0 = -67 \pm 10 \text{ kJmol}^{-1}$ 

et une entropie  $\Delta S^0$  de -200  $\pm$  100 kJmol<sup>-1</sup>. Cette compensation enthalpie/entropie est une propriété fondamentale des interactions non-covalentes. La formation d'une liaison stabilise l'édifice ( $\Delta H^0 < 0$ ), mais réduit les degrés de liberté ( $\Delta S^0 < 0$ ).

# Évolution de la constante k2 avec la température

A partir de ces données cinétiques, à l'aide de la relation d'Arrhénius,  $\ln k_2 = \ln A - E_a/RT$ , nous avons calculé l'énergie d'activation de la réaction chimique et le facteur de fréquence A en traçant  $\ln k_2$  en fonction de 1/T (Voir Figure A.1, Annexe A). Les facteurs de fréquence sont respectivement de  $A_R = 10^{14}$  et  $A_S = 10^{15}$  s<sup>-1</sup> pour la formation des alcools R et S. Ces valeurs sont de l'ordre de grandeur des réactions monomoléculaires, ce qui confirme que la réaction a lieu au sein d'un complexe substrat-catalyseur. Les courbes d'Arrhénius tracées pour l'alcool (R) et (S) sont parallèles : l'énergie d'activation pour la formation du produit est la même pour les deux énantiomères aux incertitudes de mesures près. Nous trouvons une énergie de  $85 \pm 15$  kJmol<sup>-1</sup>. Les énergies d'activation calculées par Noyori et col. 40 sont selon la base utilisée de 20 et 66 kJmol<sup>-1</sup>. Notre valeur est en accord avec celle obtenue avec la seconde base. Nous pouvons donc envisager un état de transition péricyclique à 6 centres pour l'état cinétique déterminante ou le transfert d'hydrogène a lieu dans la sphère externe du catalyseur, ce dernier formant deux liaisons avec le substrat : Ru-H-C<sub>sub</sub> et N-H-0<sub>sub</sub> qui était déjà présente dans le complexe [catalyseur-substrat].

# 4.4 Origine de l'énantiosélectivité

Enfin, nous pensons que l'origine de l'énantiosélectivité a lieu dans le complexe catalyseursubstrat. L'ensemble des études menées sur le complexe  $\mathbf{10}$  nous incite à penser que le complexe  $\mathbf{28}$  existe quasiment sous la forme d'un seul diastéréoisomère dont la configuration au centre métallique est  $S_{Ru}$ , comme pour  $\mathbf{10}$ ,  $\mathbf{26}$  et  $\mathbf{27}$  (voir Paragraphe 4.2.2). Nous avons donc représenté les deux possibilités de reconnaissance chirale des faces prochirales de l'acétophénone sur la Figure 4.40.

La reconnaissance de la face re de l'acétophénone conduit à la formation du (S)-phényléthanol, et réciproquement, la reconnaissance de la face si à la formation du (R)-phényléthanol. Expérimentalement, le (S)-phényléthanol est majoritaire (ee=60%). C'est donc l'état de transition ReTS qui est énergétiquement favorisé. Or, cet état de transi-

Fig. 4.40 – Proposition de mécanisme

tion est celui où une interaction stabilisante CH- $\pi$  entre l'aryl du substrat et l'arène est possible. Cette interaction stabilisante, proposée par Noyori et coll.<sup>40</sup> pour expliquer la sélectivité de ses catalyseurs (voir Chapitre 3, Figure 3.4, page 71), est très probablement à l'origine de l'énantiosélectivité observée avec le catalyseur **10**.

Néanmoins, la prédiction de l'excès énantiomérique obtenu par réduction asymétrique à l'aide des complexes cycloruthénés n'est pas facile. En effet, nous voyons dans le cas de la réduction de l'acétophénone par 10 que les deux faces de la cétone sont reconnues par le catalyseur. L'écart énergétique entre le deux état de transition (reTS et siTS) est très faible  $\Delta E_a = 3.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  (ee = 60%) par rapport d'une part à l'énergie d'activation (85 kJ mol<sup>-1</sup>) et d'autre part à l'énergie de stabilisation d'une interaction CH- $\pi$  ( $\simeq$  5-7 kJ mol<sup>-1</sup>). De plus, nous avons vu que l'encombrement stérique du substrat (passage de l'acétophénone à l'isobutyrophénone, Chapitre 3, Tableau 3.10, page 92) joue un rôle important car au sein de la famille de catalyseurs que nous avons testé sur ces deux substrats, il est impossible de dégager une tendance.

Un catalyseur semble être spécifique d'un substrat : le catalyseur **21** de l'acétophénone, **19** de l'isobutyrophénone.

# 4.5 Conclusion

L'étude mécanistique de la réaction de transfert d'hydrogène, a permis de synthétiser et de caractériser deux complexes hydrures pontés, isomères, dont la structure est particulièrement originale. Bien que leur mécanisme de formation ne soit pas encore explicité, leur mécanisme d'isomérisation a fourni de nombreux indices sur le mécanisme de la réaction de réduction des cétones. Nous avons montré que la réaction de 26 avec EtOH est caractéristique de la formation d'un monohydrure de ruthénium, et que la liaison C-H de EtOH est la source d'hydrure.

D'après l'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre, nous pouvons postuler que le mécanisme de la réaction de transfert d'hydrogène, catalysée par les complexes cycloruthénés dérivés des benzylamines, est un mécanisme concerté de type sphère externe, analogue à celui proposé par Noyori et coll. Bien que les complexes 26 et 27 soient des intermédiaires stabilisés, 26 catalyse la réaction de transfert d'hydrogène sans base. La présence des espèces actives impliquées dans le cycle catalytique a également été détectée. Leur isolement n'a pas été possible, probablement à cause de leur réactivité trop élevée. Nous avons ensuite, via une étude cinétique de type Michaelis-Menten, montré que l'étape clef du transfert d'hydrogène est énergétiquement compatible avec un état de transition concerté à 6 centres. De plus, la réaction se déroule en deux temps : une réconnaissance du catalyseur par le substrat via une liaison hydrogène, puis le transfert d'hydrogène au sein de ce complexe catalyseur-substrat. Les énergies d'activation déterminées, par notre méthode, sont en adéquation avec les énergies prédites par les calculs théoriques. Néanmoins, les interactions régissant la reconnaissance des faces prochirales du substrat semblent très subtiles et nous laissent penser que toute prédiction de sélectivité risque d'être difficile.

# Références

- 1. Blaser, H. U.; Schmidt, E. Asymmetric Catalysis on Industrial Scale; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- 2. de Vries, J. G. Encyclopedia of Catalysis. In; Horvath, I., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 2003; Chapter 3, page 295.
- 3. Ager, D. J. Handbook of Chiral Chemicals; CRC: Boca Raton, 2005.
- 4. Ojima, I., Ed.; Catalylic Asymmetric Synthesis; VCH: Berlin, 1993.
- 5. Noyori, R. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 2008–2022.
- 6. Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 1539.
- 7. Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. Acc. Chem. Res. 1992, 25, 16-24.
- 8. Corey, E. J.; Helal, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986.
- 9. Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 629.
- 10. Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13529-13530.
- 11. Noyori, R.; Ohkuma, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 40.
- 12. Genet, J. Acc. Chem. Res. **2003**, 36, 908–918.
- 13. Noyori, R.; Hashiguchi, S. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97-102.
- 14. Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T. Tetrahedron: Asymmetry **2003**, 14, 2659-2681.
- 15. Palmer, M. J.; Wills, M. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2045–2061.
- 16. Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. Chem. Soc. Rev. **2006**, 35, 237–248.
- 17. de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. Synthesis **1994**, 1007–1017.
- 18. Meerwein, H.; Schmidt, R. Ann. Chem. 1925, 444, 221.

166 RÉFÉRENCES

- 19. Verley, A. Bull. Soc. Chim. Fr. 1925, 37, 537.
- 20. Pondorff, W. Angew. Chem. 1926, 39, 138.
- 21. Oppenauer, R. V. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1937, 56, 137.
- 22. Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. Coord. Chem. Rev. 2004, 248, 2201–2237.
- 23. Bäckvall, J.-E. J. Organomet. Chem. 2002, 652, 105–111.
- 24. Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. Chem. Eur. J. 2001, 7, 5052-5058.
- 25. Laxmi, Y. R. S.; Bäckvall, J.-E. Chem. Commun. 2000, 611-612.
- 26. Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–3.
- 27. Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285–288.
- 28. Everaere, K.; Mortreux, A.; Bulliard, M.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Nowo-grocki, G.; Carpentier, J.-F. Eur. J. Org. Chem. 2001, 2001, 275–291.
- 29. Everaere, K.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 67–77.
- 30. Petra, D. G. I.; Reek, J. N. H.; Handgraaf, J.-W.; Meijer, E. J.; Dierkes, P.; Kamer, P. C. J.; Brussee, J.; Schoemaker, H. E.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2818–2829.
- 31. Alonso, D.; Brandt, P.; Nordin, S.; Andersson, P. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 9580–9588.
- 32. Brandt, P.; Roth, P.; Andersson, P. J. Org. Chem. 2004, 69, 4885–4890.
- 33. Pelagatti, P.; Carcelli, M.; Calbiani, F.; Cassi, C.; Elviri, L.; Pelizzi, C.; Rizzotti, U.; Rogolino, D. *Organometallics* **2005**, *24*, 5836-5844.
- 34. Samec, J.; Ell, A.; Aberg, J.; Privalov, T.; Eriksson, L.; Backvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14293-14305.
- 35. Samec, J. S. M.; Ell, A. H.; Bäckvall, J.-E. Chem. Commun. **2004**, 2748–2749.
- 36. Johnson, J.; Backvall, J.-E. J. Org. Chem. 2003, 68, 7681-7684.
- 37. Casey, C.; Singer, S.; Powell, D.; Hayashi, R.; Kavana, M. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 1090-1100.
- 38. Casey, C. P.; Johnson, J. B. Can. J. Chem. 2005, 83, 1339–1346.
- 39. Casey, C. P.; Johnson, J. B.; Singer, S. W.; Cui, Q. J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 3100–3109.
- 40. Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 1466–1478.
- 41. Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. J. Org. Chem. 2001, 66, 7931–7944.
- 42. Casey, C.; Johnson, J. J. Org. Chem. **2003**, 68, 1998-2001.

RÉFÉRENCES 167

43. Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.-J.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 288–290.

- 44. Pelagatti, P.; Bacchi, A.; Calbiani, F.; Carcelli, M.; Elviri, L.; Pelizzi, C.; Rogolino, D. J. Organomet. Chem. 2005, 690, 4602–4610.
- 45. Zuccaccia, D.; Clot, E.; Macchioni, A. New J. Chem. 2005, 29, 430.
- 46. Baratta, W.; Chelucci, G.; Gladiali, S.; Siega, K.; Toniutti, K.; Zanette, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 6214–6219.
- 47. Baratta, W.; Bosco, M.; Chelucci, G.; DelZotto, A.; Siega, K.; Toniutti, M.; Zangrando, E.; Rigo, P. Organometallics 2006, 25, 4611–4620.
- 48. Cotton, F. A.; Wilkinson, G. Transition Metal compounds with bonds to hydrogen. In *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, 1988.
- 49. Bau, R.; Teller, R. G.; Kirtley, S.; Koetzle, Acc. Chem. Res. 1979, 12, 176-183.
- 50. Hart, D. W.; Bau, R.; Koetzle, T. F. Organometallics 1985, 4, 1590-1594.
- 51. Nataro, C.; Angelici, R. Inorg. Chem. 1998, 37, 2975–2983.
- 52. Cotton, F. A.; Wilkinson, G. Advanced Inorganic Chemistry; Wiley Interscience: New York, 5th ed.; 1988.
- 53. Albinati, A.; Chaloupka, S.; Demartin, F.; Koetzle, T. F.; Ruegger, H.; Venanzi, L. M.; Wolfed, M. K. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 169.
- 54. Yoshida, T.; Adachi, T.; Tanaka, T.; Goto, F. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 428, C12-C16.
- 55. Shanan-Atidi, H.; Bar-Eli, K. H. J. Phys. Chem. 1970, 74, 961.
- 56. Günther, H. La spectrocopie de R.M.N.; Masson: Paris, 1993.
- 57. Nelson, O. G. Organometallics 1983, 2, 1474–1475.
- 58. Nataro, C.; Thomas, L.; Angelici, R. Inorg. Chem. 1997, 36, 6000-6008.
- 59. Chen, X.; Liu, C.-C.; Plecnik, C. E.; Liu, S.; Du, B.; Meyers, E. A.; Shore, S. G. *Organometallics* **2004**, *23*, 2100–2106.
- 60. Yoshida, T.; Adachi, T.; Ueda, T.; Goto, F.; Baba, K.; Tanaka, T. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 473, 225.
- 61. Williams, D. H.; Stephens, E.; O'Brien, D. P.; Zhou, M. Angew. Chem., Int. Ed. **2004**, 43, 6596–6616.

168 RÉFÉRENCES

Chapitre 5

Conclusion Générale

L'objectif de ce travail de thèse était double : synthétiser et analyser une nouvelle famille de complexes demi-sandwich ruthénacycliques, et les tester en catalyse homogène asymétrique.

Nous avons tout d'abord démontré que la réaction de cycloruthénation, développée originellement au Laboratoire de Synthèses Métallo-Induites pour orthométaller les benzylamines tertiaires, est extensible à une large gamme d'amines benzyliques primaires (substituées ou non en position benzylique) et secondaires. Cette réaction monoétape est facile à mettre en œuvre et les ruthénacycles sont obtenus avec de bons rendements.

Au cours de ces synthèses, nous avons mis en évidence l'existence de mélanges de diastéréoisomères en solution. La structure tridimensionnelle de la majorité des isomères a été déterminée à l'aide de techniques de RMN. Ainsi cette étude a permis de montrer que, quelle que soit la configuration absolue du centre métallique, le ligand  $\eta^6$ -benzene est en position axiale par rapport à l'unité métallacyclique. Cette géométrie minimise les contraintes stériques au sein de ces complexes. Cette orientation, en opposition avec celle qui avait été trouvée pour les complexes dérivant des amines tertiaires, témoigne du moindre encombrement du groupe NH<sub>2</sub> par rapport au groupe NMe<sub>2</sub>. Conformément aux résultats antérieurs obtenus pour les complexes dérivés des amines tertiaires, les diastéréoisomères des ruthénacycles dérivés des amines primaires sont en équilibre dynamique en solution : la configuration absolue au métal est instable. Les atomes d'azote et de carbone du ligand bidentate ne se décoordinent pas au cours du processus d'épimérisation : le ligand labile est le ligand monodentate acétonitrile.

Ces complexes se sont, ensuite, révélés être d'excellents catalyseurs pour la réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène. Nous avons démontré que la présence de la liaison Ru-C est indispensable pour observer une activité catalytique et nous pensons que cette liaison est à l'origine de l'efficacité et de la robustesse de ces catalyseurs.

Le nombre de cycle par catalyseur de 10<sup>4</sup> et la fréquence de cycle de 10<sup>4</sup> h<sup>-1</sup>, obtenus pour la réduction de l'acétophénone, permettent d'envisager une application industrielle de ces composés<sup>a</sup>. De plus, l'excès énantiomérique mesuré pour la réduction de l'isobuty-rophénone (98%) prouve que ces complexes sont aussi sélectifs que les meilleurs complexes connus dans la littérature pour cette transformation. Les études que nous venons de pré-

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Blaser, H. U. Chem. Commun., 2003, 293-296

senter nous laisse penser qu'un catalyseur va être spécifique d'un substrat. Mais cette spécificité n'est pas un inconvénient majeur. En effet, à l'aide d'une expérience de criblage robotisée, il est possible de déterminer, parmi un grand nombre de ligands commercialement disponibles, celui qui conduira au catalyseur le plus sélectif pour la réduction d'un nouveau substrat. La simplicité de la réaction de cycloruthénation et la possibilité d'utiliser ces catalyseurs sans purification nous permettent d'envisager une application démocratisée en synthèse organique. De plus, un atout indéniable de ces catalyseurs est leur facilité de manipulation : ils sont stables à l'air à l'échelle de l'heure et stables sous atmosphère inerte à l'abri de la lumière à l'échelle de plusieurs années.

Enfin, nous avons montré que le mécanisme de réduction des cétones catalysée par ces ruthénacycles opère très vraisemblablement via un mécanisme bifonctionnel métal-ligand, analogue à celui décrit par Noyori et coll. En effet, les espèces actives impliquées dans le cycle catalytique ont été détectées. Malheureusement, elles n'ont pas pu être isolées et caractérisées entièrement. De plus, les énergies déterminées par l'étude cinétique de type Michaelis-Menten sont compatibles avec celles prédites par les études théoriques qui ont été menées sur les catalyseurs de Noyori. Cette étude mécanistique nous a permis de synthétiser deux complexes hydrures pontés non stabilisés par d'autres ligands pontants dont la structure est originale et rare dans la littérature.

Chapitre 6

Partie expérimentale

# Sommaire

Part	ie expérimentale du chapitre 2
6.1.1	Généralités
6.1.2	Cycloruthenation of primary benzylamines
6.1.3	Cyclometallation of secondary benzylamines
6.1.4	Cyclometallated complexes without benzene ligand 184
Part	ie expérimentale du chapitre 3
6.2.1	Typical procedure for the catalytic transfer hydrogenation in
	Schlenk tubes
6.2.2	Typical procedure for the High-Throughput catalytic transfer
	hydrogenation
6.2.3	Typical procedure for Michael addition
6.2.4	Typical procedure for aza-Michael reactions
6.2.5	Synthesis of complexe <b>25</b>
Part	ie expérimentale du chapitre 4
6.3.1	Isolement des intermédiaires du transfert d'hydrogène 188
6.3.2	Kinetics
$\mathbf{Crys}$	tallographic data
	Compound <b>27</b> and <b>31</b>
	6.1.1 6.1.2 6.1.3 6.1.4 Part 6.2.1 6.2.2 6.2.3 6.2.4 6.2.5 Part 6.3.1 6.3.2

# 6.1 Partie expérimentale du chapitre 2

#### 6.1.1 Généralités

Experiments were carried out under an argon atmosphere using a vacuum line. Diethyl ether, THF and pentane were distilled over sodium and benzophenone, dichloromethane and acetonitrile over calcium hydride, and methanol over magnesium under argon immediately before use. Column chromatography was carried out on Merck aluminium oxide 90 standardized. The following commercial reagents were used as received; Aldrich: (R)-(+)-1-phenylethylamine 98% (96% ee), (R)-(+)-1-(1-naphthyl)ethylamine (99+%),(+) $bis[(R)-(\alpha-methylbenzyl)]$ amine 99%, (-)-bis[(R)-(1-naphthyl)ethyl]amine hydrochloride 98%, 1,3-cyclohexadiene, benzylamine, sodium hydroxide; Lancaster: (R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine 99+% (99+% ee), (R)-(+)-1-phenylpropylamine 99+% (ee 99+%), potassium hexafluorophosphate; Alfa Aesar: (R)-(+)-1-(1-naphthyl)ethylamine, ChiPros; Avocado: dimethylphenylphosphine. The compounds listed hereafter were synthesized following reported procedures:  $[Ru(\eta^6-C_6H_6)Cl_2]_2$ , (2R,5R)-2, 5-diphenylpyrrolidine. The NMR spectra were obtained at room temperature (unless otherwise indicated) on Bruker spectrometers. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at 300.13 MHz (AC-300), 400.13 MHz (AM-400) or 500.13 MHz (ARX-500) and referenced to SiMe<sub>4</sub>. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectra (broadband decoupled) were recorded at 75.48 MHz (AC-300), 100.62 MHz (AM-400) or 125.76 MHz (ARX-500) and referenced to SiMe<sub>4</sub>. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectra (broadband decoupled) were recorded at 121.51 MHz (AC-300) or 202.46 MHz (ARX-500) and referenced to 85% aqueous H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. For variable-temperature spectra, the probe temperature was controlled ( $\pm$  1 K) by a B-VT 2000 unit calibrated with a methanol NMR tube. The NMR assignments were supported by COSY, NOESY or ROESY spectra or irradiations for <sup>1</sup>H NMR, and DEPT-135° and/or HSQC, HMQC, HMBC spectra for <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR. For the adopted numbering scheme, see Appendix C. Multiplicity: s = singulet, d = doublet, t = apparent triplet, m = multiplet, br = broad signal, q = quadruplet, sept = septuplet, app = apparent.

The <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY spectrum and the selective inversion-recovery experiments were recorded on the ARX-500 spectrometer. The selective inversion-recovery experiments were achieved using a 50 ms Gaussian pulse (5%-truncated waveform) and 20 s interpulse delay; the curves were fitted either as pairs or all four simultaneously according to Bloch's

equations modified for exchange,<sup>3</sup> with a home-written C program using Powell algorithn from Numerical Recipes package.<sup>4</sup> The  $\Delta G^{\neq}$  value was deduced from the equation  $\Delta G^{\neq} = RT(23.76 - \ln k/T)$ .<sup>5</sup>

ES-MS spectra and elemental analyses were carried out by the corresponding facilities at the Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, Strasbourg and at the Service Central d'Analyse du CNRS, Vernaison.

#### 6.1.2 Cycloruthenation of primary benzylamines

[(η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Ru(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)(NCCH<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>) (6). To a suspension of [Ru(η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.1 g, 0.2 mmol), NaOH (0.016 g, 0.4 mmol) and KPF<sub>6</sub> (0.147 g, 0.8 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5 mL) was added the amine 1 (0.021 g, 0.2 mmol) and the mixture was stirred at 20°C under argon during 72h. The resulting dark-yellow suspension was filtered over celite, concentrated in vacuo and filtered over standardized Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (12 × 3 cm) using CH<sub>3</sub>CN as eluent. A yellow fraction was collected and concentrated in vacuo. The yellow residue was then redissolved in a minimum of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a yellow solid precipitated (0.031 g, 33% yield) upon addition of *n*-pentane. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>PRu. 1/4 CH<sub>3</sub>CN: C, 38.66; H, 3.71; N, 6.54. Found: C, 38.16; H, 3.79; N, 6.86. ES MS: m/z (%) 327.0438 (41) [M]<sup>+</sup>, 286.0161 (100) [M - CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300 K): δ 7.81 (d, 1H, H6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz), 7.02-6.87 (m, 3H, H5 + H4 + H3), 5.57 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.99 (br, 1H, NH<sub>2</sub>), 3.92 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.60-3.80 (m, 2H, NH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75.46 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300 K): δ 166.0 (C1), 148.7 (C2), 139.9 (C6), 127.0 (C5), 124.2 (C4), 121.8 (C3), 87.4 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>).

[ $(\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Ru(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-(R)-CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>)(NCCH<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>) (7). The procedure was the same as for **6** : [Ru( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.04 g, 4.12 mmol), NaOH (0.33 g, 8 mmol), KPF<sub>6</sub> (2.98 g, 16.1 mmol), CH<sub>3</sub>CN (70mL) and the chiral amine **2** (0.51 g, 4.12 mmol) gave after 3 days **7** (1.5 g, 75% yield). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>PRu : C 39.59, H 3.95, N 5.77; found : C 39.10, H 3.96, N 5.76. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K) : major isomer (54%),  $\delta$  7.75 (dd, 1H, H6,  ${}^3J_{HH}$  = 7.3 Hz,  ${}^4J_{HH}$  = 1.3 Hz), 6.87-7.05 (m, 2H, H4 + H5), 6.82 (d, 1H, H3,  ${}^3J_{HH}$  = 7.4 Hz), 5.55 (s, 6H,  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 5.43 (br, 1H, NHa), 3.75 (dqd, 1H, CH,  ${}^3J_{HH}$  = 11.2 Hz,  ${}^3J_{HH}$  = 6.6 Hz,  ${}^3J_{HH}$  = 4.8 Hz), 3.08 (br, 1H, NHs), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CN), 1.44 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  ${}^3J_{HH}$  = 6.6 Hz); minor isomer (46%),  $\delta$  7.83 (d, 1H, H6,  ${}^3J_{HH}$  = 7.4 Hz), 6.87-7.00 (m, 3 H, H3 + H4 + H5), 5.60 (s, 6 H,  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.62 (br,

1H, NHs), 4.25 (br, 1H, NHa), 4.09 (qdd, 1H, CH,  ${}^{3}J_{HH} = 6.7$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 6.0$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 3.2$  Hz), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CN), 1.17 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J_{HH} = 6.7$  Hz);  ${}^{13}C\{{}^{1}H\}$  NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K): major isomer,  $\delta$  167.3 (C1), 150.1 (C2), 139.9 (C6), 127.4 (C5), 124.2 (C4), 122.9 (C3), 87.4 ( $\eta^{6}$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 63.4 (CHCH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>); minor isomer, 164.1 (C1), 153.3 (C2), 140.1 (C6), 127.0 (C5), 124.2 (C4), 122.2 (C3), 87.4 (h 6-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 60.1 (CHCH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>).

 $[(\eta^6-C_6H_6)Ru(C_6H_4-2-(R)-CH(CH_2CH_3)NH_2)(NCCH_3)](PF_6)$  (8). The procedure was the same as for  $\mathbf{6} : [Ru(\eta^6-C_6H_6)Cl_2]_2 \ (0.500 \ g, 1 \ mmol), NaOH \ (0.08 \ g, 2 \ mmol),$ KPF<sub>6</sub> (0.74 g, 4 mmol), CH<sub>3</sub>CN (15 mL) and the chiral amine **3** (0.135 g, 1 mmol) gave after 3 days 8 (180 mg, 36% yield). Anal. Calcd for  $C_{17}H_{21}F_6N_2PRu$ . 1/4  $CH_2Cl_2 : C$ , 39.80; H, 4.16; N, 5.38. Found: C, 39.72; H, 4.26; N, 5.79. <sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): major isomer (55%),  $\delta$  7.78 (dd, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 7.4$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.2$  Hz), 7.10-7.01 (m, 1H, H5), 6.99 (td, 1H, H4,  ${}^{3}J_{HH} = 7.4 \text{ Hz}, {}^{4}J_{HH} = 1.2 \text{ Hz}$ ), 6.94 (dd, 1H, H3,  ${}^{3}J_{HH} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  ${}^{4}J_{HH} = 1.6 \text{ Hz}$ ), 5.59 (s, 6H,  $C_{6}H_{6}$ ), 4.29 (br d, 1H, NHs,  ${}^{2}J_{HH} = 11$ Hz), 4.06 (br, 1H, NHa), 3.94 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CN), 1.53 (m, 1H,  $CH_2CH_3$ ), 1.47 (m, 1H,  $CH_2CH_3$ ), 1.04 (t, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz); minor isomer (45%)  $\delta$  7.73 (dd, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 7.3$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.4$  Hz), 7.10-7.01 (m, 2H, H4 + H5), 6.87 (d, 1H, H3,  ${}^{3}J_{HH} = 7.4 \text{ Hz}$ ), 5.58 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 5.21 (br, 1H, NHa), 3.74 (m, 1H,  $CH(CH_2CH_3)$ ), 2.86 (br t, 1H, NHs,  ${}^2J_{HH} = {}^3J_{HH} = 11$  Hz), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CN), 2.13  $(m, 1H, CH_2CH_3), 1.68 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.09 (t, 3H, CH_2CH_3, {}^3J_{HH} = 7.4 Hz). {}^{13}C\{{}^1H\}$ NMR (125.75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): major isomer,  $\delta$  163.2 (C1), 150.3 (C2), 139.1 (C6), 126.7 (C5), 124.1 (CH<sub>3</sub>CN), 123.7 (C4), 122.6 (C3), 86.7 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 65.7 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 30.0 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 10.1 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 4.0 (CH<sub>3</sub>CN); minor isomer,  $\delta$  165.8 (C1),  $149.0 \text{ (C2)}, 139.1 \text{ (C6)}, 127.0 \text{ (C5)}, 124.1 \text{ (CH}_3\text{CN)}, 123.9 \text{ (C4)}, 122.9 \text{ (C3)}, 86.7 \text{ (C}_6\text{H}_6),$  $68.1 \text{ (CH(CH_2CH_3))}, 28.1 \text{ (CH(CH_2CH_3))}, 8.8 \text{ (CH(CH_2CH_3))}, 4.0 \text{ (CH_3CN)}.$ 

[ $(\eta^6\text{-}\mathrm{C}_6\mathrm{H}_6)\mathrm{Ru}(\mathrm{C}_6\mathrm{H}_4\text{-}2\text{-}(R)\text{-}\mathrm{CH}(\mathrm{CH}_3)\mathrm{NH}_2)(\mathrm{P}(\mathrm{CH}_3)_2\mathrm{Ph})$ ](PF<sub>6</sub>) (9). A yellow solution of 7 (49 mg, 0.1 mmol) was stirred with P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph (0.059 mL, 0.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) for 15 h at room temperature. The resulting reaction mixture was dried in vacuo and washed with n-pentane (3 × 5 mL) to remove excess P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph. The yellow residue was then redissolved in a minimum of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and a yellow solid (45 mg, 78% yield) precipitated upon addition of n-pentane. Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>NP<sub>2</sub>Ru, 1/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 43.24; H, 4.52; N, 2.24. Found: C, 43.22; H, 4.61; N, 2.41. ES MS: m/z

(%) 438.0959 (100) [M - PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.  $^{31}$ P{ $^{1}$ H} NMR (121.49 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) : major isomer,  $\delta$  16.18 (s, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph), -143.13 (sept,  ${}^{1}J_{PF} = 710 \text{ Hz}$ ); minor isomer,  $\delta$  16.83 (s,  $P(CH_3)_2Ph$ , -143.13 (sept,  ${}^1J_{PF} = 710 \text{ Hz}$ ).  ${}^1H \text{ NMR} (300.13 \text{ MHz}, CD_2Cl_2, 300 \text{ K})$ : major isomer (57%),  $\delta$  7.45-7.20 (m, 4H, H6 + Hm + Hp), 7.05-6.84 (m, 4H, H4 + H5 + Ho), 6.72-6.58 (m, 1H, H3), 5.65 (d, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  ${}^{3}J_{HP} = 0.9$  Hz), 3.80 (br d, 1H, NHs,  $^2J_{HH} = 11~{\rm Hz}),\,3.42~({\rm dq},\,1{\rm H},\,{\rm CHCH_3},\,^3J_{HH} = 7~{\rm Hz},\,^3J_{HH} = 6.9~{\rm Hz}),\,3.07~({\rm br},\,1{\rm H},\,{\rm NHa}),\,$ 1.94 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 9.6$  Hz), 1.46 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 9.9$  Hz), 1.14 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$ ); minor isomer (43%),  $\delta$  7.45-7.20 (m, 4H, H6 + Hm + Hp), 7.05-6.84 (m, 2H, H4 + H5), 6.72-6.58 (m, 3H, H3 + Ho), 5.67 (d, 6H,  $C_6H_6$ ,  $^3J_{HP}$ = 0.9 Hz), 4.69 (br, 1H, NHa), 3.69 (ddq, 1H, CHCH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J_{HH} = 11 \text{ Hz}$ ,  ${}^{3}J_{HH} = 7 \text{ Hz}$ ,  $^{3}J_{HH} = 6 \text{ Hz}$ ), 2.05 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 9.3 \text{ Hz}$ ), 1.61 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP}$ = 10.2 Hz), 1.59 (br, 1H, NHs), 0.81 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J_{HH} = 6.3 \text{ Hz}$ ).  ${}^{13}\text{C}\{{}^{1}\text{H}\}$  NMR  $(75.46 \text{ MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2, 300 \text{ K})$ : major isomer,  $\delta$  158.6 (s, C1), 153.2 (s, C2), 140.9 (d, C6,  $^{3}J_{CP} = 4 \text{ Hz}$ ), 132.4 (d, Ci,  $^{1}J_{CP} = 40 \text{ Hz}$ ), 130.9 (s, Cp), 130.1 (d, Co,  $^{2}J_{CP} = 8 \text{ Hz}$ ), 129.3 (d, Cm,  ${}^{3}J_{CP} = 9$  Hz), 126.4 (s, C4), 123.9 (s, C5), 122.5 (s, C3), 90.3 (d, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  $^{2}J_{CP} = 3 \text{ Hz}$ ), 60.0 (s, CHCH<sub>3</sub>), 23.8 (s, CH<sub>3</sub>), 18.3 (d, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{1}J_{CP} = 32\text{Hz}$ ), 15.7  $(d, P(CH_3)_2Ph, {}^1J_{CP} = 35Hz)$ ; minor isomer,  $\delta$  160.7 (s, C1), 150.0 (s, C2), 140.5 (d, C6,  $^{3}J_{CP} = 5 \text{ Hz}$ ), 131.1 (d, Ci,  $^{1}J_{CP} = 40 \text{ Hz}$ ), 130.9 (s, Cp), 130.4 (d, Co,  $^{2}J_{CP} = 8 \text{ Hz}$ ), 129.3 (d, Cm,  ${}^{3}J_{CP} = 9$  Hz), 126.6 (s, C4), 123.9 (s, C5), 123.3 (s, C3), 90.2 (d, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  $^{2}J_{CP} = 3 \text{ Hz}$ ), 63.3 (s, CHCH<sub>3</sub>), 22.7 (s, CH<sub>3</sub>), 19.2 (d, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{1}J_{CP} = 32\text{Hz}$ ), 16.4  $(d, P(CH_3)_2Ph, {}^1J_{CP} = 35Hz).$ 

[(η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Ru(C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>-2-(*R*)-CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>)(NCCH<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>) (10). The procedure was the same as for **6** : [Ru(η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2.919 g, 5.8 mmol), NaOH (0.47 g, 11.6 mmol), KPF<sub>6</sub> (4.3 g, 23.3 mmol), CH<sub>3</sub>CN (87mL) and the chiral amine **4** (1.0 g, 5.8 mmol) gave after 3 days **10** (2.54 g, 82% yield). Anal. Calcd for C20H21F6N2PRu. 1/4 CH<sub>3</sub>CN : C 45.12, H 4.02, N 5.78; found : C 45.55, H 4.28, N 5.50. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121.49 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 273 K) : δ -143.30 (sept,  $^1J_{PF}$  = 690 Hz). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K) : major isomer (97%), δ 7.99 (d, 1H, H6,  $^3J_{HH}$  = 8.2 Hz), 7.79 (d, 1H, H10,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz), 7.61 (d, 1H, H7,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz), 7.54 (d, 1H, H5,  $^3J_{HH}$  = 8.2 Hz), 7.39 (ddd, 1H, H8,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.8 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.1 Hz), 7.30 (ddd, 1H, H9,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.8 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.1 Hz), 7.30 (ddd, 1H, CHCH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  = 6.9 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.7 Hz), 4.73 (br d, 1H, NHs,  $^2J_{HH}$  = 11 Hz), 4.12 (br, 1H, NHa), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CN), 1.26 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  = 6.7 Hz); minor isomer (3%), δ 8.22 (d, 1H,

H6,  ${}^{3}J_{HH} = 8.0$  Hz), 5.61 (s, 6H,  $\eta^{6}$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 1.39 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J_{HH} = 7.3$  Hz).  ${}^{13}$ C{ ${}^{1}$ H} NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 273K) : major isomer,  $\delta$  164.9 (C1) , 146.7 (C2), 139.2 (C6), 132.2 (C4), 129.1 (C5), 128.8 (C3), 126.4 (C8/C9), 126.0 (C8/C9), 124.0 (C7/C10), 123.8 (C7/C10), 118.2 (CH<sub>3</sub>CN), 87.3 ( $\eta^{6}$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 59.3 (CHCH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

 $[(\eta^6-C_6H_6)Ru(C_{10}H_6-2-(R)-CH(CH_3)NH_2)(P(CH_3)_2Ph)](PF_6)$  (11). The procedure was the same as for 9:10 (0.2 g, 0.37 mmol) and  $P(CH_3)_2Ph (0.2 \text{ mL}, 1.44 \text{ mmol})$ gave after 15 hours 11 (0.18 g, 76% yield). Anal. Calcd for  $C_{26}H_{29}F_6NP_2Ru$ , 1/4  $CH_2Cl_2$ : C, 48.23; H, 4.55; N, 2.14. Found: C, 48.28; H, 4.52; N, 2.43. ES MS: m/z (%) 488.1120 (100) [M - PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.  $^{31}$ P{ $^{1}$ H} NMR (121.49 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) : major isomer,  $\delta$  16.48 (s, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph), -143.10 (sept,  ${}^{1}J_{PF} = 710 \text{ Hz}$ ); minor isomer :  $\delta$  15.80 (s, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph),  $-143.10 \text{ (sept, } ^1J_{PF} = 710 \text{ Hz}). ^1H \text{ NMR } (300.13 \text{ MHz, } CD_2Cl_2, 300 \text{ K}) : \text{major isomer}$ (85%),  $\delta$  7.79 (d, 1H, H10,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5$  Hz), 7.57 (dd, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 9.0$  Hz,  ${}^{4}J_{HP} = 0.6$ Hz), 7.53 (d, 1H, H5,  ${}^{3}J_{HH} = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.39-7.22 (m, 4H, H7 + H8 + H9 + Hp), 7.09 (td, 2H, Hm,  ${}^{3}J_{HH} = 7.8$  Hz,  ${}^{4}J_{HP} = 2.1$  Hz), 6.72 (ddd, 2H, Ho,  ${}^{3}J_{HP} = 9.0$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 8.4$ Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.2 Hz$ ), 5.73 (d, 6H,  $C_{6}H_{6}$ ,  ${}^{3}J_{HP} = 0.9 Hz$ ), 4.27 (dq, 1H,  $CHCH_{3}$ ,  ${}^{3}J_{HH} =$ 7 Hz,  $^3J_{HH} = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $3.94 \text{ (br d, 1H, NHs, }^2J_{HH} = 12 \text{ Hz}$ ), 3.04 (br, 1H, NHa), 1.97 (d, 1H, NHa)3H,  $P(CH_3)_2Ph$ ,  $^2J_{HP} = 9.3$  Hz), 1.44 (d, 3H,  $P(CH_3)_2Ph$ ,  $^2J_{HP} = 9.9$  Hz), 1.26 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J_{HH} = 6.6 \text{ Hz}$ ); minor isomer (15%), selected data,  $\delta$  5.65 (d, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  ${}^{3}J_{HP}$ = 0.6 Hz), 4.56 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.04 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 9.3 \text{ Hz}$ ), 1.71 (d, 3H,  $P(CH_3)_2Ph$ ,  $^2J_{HP} = 9.9 Hz$ ), 0.90 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH} = 6.6 Hz$ ).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (75.46 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K): major isomer,  $\delta$  158.4 (s, C1), 146.5 (s, C2), 139.3 (d, C6,  ${}^3J_{CP}$ = 4 Hz), 131.8 (d, Ci,  ${}^{1}J_{CP} = 45 \text{ Hz}$ ), 131.4 (s, C4), 130.8 (s, Cp), 130.0 (d, Co,  ${}^{2}J_{CP}$ I = 8 Hz, 129.2 (d, Cm,  $^{3}J_{CP} = 9 \text{ Hz}$ ), 129.0 (s, C3), 128.8 (s, C10), 126.3 (s, C8), 125.7  $(s, C5), 123.8 (s, C9), 123.2 (s, C7), 90.4 (d, C_6H_6, {}^2J_{CP} = 3 Hz), 58.9 (s, CHCH_3), 22.0$ (s, CH<sub>3</sub>), 18.3 (d, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  ${}^{1}J_{CP} = 32$ Hz), 15.8 (d, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  ${}^{1}J_{CP} = 35$ Hz); minor isomer, selected data,  $\delta$  91.0 (d, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  ${}^2J_{CP} = 3$  Hz), 24.5 (s, CH<sub>3</sub>).

[ $(\eta^6\text{-}\mathrm{C}_6\mathrm{H}_6)\mathrm{Ru}(\mathrm{C}_{10}\mathrm{H}_{10}\text{-}7\text{-}(R)\text{-}\mathrm{NH}_2)(\mathrm{NCCH}_3)$ ](PF<sub>6</sub>) (12). The procedure was the same as for **6** : [Ru( $\eta^6\text{-}\mathrm{C}_6\mathrm{H}_6$ )Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.2 g, 0.4 mmol), NaOH (0.03 g, 0.8 mmol), KPF<sub>6</sub> (0.29 g, 1.6 mmol), CH<sub>3</sub>CN (6mL) and the chiral amine **5** (0.058 g, 0.4 mmol) gave after 3 days **12** (0.15 g, 70% yield). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>PN<sub>2</sub>Ru. 1/2 CH<sub>3</sub>CN : C, 42.90 ; H, 4.26 ; N, 6.58. Found : C, 42.85 ; H, 4.25 ; N, 6.55. <sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) : major isomer (83%),  $\delta$  7.50 (dd, 1H, H6,  $^3J_{HH}$  = 7.2 Hz,  $^4J_{HH}$  = 0.7 Hz), 7.01 (td, 1H,

H5,  ${}^{3}J_{HH} = 7.4$  Hz,  ${}^{5}J_{HH} = 0.7$  Hz), 6.78 (dd, 1H, H4,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.0$  Hz), 5.60 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 5.24 (br , 1H, NHa), 3.61 (m, 1H, H7), 2.67 (m, 1H, NHs), 2.80-2.60 (m, 2H, H10), 2.41 (m, 1H, H8), 2.24 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 1.97 (m, 1H, H9), 1.80-1.40 (m, 2H, H8 + H9); minor isomer (17%), δ 7.85 (dd, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 7.3$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 0.8$  Hz), 7.02 (td, 1H, H5,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5$  Hz,  ${}^{5}J_{HH} = 0.8$  Hz), 6.79 (dd, 1H, H4,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.0$  Hz), 5.58 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.67 (br, 1H, NHa), 4.02 (br t, 1H, NHs,  ${}^{2}J_{HH} = {}^{3}J_{HH} = 10$  Hz), 3.56 (m, 1H, H7), 2.80-2.60 (m, 2H, H10), 2.50-2.30 (m, 1H, H8), 2.30 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 2.10-1.90 (m, 1H, H9), 1.80-1.40 (m, 2H, H8 + H9).  ${}^{13}$ C{ $^{1}$ H} NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K): major isomer, δ 167.0 (C1), 145.5 (C2), 136.2 (C6), 135.2 (C3), 127.3 (C5), 124.3 (C4), 124.1 (CH<sub>3</sub>CN), 87.0 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 65.6 (C7), 33.0 (C8), 27.6 (C10), 22.6 (C9), 4.0 (CH<sub>3</sub>CN); minor isomer, δ 161.1 (C1), 146.0 (C2), 136.0 (C6), 135.0 (C3), 127.6 (C5), 124.6 (C4), 124.1 (CH<sub>3</sub>CN), 87.0 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 66.0 (C7), 32.6 (C8), 28.0 (C10), 22.6 (C9), 4.0 (CH<sub>3</sub>CN).

 $[(\eta^6-C_6H_6)Ru(C_{10}H_{10}-7-(R)-NH_2)(P(CH_3)_2Ph)](PF_6)$  (13). The procedure was the same as for  $9:12\ (0.05\ g,\ 0.1\ mmol)$  and  $P(CH_3)_2Ph\ (0.057\ mL,\ 0.4\ mmol)$  gave after 15 hours **13** (0.048 g, 80% yield). Anal. Calcd for  $C_{24}H_{29}F_6NP_2Ru : C, 47.37$ ; H, 4.80; N, 2.30. Found : C, 47.72; H, 4.80; N, 2.35. ES MS : m/z (%) 464.1116 (100) [M]<sup>+</sup>.  $^{31}P\{^{1}H\}$  NMR (121.49 MHz,  $CD_{2}Cl_{2}$ , 300 K): major isomer,  $\delta$  16.97 (s,  $P(CH_{3})_{2}Ph$ ), -143.16 (sept,  ${}^{1}J_{PF} = 710 \text{ Hz}$ ); minor isomer,  $\delta$  12.43 (s, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph), -143.10 (sept,  ${}^{1}J_{PF}$ = 710 Hz). <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K): major isomer (78%),  $\delta$  7.43-7.32 (m, 1H, Hp), 7.30-7.14 (m, 3H, H6 + Hm), 6.96 (t, 1H, H5,  ${}^3J_{HH} = 7.5$  Hz), 6.72 (d, 1H, H4,  $^{3}J_{HH} = 7.5 \text{ Hz}$ ), 6.55 (ddd, 2H, Ho,  $^{3}J_{HP} = ^{3}J_{HH} = 9.0 \text{ Hz}$ ,  $^{4}J_{HH} = 0.6 \text{ Hz}$ ), 5.68 (d, 6H,  $C_6H_6$ ,  $^3J_{HP} = 0.6$  Hz), 4.59 (br, 1H, NH), 3.45 (m, 1H, H7), 2.50 (m, 1H, H10), 2.30 (m, 1H, H10), 2.06 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  ${}^{2}J_{HP} = 9.3$  Hz), 1.90 (m, 1H, H8), 1.70 (m, 1H, H9), 1.61 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^2J_{HH}=9.9$  Hz), 1.58-1.38 (m, 2H, NH + H9), 0.10 (m, 1H, H8); minor isomer (22%), selected data,  $\delta$  7.43-7.32 (m, 4H, H6 + Hm + Hp), 7.30-7.14 (m, 2H, Ho), 6.95 (t, 1H, H5,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5 \text{ Hz}$ ), 6.72 (d, 1H, H4,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5 \text{ Hz}$ ), 5.58 (6H,  $C_6H_6$ ,  $^3J_{HP}=0.6$  Hz), 3.88 (br, 1H, NH), 3.56 (br, 1H, NH), 1.84 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 9.3 \text{ Hz}$ ), 1.51 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 9.6 \text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C}\{^{1}\text{H}\}$  NMR (75.46 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K): major isomer,  $\delta$  161.7 (s, C1), 145.0 (s, C2), 137.9 (d, C6,  ${}^3J_{CP}=5$ Hz), 135.9 (s, C3), 130.9 (d, Ci,  ${}^{1}J_{CP} = 35 \text{ Hz}$ ), 130.8 (s, Cp), 130.5 (d, Co,  ${}^{2}J_{CP} = 11$ Hz), 129.2 (d, Cm,  ${}^{3}J_{CP} = 9$  Hz), 126.8 (s, C5), 123.9 (s, C4), 89.9 (s, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 65.6 (s, C7), 33.2 (s, C8), 27.9 (s, C10), 22.7 (s, C9), 19.3 (d,  $P(CH_3)_2Ph$ ,  $^1J_{CP} = 31 Hz$ ), 16.3 (d, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  ${}^{1}J_{CP} = 36 \text{ Hz}$ ); minor isomer, selected data,  $\delta$  91.1 (s, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 59.8 (C7).

[( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Ru((R)-1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>-1-CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>)Cl<sub>2</sub>] (14). A suspension of [( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)-RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (200 mg, 0.4 mmol), (R)-1-naphthyl-1-ethylamine (137 mg, 0.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) was stirred at room temperature for 1h. After concentration to ca. 10 mL in vacuo, an orange solid precipitated upon addition of pentane. The product was collected on a frit and washed with pentane (235 mg, 70% yield). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NRu. 1/3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : C, 48.97; H, 4.41; N, 3.12. Found : C, 49.01; H, 4.42; N, 2.86. ES MS : m/z (%) 386.0246 (100) [M - Cl]<sup>+</sup>, 350.0467 (30) [M - H - 2Cl]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500.13 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298K) : δ 8.17 (d, 1H, H7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz), 7.98 (dt, 1H, H10, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.5 Hz), 7.94 (d, 1H, H5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz), 7.70-7.67 (m, 2H, H8 + H1), 7.63 (dd, 1H, H6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz), 7.60 (ddd, 1H, H9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz), 5.35 (m, 1H, CH), 5.16 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 3.79 (br, 1H, NH), 3.31 (br, 1H, NH), 1.70 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.77 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298K) : δ 139.1 (C2), 134.3 (C4), 130.5 (C3), 129.6 (C10), 129.0 (C5), 127.5 (C8), 126.6 (C9), 125.9 (C6), 122.9 (C1), 122.6 (C7), 82.7 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 52.9 (CHCH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>).

[ $(\eta^6\text{-}C_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{PhCH}_2\text{NH}_2)\text{Cl}_2$ ] (15). The procedure was the same as for 14: [ $\text{Ru}(\eta^6\text{-}C_6\text{H}_6)\text{Cl}_2$ ]<sub>2</sub> (0.05 g, 0.1 mmol and the benzylamine 1 (0.021 g, 0.2 mmol) gave after 1 hour 16 (0.05 g, 71% yield). ES HRMS: m/z calcd. for  $\text{C}_{13}$  <sup>35</sup>ClH<sub>15</sub>N<sup>102</sup>Ru 321.9936; found 321.9925. <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300K):  $\delta$  7.45-7.31 (m, 5H, H1 + H3 + H4 + H5 + H6), 5.60 (s, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ), 4.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.25 (br, 2H, NH<sub>2</sub>).

## 6.1.3 Cyclometallation of secondary benzylamines

[ $(\eta^6\text{-}C_6H_6)$ Ru( $C_6H_4\text{-}2\text{-}(R)\text{-}CH(CH_3)$ NH- $(R)\text{-}CH(CH_3)\text{-}C_6H_5$ )(NCCH<sub>3</sub>)](PF<sub>6</sub>) (19). To a suspension of [Ru( $\eta^6\text{-}C_6H_6$ )Cl2]2 (2.18 g, 4.36 mmol), NaOH (0.35 g, 8.75 mmol) and KPF<sub>6</sub> (3.2 g, 17.39 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (65 mL) was added the amine 16 (0.98 g, 4.36 mmol) and the mixture was stirred at 20°C under argon during 72h. The resulting dark-yellow suspension was filtered over celite, concentrated in vacuo and filtered over standardized Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (12 × 3 cm) using CH<sub>3</sub>CN as eluent. A yellow fraction was collected, concentrated in vacuo to ca. 5 mL and stirred with 20 mL of hexane during 2 hours, in order to extract the residual free amine. The acetonitrile layer was concentrated in vacuo and the yellow residue was then redissolved in a minimum of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a yellow solid precipitated (1.79 g, 65 % yield) upon addition of n-pentane. Anal. Calcd for

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>PRu, 2/3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C 45.85, H 4.42, N 4.34; found: C 45.55, H 4.48, N 4.13. 
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298K): **19a** (69%), δ 7.70 (dd, 1H, H6,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz,  $^4J_{HH} = 0.9$  Hz), 7.54-7.34 (m, 5H, Har), 7.01 (td, 1H, H5,  $^3J_{HH} = 7.3$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.6$  Hz), 6.86 (td, 1H, H4,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.2$  Hz), 6.67 (dd, 1H, H3,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.3$  Hz), 5.74 (s, 6 H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 5.07 (br d, 1H, NH,  $^3J_{HH} = 11$  Hz), 3.62 (q, 1H, H7,  $^3J_{HH} = 6.8$  Hz), 3.43 (dq, 1H, H9,  $^3J_{HH} = 11.8$  Hz,  $^3J_{HH} = 6.6$  Hz), 1.80 (d, 3H, H10,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz), 0.92 (d, 3H, H8,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz); **19b** (29%), δ 7.62 (dd, 1H, H6,  $^3J_{HH} = 7.3$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.3$  Hz), 7.54-7.34 (m, 5H, Har), 7.07 (dd, 1H, H3,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.8$  Hz), 6.92-7.02 (m, 2H, H4 + H5), 5.27 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.47 (br, 1H, NH), 4.42 (qd, 1H, H7,  $^3J_{HH} = 6.5$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.7$  Hz), 4.37 (dq, 1H, H9,  $^3J_{HH} = 11.9$  Hz,  $^3J_{HH} = 6.4$  Hz), 1.51 (d, 3H, H10,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz), 1.23 (d, 3H, H8,  $^3J_{HH} = 6.3$  Hz) ppm.  $^{13}$ C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 273K): **19a**, δ 164.7 (C1), 152.4 (C2), 143.0 (C11), 139.8 (C6), 129.7 (2C, CHar), 128.7 (2C, CHar), 127.6 (CHar), 127.0 (C5), 124.1 (C4), 122.1 (C3), 87.7 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 66.1 (C7), 62.7 (C9), 25.5 (C10), 23.8 (C8); **19b**, selected data, δ 87.4 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).

 $[(\eta^6-C_6H_6)Ru(C_{10}H_6-2-(R)-CH(CH_3)NH-(R)-CH(CH_3)-C_{10}H_7)(NCCH_3)]$  (PF<sub>6</sub>) (20). The commercial amine hydrochloride (200 mg, 0.55 mmol) was dissolved in water with NaOH, and extracted with Et<sub>2</sub>O prior to use. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the organic layer was evaporated to afford the pure amine 17. The procedure was then the same as for  $\mathbf{19} : [\text{Ru}(\eta^6 - \text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$  (274 mg, 0.55 mmol), NaOH (44 mg, 1.1 mmol), KPF<sub>6</sub> (405 mg, 2.2 mmol), CH<sub>3</sub>CN (10 mL) and the chiral amine 17 gave after 21 days 20 (90 mg, 23 % yield). Anal. Calcd for  $C_{32}H_{31}F_6N_2PRu$ ,  $2/3~CH_2Cl_2:C~52.58$ , H~4.37, N~3.75; found: C 52.72, H 4.46, N 4.04. ES MS : m/z (%) 504.0488 (100) [M -  $CH_3CN$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500) MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298K) : **20a** (46%),  $\delta$  8.05 (br, 1H, H16), 7.98 (d, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.98-7.94 (m, 2H, H18 + H21), 7.78-7.73 (m, 2H, H10 + H17), 7.60-7.55 (m, 1H, H5),  $7.46-7.40 \text{ (m, 2H, H22 + H24)}, 7.16 \text{ (ddd, 1H, H9, }^{3}J_{HH} = 8.0 \text{ Hz}, ^{3}J_{HH} = 6.5 \text{ Hz}, ^{4}J_{HH}$ = 1.0 Hz), 7.12-7.07 (br, 1H, H23), 6.94 (br t, 1H, H8,  ${}^{3}J_{HH} = 8$  Hz), 6.57 (br d, 1H, H7,  $^{3}J_{HH} = 8 \text{ Hz}$ ), 5.86 (s, 6H,  $\eta^{6}$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 5.39 (br d, 1H, NH,  $^{3}J_{HH} = 11 \text{ Hz}$ ), 4.46 (br dq, 1H, H13,  ${}^{3}J_{HH} = 11$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 7$  Hz), 4.32 (q, 1H, H11,  ${}^{3}J_{HH} = 6.7$  Hz), 1.98 (d, 3H,  $\mathrm{H}14,\,{}^{3}J_{HH}=6.5\;\mathrm{Hz}),\,1.03\;\mathrm{(d,\,3H,\,H12,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,1H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\mathbf{20b}\;\mathrm{(40\%)},\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{(d,\,2H,\,H24,\,}^{3}J_{HH}=7.0\;\mathrm{Hz})\,;\,\delta\;8.44\;\mathrm{$  $^{3}J_{HH} = 8.5 \text{ Hz}$ ), 8.09 (d, 1H, H21,  $^{3}J_{HH} = 8.5 \text{ Hz}$ ), 8.02 (m, 1H, H18), 7.88-7.84 (m, 2H, H7 + H10), 7.84 (d, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.78-7.73 (m, 1H, H23), 7.70-7.65 (m, 2H,  $\mathrm{H}17 + \mathrm{H}22$ ), 7.60-7.55 (m, 2H, H5 + H16), 7.49 (ddd, 1H, H8,  $^{3}J_{HH} = 8.5 \mathrm{~Hz}, \, ^{3}J_{HH} =$ 

6.5 Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 1.0$  Hz), 7.37 (ddd, 1H, H9,  ${}^{3}J_{HH} = 8.5$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 7.0$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 1.0$  Hz), 5.31 (dq, 1H, H13,  ${}^{3}J_{HH} = 11.8$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz), 5.30 (qd, 1H, H11,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 3.6$  Hz), 5.03 (s, 6H,  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.89 (br d, 1H, NH,  ${}^{3}J_{HH} = 11$  Hz), 1.76 (d, 3H, H14,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz), 1.53 (d, 3H, H12,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz); **20c** (10%) selected data:  $\delta$  5.91 (s, 6H,  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 5.67 (q, 1H, H13,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz), 5.24 (q, 1H, H11,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz), 1.22 (d, 3H, H12,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz).  ${}^{13}$ C{ $^{1}$ H} NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K): **20a**,  $\delta$  164.9 (C1), 145.6 (C2), 139.3 (C15), 138.9 (C6), 132.4 (C4), 130.8 (C20), 129.9 (C18), 129.4 (C21), 129.2 (C3), 129.0 (C10), 127.4 (C23), 126.9 (C24), 126.6 (C5), 126.5 (C17), 126.4 (C19), 126.1 (C8), 124.2 (C16), 124.1 (C9), 123.1 (C7), 122.7 (C22), 88.3 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 64.6 (C11), 56.4 (C13), 25.5 (C14), 22.3 (C12); **20b**,  $\delta$  163.8 (C1), 145.6 (C2), 141.4 (C15), 139.0 (C6), 134.7 (C20), 132.5 (C2), 130.2 (C21), 129.4 (C10), 129.2 (C18), 128.9 (C3), 128.1 (C23), 127.1 (C19), 126.8 (C8), 126.5 (C5), 126.2 (C22), 126.1 (C17), 125.1 (C16), 124.4 (C9), 124.0 (C7), 123.0 (C24), 87.4 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 62.9 (C11), 57.9 (C13), 22.2 (C14), 17.8 (C12); **20c**, selected data,  $\delta$  162.5 (C1), 143.6 (C2), 89.6 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 73.4 (C11), 73.2 (C13), 23.2 (C12), 22.6 (C14).

 $[(\eta^6-C_6H_6)Ru(\kappa^2-C,N-(2R,5R)-2,5-diphenylpyrrolidine)(NCCH_3)]$  (PF<sub>6</sub>) (21). The followed procedure was the same as for  $\mathbf{19} : [Ru(\eta^6-C_6H_6)Cl_2]_2$  (100 mg, 0.2 mmol), NaOH (16 mg, 0.4 mmol), KPF<sub>6</sub> (150 mg, 0.8 mmol), CH<sub>3</sub>CN (4 mL) and the chiral amine 18 (45 mg, 0.2 mmol) gave after 3 days 21 (100 mg, 85% yield). Anal. Calcd for  $C_{24}H_{25}F_6N_2PRu$ , 1/3  $CH_3CN$  : C 49.28, H 4.36, N 5.44; found : C 48.90, H 4.71, N 5.61. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300 K) : **21a** (76%),  $\delta$  7.73 (dd, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 7.1$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.50-7.56 (m, 5H, Har), 7.01 (m, 1H, H4), 6.99 (td, 1H, H5,  $^3J_{HH} =$ 7.0 Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.5$  Hz), 6.90 (d, 1H, H3,  ${}^{3}J_{HH} = 6.5$  Hz), 6.17 (br, 1H, NH), 5.32 (s, 6H,  $C_6H_6$ ), 4.62 (app q, 1H, H7,  $^3J_{HH} = 7.8$  Hz), 3.84 (td, 1H, H10,  $^3J_{HH} = 11.0$  Hz,  $^{3}J_{HH} = 5.5 \text{ Hz}$ , 2.57 (m, 1H, H8), 2.22 (m, 1H, H9), 2.01 (m, 1H, H9), 1.85 (m, 1H, H8); **21b**, selected data (12%),  $\delta$  7.92 (d, 1H, H6,  ${}^3J_{HH} = 7.5$  Hz), 5.34 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); **21c**, selected data (7%), d 7.97 (d, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 7.0 \text{ Hz}$ ), 5.51 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); **21d**, selected data (5%)  $\delta$  8.13 (d, 1H, H6,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5 \text{ Hz}$ ), 5.19 (s, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).  ${}^{13}\text{C}\{{}^{1}\text{H}\}$  NMR (125) MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K) : **21a**,  $\delta$  163.7 (C1), 152.7 (C2), 139.9 (C6), 139.6 (C11), 129.8 (2C, CHar), 129.2 (CHar), 128.2 (2C, CHar), 127.1 (C4), 124.7 (C5), 123.0 (C3), 87.9 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 73.1 (C7), 69.1 (C10), 37.5 (C9), 33.6 (C8).

 $[(\eta^6-C_6H_6)Ru(C_6H_4-2-(R)-CH(CH_3)NH-(R)-CH(CH_3)-C_6H_5)(P(CH_3)_2Ph)]$  $(\mathbf{PF}_6)$  (22). A yellow solution of 19 (100 mg, 0.17 mmol) was stirred with  $P(CH_3)_2Ph$ (97 mL, 0.68 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) for 18 h at room temperature. The resulting reaction mixture was dried in vacuo and washed with n-pentane  $(3 \times 5 \text{ mL})$  to remove excess  $P(CH_3)_2Ph$ . The yellow residue was then redissolved in a minimum of  $CH_2Cl_2$  (1 mL) and a yellow solid (90 mg, 76 % yield) precipitated upon addition of n-pentane. Anal. Calcd for  $C_{30}H_{35}F_6NP_2Ru$ , 3/4  $CH_2Cl_2$ : C, 49.22; H, 4.90; N, 1.87. Found: C, 49.28; H, 4.90; N, 1.82.  ${}^{31}P\{{}^{1}H\}$  NMR (121 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K) : **22a**,  $\delta$  5.53 (s,  $P(CH_3)_2Ph$ ), -148.80 (septuplet,  ${}^{1}J_{PF} = 709 \text{ Hz}$ ); **22b**,  $\delta$  9.74 (s, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph), -148.80 (sept,  ${}^{1}J_{PF} = 709 \text{ Hz}$ ). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) : **22a** (76%),  $\delta$  7.45 (dd, 1H, Hp,  ${}^{3}J_{HH} = 7.5$  Hz,  $^4J_{HH}\,=\,1.5$  Hz), 7.40 (dt, 1H, H6,  $^3J_{HH}\,=\,6.3$  Hz,  $^4J_{HH}\,=\,^4J_{HP}\,=\,1.5$  Hz), 7.36-7.26 (m, 5H, Hm + H13 + H14), 7.06-6.94 (m, 4H, H4 + H5 + H12), 6.81-6.76 (m, 2H, Ho), $6.58 \; (\mathrm{m}, \, 1\mathrm{H}, \, \mathrm{H3}), \, 5.82 \; (\mathrm{d}, \, 6\mathrm{H}, \, \mathrm{C}_{6}\mathrm{H}_{6}, \, ^{3}J_{HP} = 0.9 \; \mathrm{Hz}), \, 4.44 \; (\mathrm{br} \; \mathrm{d}, \, 1\mathrm{H}, \, \mathrm{NH}, \, ^{3}J_{HH} = 11 \; \mathrm{Hz}),$  $3.37 \ (\mathrm{qd}, \ 1\mathrm{H}, \ \mathrm{H7}, \ ^3J_{HH} \ = \ 6.6 \ \mathrm{Hz}, \ ^3J_{HH} \ = \ 3.3 \ \mathrm{Hz}), \ 2.81 \ (\mathrm{dq}, \ 1\mathrm{H}, \ \mathrm{H9}, \ ^3J_{HH} \ = \ 11.5 \ \mathrm{Hz}, \ \mathrm{HH})$  $^{3}J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$ ), 2.04 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 8.7 \text{ Hz}$ ), 1.46 (d, 3H, H10,  $^{3}J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$ ) Hz), 1.42 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  ${}^{2}J_{HP} = 9.6$  Hz), 0.79 (d, 3H, H8,  ${}^{3}J_{HH} = 6.6$  Hz); **22b**, selected data (24%),  $\delta$  5.50 (d, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  ${}^3J_{HP} = 0.9$  Hz), 3.99 (qd, 1H, H7,  ${}^3J_{HH} = 6.4$ NH,  ${}^{3}J_{HH} = 11 \text{ Hz}$ ), 1.74 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  ${}^{2}J_{HP} = 9.0 \text{ Hz}$ ), 1.51 (d, 3H, P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph,  $^{2}J_{HP} = 9.9 \text{ Hz}$ ), 1.29 (d, 3H, H8,  $^{3}J_{HH} = 6.6 \text{ Hz}$ ), 1.18 (d, 3H, H10,  $^{3}J_{HH} = 6.6 \text{ Hz}$ ); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) : **22a**,  $\delta$  154.5 (s, C1), 140.4 (d, C2, <sup>3</sup> $J_{CP} = 5$ Hz), 140.2 (s, C11), 135.8 (d, Ci,  ${}^{1}J_{CP} = 40 \text{ Hz}$ ), 130.8 (d, Cp,  ${}^{4}J_{CP} = 2 \text{ Hz}$ ), 130.5 (d,  $Co, {}^{2}J_{CP} = 8 \text{ Hz}), 129.2 \text{ (s, 3C, C13 + C14)}, 129.0 \text{ (d, Cm, } {}^{3}J_{CP} = 9 \text{ Hz}), 128.9 \text{ (s, C6)},$ 127.9 (s, 2C, C12), 126.4 (s, C4 or C5), 124.2 (s, C5 or C4), 123.4 (s, C3), 91.3 (d, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  $^{2}J_{CP} = 3 \text{ Hz}$ ), 66.1 (s, C7), 64.8 (d, C9,  $^{3}J_{CP} = 6 \text{ Hz}$ ), 25.5 (s, C10), 25.0 (s, C8), 19.0  $(d, P(CH_3)_2Ph, {}^1J_{CP} = 31 Hz), 17.6 (d, P(CH_3)_2Ph, {}^1J_{CP} = 37 Hz);$  **22b**, selected data,  $\delta$  90.5 (d, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>,  ${}^2J_{CP} = 3$  Hz).

## 6.1.4 Cyclometallated complexes without benzene ligand

 $[\mathbf{Ru}(\mathbf{C}_{10}\mathbf{H}_6-\mathbf{2}-(\mathbf{R})-\mathbf{CH}(\mathbf{CH}_3)\mathbf{NH}_2)(\mathbf{NCCH}_3)_4](\mathbf{PF}_6)$  (23) : A solution of 10 (17 mg,  $3.10^{-5}$  mol) in CD<sub>3</sub>CN (1.5 mL) was stirred at 45°C under irradiation (with a halogen desk lamp) for 3 days. The course of the reaction was followed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K) :  $\delta$  7.94 (d, 1H,  ${}^{3}J_{HH} = 8.2$  Hz), 7.72 (d, 1H,  ${}^{3}J_{HH} = 7.0$  Hz), 7.58 (d, 1H,  ${}^{3}J_{HH} = 8.5$  Hz), 7.38 (d, 1H,  ${}^{3}J_{HH} = 8.5$  Hz), 7.31 (ddd, 1H,  ${}^{3}J_{HH} = 8.5$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 6.8$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.4$  Hz), 7.16 (ddd, 1H,  ${}^{3}J_{HH} = 8.1$  Hz,  ${}^{3}J_{HH} = 6.7$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.1$  Hz), 5.02 (q, 1H,  ${}^{3}J_{HH} = 6.8$  Hz), 3.89 (br, 1H, NH), 3.03 (br, 1H, NH), 1.44 (d, 3H,  ${}^{3}J_{HH} = 6.8$  Hz).

 $[Ru(C_{10}H_{6}-2-(R)-CH(CH_{3})NH_{2})(2,2'-bipyridine)(NCCH_{3})_{2}](PF_{6})$  (24) : To a yellow solution of 7 (100 mg, 0.20 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added 2,2'-bipyridine (32 mg, 0.20 mmol) and the solution was stirred at 45°C for 24 hours. The resulting deep purple solution was evaporated to dryness in vaccuo and the residue purified by column chromatography over Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> using a mixture of dichloromethane: MeOH (95:5) as an eluent. The purple band was collected and concentrated to c.a. 3 mL. A deep purple solid (54.1 mg, 45\% yield) precipitated upon addition of n-pentane. ES HRMS: m/z calcd. for  $C_{22}H_{24}^{15}N_5^{102}Ru\ 460.1075$ ; found 460.1062. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K) : major isomer (65%),  $\delta$  9.22 (ddd, 1H, H7,  ${}^3J_{HH} = 5.2$  Hz,  ${}^4J_{HH} = 1.6$  Hz,  ${}^5J_{HH} = 0.8$  Hz), 8.39  $(dt, 1H, H10, {}^{3}J_{HH} = 8.0 Hz, {}^{4}J_{HH} = {}^{5}J_{HH} = 1.2 Hz), 8.26 (d, 1H, H13, {}^{3}J_{HH} = 8.0 Hz),$ 8.17 (ddd, 1H, H16,  ${}^{3}J_{HH} = 6.0 \text{ Hz}$ ,  ${}^{4}J_{HH} = 1.6 \text{ Hz}$ ,  ${}^{5}J_{HH} = 0.8 \text{ Hz}$ ), 8.02 (ddd, 1H, H9,  $^{3}J_{HH} = 8.4 \text{ Hz}, \, ^{3}J_{HH} = 7.6 \text{Hz}, \, ^{4}J_{HH} = 1.6 \text{ Hz}), \, 7.85 \text{ (dd, 1H, H6, $^{3}J_{HH} = 6.8 \text{ Hz}, $^{4}J_{HH}$)}$ I=0.8 Hz, 7.76 (ddd, 1H, H14,  $^3J_{HH}=8.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{HH}=7.2 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{HH}=1.6 \text{ Hz}$ ), 7.65  $(ddd, 1H, H8, {}^{3}J_{HH} = 7.6 \text{ Hz}, {}^{3}J_{HH} = 5.2 \text{ Hz}, {}^{4}J_{HH} = 1.6 \text{ Hz}), 7.11 (ddd, 1H, H15, {}^{3}J_{HH})$  $I = 5.6 \text{ Hz}, {}^{3}J_{HH} = 5.6 \text{ Hz}, {}^{4}J_{HH} = 1.6 \text{ Hz}, 7.03 \text{ (m, 1H, H5)}, 6.88-6.84 \text{ (m, 2H, H3+H4)},$ 3.44 (m, 1H, CH), 2.80 (br, 1H, NH), 2.56 (br, 1H, NH), 2.41 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 1.30 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  ${}^3J_{HH} = 6.8 \text{ Hz}$ ); minor isomer (35%),  $\delta$  9.29 (ddd, 1H, H7,  ${}^{3}J_{HH} = 5.2$  Hz,  ${}^{4}J_{HH} = 1.6$  Hz,  ${}^{5}J_{HH} = 0.8$  Hz), 8.52 (ddd, 1H, H16,  ${}^{3}J_{HH} = 5.6$ Hz,  ${}^4J_{HH} = 1.6$  Hz,  ${}^5J_{HH} = 0.8$  Hz), 8.35 (dt, 1H, H10,  ${}^3J_{HH} = 8.0$  Hz,  ${}^4J_{HH} = {}^5J_{HH}$  $I=1.2~{
m Hz}$ ), 8.24 (m, 1H, H13), 8.01 (ddd, 1H, H9,  $^3J_{HH}=8.4~{
m Hz}, ~^3J_{HH}=7.6~{
m Hz}, ~^4J_{HH}=1.2~{
m Hz}$ = 1.6 Hz), 7.88 (dd, 1H, H6,  $^3J_{HH} = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{HH} = 1.2 \text{ Hz}$ ), 7.76 (m, 1H, H14), 7.69 (m, 1H, H8), 7.18 (ddd, 1H, H15,  ${}^3J_{HH} = 6.0 \text{ Hz}$ ,  ${}^3J_{HH} = 6.0 \text{ Hz}$ ,  ${}^4J_{HH} = 1.6 \text{ Hz}$ ), 7.07 (m, 1H, H5), 6.90-6.84 (m, 2H, H3+H4), 4.03 (m, 1H, CH), 3.31 (br, 1H, NH), 2.42 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 2.04 (br, 1H, NH), 1.19 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J_{HH} = 6.8$ Hz).  $^{13}$ C $\{^{1}$ H $\}$  NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300K): major isomer,  $\delta$  181.1 (C1), 159.8 (C12), 155.9 (C11), 154.4 (C16), 153.5 (C2), 151.5 (C7), 137.9 (C6), 136.4 (C9), 135.4 (C14), 126.8 (NCCH<sub>3</sub>), 126.7 (C8), 125.7 (C15), 125.6 (C5), 123.3 (C13), 123.1 (C10), 122.1 (C3), 121.4 (C4), 121.1 (NCCH<sub>3</sub>), 58.0 (CH), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 4.7 (NCCH<sub>3</sub>), 4.0 (NCCH<sub>3</sub>); minor isomer, selected data,  $\delta$  181.4 (C1), 154.5 (C16), 154.1 (C2), 58.8 (CH), 22.7 (CH<sub>3</sub>).

## 6.2 Partie expérimentale du chapitre 3

# 6.2.1 Typical procedure for the catalytic transfer hydrogenation in Schlenk tubes

The catalyst (10  $\mu$ mol) was dissolved in 2-propanol (10 mL) under argon, and acetophenone (120 mg, 1 mmol) was added, followed by tBuOK (5.6 mg, 50  $\mu$ mol). The reaction was periodically monitored by GC. After it was finished, the crude product was filtered over silica gel using Et<sub>2</sub>O as eluent. The conversions and ee values were determined by GC using a chiral capillary column (Chiraldex  $\beta$ -PM, 50 m  $\times$  0.25 mm).

# 6.2.2 Typical procedure for the High-Throughput catalytic transfer hydrogenation

The experiment was performed in a Lizzy dispensing robot (Zinnser Analytik), placed in a glove box. A stock solution of  $[(\eta^6\text{-}C_6H_6)\text{RuCl}_2]_2(10.8 \text{ mM})$ , NaOH (11.3 mM), and KPF<sub>6</sub> (22 mM) in acetonitrile was prepared under argon. 1mL of this solution was mixed with 1 mL of a 10 mM amine solution in acetonitrile, followed by stirring at 40 °C for 5 h. The solvent was then evacuated by flushing nitrogen at 40 °C for 16 h. The catalyst synthesized in situ was dissolved in 2-propanol (4 mL) under nitrogen and 1 mL of a 560 mM acetophenone solution and 1 mL of a 15 mM tBuOK solution in 2-propanol were successively added. The solutions were stirred at room temperature for 4.5 h, then 0.3 mL of glacial acetic acid was added to stop the reaction. An aliquot of 0.1 mL was diluted in 1 mL EtOAc and submitted to GC analysis. The conversions and ee values were determined by GC using a chiral capillary column (Chrompack CP-Sil 5CB, 25 m × 0.25 mm).

## 6.2.3 Typical procedure for Michael addition

The catalyst  $(2\ 10^{-5}\ \text{mol})$  was dissolved in THF  $(1\ \text{mL})$  under argon, and 2-cyclohexen-1-one (96 mg,  $10^{-3}\ \text{mol})$  and dimethyl malonate (132 mg,  $10^{-3}\ \text{mol})$  were added, followed by tBuOK (2.2 mg,  $2\ 10^{-5}\ \text{mol}$ ). The reaction was periodically monitored by <sup>1</sup>H NMR (10

 $\mu$ L of the crude mixture was dissolved in CDCl<sub>3</sub>) and by TLC (eluent *n*-pentane/acetone, 8/2). After it was finished, the crude product was filtered over silica gel using Et<sub>2</sub>O as eluent, ee values were determined by GC using a chiral capillary column (Chiraldex  $\beta$ -PM, 50 m × 0.25 mm).

( $\pm$ )-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclohexanone. To a solution of 2-cyclo hexen-1-one (96 mg,  $10^{-3}$  mol) and dimethyl malonate (132 mg,  $10^{-3}$  mol) in tBuOH (10 mL) was added tBuOK (11 mg,  $10^{-4}$  mol). The mixture was stirred for 2 days at room temperature, then solvent was removed with a vacuum pump. The residue was redissolved in Et<sub>2</sub>0 (5 mL) and washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. After evaporation of solvent, the organic layer was purified by column chromatography (silica gel, eluent: Et<sub>2</sub>0) to give rac-3-di(methoxycarbonyl)methyl-1-cyclohexanone (140 mg, 60% yield). Analytical data were in agreement with literature.<sup>6</sup>

#### 6.2.4 Typical procedure for aza-Michael reactions

The catalyst (5  $10^{-5}$  mol) was dissolved in toluene (5 mL) under argon, and 2-cyclo hexen-1-one (67 mg,  $10^{-3}$  mol) and piperidine (85 mg,  $10^{-3}$  mol) were added at the same time. The reaction was periodically monitored by NMR (50  $\mu$ L of the crude mixture was dissolved in CDCl<sub>3</sub>).

**3-piperidinocyclohexane**.<sup>7,8</sup> Piperidine (2 eq., 320 mg, 3.8  $10^{-3}$  mol) and 2-cyclo hexen-1-one (1eq., 180 mg, 1.9  $10^{-3}$  mol) were stirred without solvent at room temperature for 80 hours. The mixture was purified with column chromatography (aluminium oxide, eluent : Et<sub>2</sub>O) to give a dark orange oil (200 mg, 58% yield). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) :  $\delta$  2.69 (tt, 1H,  $^{3}J_{HH} = 11.3$  Hz,  $^{3}J_{HH} = 3.5$  Hz), 2.60-2.10 (m, 8H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 8H).

#### 6.2.5 Synthesis of complexe 25

 $[(\eta^6\text{-}C_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_6\text{-}2\text{-}(\text{R})\text{-}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2)(\text{NHC}_5\text{H}_{10})](\text{PF}_6)$  (25). To a solution of complexe 10 (100 mg, 1.88  $10^{-4}$  mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) was added 1.5 eq. of piperidine (24 mg, 2.81  $10^{-4}$  mol). The mixture was stirred at room temperature for 72 hours. After concentration to ca. 1 mL in vacuo, a yellow solid precipitated upon addition of pentane. The product was collected on a frit and washed with pentane (90 mg, 87%)

yield). Anal. Calcd for  $C_{23}H_{29}F_6N_2PRu$ . 1/3  $CH_2Cl_2$ : C 46.11, H 4.92, N 4.61; found: C 46.02, H 5.26, N 5.31.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300K): major isomer (95%),  $\delta$  7.92 (d, 1H, H6,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz), 7.79 (d, 1H, H10,  $^3J_{HH}$  = 7.5 Hz), 7.59 (d, 1H, H7,  $^3J_{HH}$  = 8.5 Hz), 7.57 (d, 1H, H5,  $^3J_{HH}$  = 8.5 Hz), 7.41 (ddd, 1H, H8,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.5 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.5 Hz), 7.33 (ddd, 1H, H9,  $^3J_{HH}$  = 8.0 Hz,  $^3J_{HH}$  = 7.0 Hz,  $^4J_{HH}$  = 1.5 Hz), 5.51 (s, 6H,  $\eta^6$ - $C_6H_6$ ), 5.17 (dq, 1H, CHCH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  = 6.5 Hz,  $^3J_{HH}$  = 6.5 Hz), 4.73 (d, 1H, NHs,  $^2J_{HH}$  = 11.5 Hz), 3.79 (br, 1H, NHa), 3.42 (d, 1H, Hpip,  $^3J_{HH}$  = 13.5 Hz), 3.22 (dt, 1H, Hpip,  $^3J_{HH}$  = 13.0 Hz,  $^3J_{HH}$  = 1.5 Hz), 3.02 (qd, 1H, Hpip,  $^3J_{HH}$  = 13.0 Hz,  $^3J_{HH}$  = 12.5 Hz,  $^3J_{HH}$  = 2.5 Hz), 1.80-1.40 (m, 6H, Hpip), 1.32 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  = 7.0 Hz), 1.01 (m, 1H, Hpip); minor isomer (5%),  $\delta$  8.10 (d, 1H, H6,  $^3J_{HH}$  = 8.5 Hz), 5.42 (s, 6H,  $\eta^6$ - $C_6H_6$ ).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 300K): major isomer,  $\delta$  167.5 (C1), 148.6 (C2), 139.0 (C6), 133.2 (C4), 129.7 (C3), 129.6 (C10), 126.8 (C5+C8), 124.4 (C7+C9), 86.4 ( $\eta^6$ - $C_6H_6$ ), 60.2 (CHCH<sub>3</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 57.0 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>); minor isomer  $\delta$  85.5 ( $\eta^6$ - $C_6H_6$ ). ES HRMS: m/z (%) 435.1496 (100) [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

# 6.3 Partie expérimentale du chapitre 4

## 6.3.1 Isolement des intermédiaires du transfert d'hydrogène

[ $(\eta^6\text{-}\mathrm{C}_6\mathrm{H}_6)\mathrm{Ru}(\mathrm{C}_{10}\mathrm{H}_6\text{-}2\text{-}(R)\text{-}\mathrm{CH}(\mathrm{CH}_3)\mathrm{NH}_2)(\mathrm{NCCH}_3)$ ](PF<sub>6</sub>) (10). This complex was synthesized following the procedure previously described. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298K): major isomer (97%)  $\delta$  7.92 (d, 1H, H6,  ${}^3J_{HH}=8.2$  Hz), 7.78 (dd, 1H, Har,  ${}^3J_{HH}=8.1$  Hz,  ${}^4J_{HH}=1.4$  Hz), 7.57-7.54 (m, 2H, Har), 7.40 (ddd, 1H, Har,  ${}^3J_{HH}=8.4$  Hz,  ${}^3J_{HH}=6.8$  Hz,  ${}^4J_{HH}=1.5$  Hz), 7.31 (ddd, 1H, Har,  ${}^3J_{HH}=8.3$  Hz,  ${}^3J_{HH}=6.7$  Hz,  ${}^4J_{HH}=1.3$  Hz), 5.67 (s, 6H,  $\eta^6\text{-}\mathrm{C}_6\mathrm{H}_6$ ), 5.08 (qd, 1H, CHCH<sub>3</sub>,  ${}^3J_{HH}=6.6$  Hz,  ${}^3J_{HH}=6$  Hz), 4.47 (br d, 1H, NH,  ${}^2J_{HH}=10$  Hz), 3.83 (br, 1H, NH), 2.17 (s, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 1.34 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  ${}^3J_{HH}=6.6$  Hz).

 $[((\eta^6-C_6H_6)Ru(C_{10}H_6-2-(R)-CH(CH_3)NH_2))_2(H)](PF_6)$  (26). A mixture of 10 (106 mg, 2.10<sup>-4</sup> mol) and KOH (33.3 mg, 6.10<sup>-4</sup> mol) in  $CH_2Cl_2 : H_2O$  (5 mL : 5 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The color changed from yellow to deep orange. The orange organic layer was washed with water (5 × 10 mL) until the pH of the organic layer was neutral (ca. 7), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to dryness to

afford an orange solid (80 mg, 95 % yield). HRMS (ES, m/z) : Calcd for  $C_{36}H_{37}N_2$  <sup>102</sup>Ru<sub>2</sub> : 701.1058 (M-PF<sub>6</sub><sup>+</sup>); Found : 701.1059. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298K) :  $\delta$  7.87 (d, 2H, H6,  ${}^3J_{HH}$  = 8.0 Hz), 7.65 (d, 2H, H10,  ${}^3J_{HH}$  = 8.0 Hz), 7.55 (d, 2H, H7,  ${}^3J_{HH}$  = 8.5 Hz), 7.41-7.38 (m, 4H, H5 + H8), 7.27 (ddd, 2H, H9,  ${}^3J_{HH}$  = 8.0 Hz,  ${}^3J_{HH}$  = 6.6 Hz,  ${}^4J_{HH}$  = 1.0 Hz), 5.10 (s, 12H,  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.98-4.91 (m, 4H, CHCH<sub>3</sub>+NH<sub>a</sub>), 3.44 (br, 2H, NH<sub>s</sub>), 1.29 (d, 6H, CH<sub>3</sub>,  ${}^3J_{HH}$  = 6.5 Hz), -3.45 (s, 1H,  $\mu$ -H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75.46 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) :  $\delta$  169.7 (C1), 145.6 (C2), 137.4 (C6), 131.7 (C4), 128.8 (C10), 128.3 (C3), 126.3 (C5), 126.2 (C8), 123.8 (C9), 123.3 (C7), 83.6 ( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 59.1 (CHCH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) :  $\delta$  -142.82 (sept, <sup>1</sup> $J_{PF}$  = 708 Hz). IR (KBr)  $\nu$  1615, 1573, 1499, 1433, 1383, 1257. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu$  3054, 2986, 2305, 1550, 1421, 1264.

#### $[(\eta^6-C_6H_6)Ru(C_{10}H_6-2-(R)-CH(CH_3)NH_2)_2(H)](PF_6)$ (27).

Procedure A: To a solution of **26** (80 mg, 9.4  $10^{-5}$  mol) in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) was added 2 mL of 2-propanol at room temperature. The mixture turned from orange to red in 10 min. Solvents were removed under vacuo and the residue was chromatographied over  $Al_2O_3$  with  $CH_2Cl_2$ : MeOH (95: 5) as eluant. The red fraction was collected and concentrated to dryness to afford a red solid (57 mg, 71% yield).

Procedure B: 26 was dissolved in 2-propanol (10 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature. The mixture turned from orange to red in a few minutes. Solvent was removed under reduced pressure and the residue is purified as in procedure A.

Procedure C: To a solution of **10** (100 mg,  $18.6 \ 10^{-5} \ \text{mol}$ ) in tBuOH (20 ml) was added tBuOK (21 mg,  $18.6 \ 10^{-5} \ \text{mol}$ ). The mixture was stirred at  $40^{\circ}$ C for 1 hour until it had turned to deep red. The solution was concentrated under vacuo and a red solid precipitated (71mg, 90% yield).

HRMS (ES, m/z) : Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>  $^{102}$ Ru<sub>2</sub> : 701.1058 (M-PF<sub>6</sub><sup>+</sup>); Found : 701.1525. 
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298K) : major isomer (95%), δ 7.83 (d, 2H, H6,  $^3J_{HH} = 8.5$  Hz), 7.74 (m, 2H, H10), 7.54 (d, 2H, H5,  $^3J_{HH} = 8.5$  Hz), 7.28-7.24 (m, 4H, H8 + H9), 7.09 (br., 2H, H7), 5.13 (s, 12H,  $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 4.40 (br, 2H, NH<sub>a</sub>), 4.17 (br, 2H, CH), 3.46 (br, 2H, NH<sub>s</sub>), 1.09 (d, 6H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH} = 6.5$  Hz), -20.95 (s, 1H,  $\mu$ -H); minor isomer (5%) selected data : δ -20.60 (s, 1H,  $\mu$ -H).  $^{13}$ C{ $^1$ H} NMR (75.46 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) : 166.4 (C1), 144.8 (C2), 138.1 (C6), 131.4 (C4), 128.7 (C10), 128.4 (C3), 126.4 (C5 + C8), 123.7 (C9), 123.3 (C7), 84.7 ( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 58.6 (CHCH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>).  $^{31}$ P{ $^1$ H} NMR (121 MHz,

CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K) :  $\delta$  -142.95 (sept,  ${}^{1}J_{PF} = 708$  Hz). IR (KBr)  $\nu$  1701, 1613, 1572, 1498, 1452, 1372, 1204. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu$  3054, 2986, 2305, 1710, 1550, 1421, 1258.

#### 6.3.2 Kinetics

Between 0 and 20 °C, reactions were performed in a thermostated system (T =  $T_i \pm 0.3$  °C)including a double-walled Schlenk tube and a cryostat (Minichiller, Huber) . For higher temperatures (40, 60 °C), an oil bath and a standard Schlenk tube were used. The catalyst precursor (5.3  $\pm$  0.1 mg,  $10^{-5}$  mol) was dissolved in 2-propanol (100  $\pm$  0.5 mL) under argon. Acetophenone (5.10<sup>-2</sup>-1 mmol) was added and then tBuOK (5.6  $\pm$  0.1 mg, 5.10<sup>-5</sup> mol). The reaction was monitored over time, followed by GC using a capillary column (Chiraldex b-PM, 50 m  $\times$  0.25 mm). Aliquots were taken from the reaction and were quenched by acetic acid (10% in 2-propanol) and filtered over silica gel using Et<sub>2</sub>O as eluent.

# 6.4 Crystallographic data

Single crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained: by slow diffusion of n-hexane into a concentrated solution of  $\mathbf{7}$  in a 1:1 mixture of  $\mathrm{CH_2Cl_2/CH_3CN}$  (7), by cooling a saturated solution of  $\mathrm{CH_2Cl_2}$  to -20 °C (15), by slow evaporation of a saturated solution of  $\mathrm{CH_3CN}$  (14), by decomposition after slow diffusion of n-pentane into a saturated solution in  $\mathrm{THF}$  (10'), by slow diffusion of n-pentane into a saturated solution in  $\mathrm{CH_2Cl_2}$  (9, 11, 13, 25), by slow diffusion of heptane into a saturated solution in  $\mathrm{ClCH_2CH_2Cl}$  (24b), by slow diffusion of n-hexane into a saturated solution of 19 in  $\mathrm{CH_2Cl_2}$  (19a), by slow diffusion of n-pentane into a saturated solution of 21 in  $\mathrm{CH_3NO_2}$  (21a), or by slow diffusion of n-pentane into a saturated solution of 22 in  $\mathrm{CH_2Cl_2}$  (22a and 22b). The X-ray data were collected on a KappaCCD diffractometer with MoKa graphite-monochromated radiation ( $\lambda = 0.71073$  Å) at 173 K. Details of data collection parameters and refinements results are listed in Table. The structures were solved using direct methods. Hydrogen atoms were introduced as fixed contributors at calculated positions (C-H = 0.95 Å, B(H) = 1.3 Beqv). Final difference maps revealed no significant maxima. All calculations were done using the SHELXL-97 package.

Compound	10,	14	15
Formula	$C_{34}H_{39}F_6N_2OPRu$	$C_{18}H_{19}Cl_2NRu$	$C_{13}H_{15}Cl_2NRu$
Formula weight	737.71	421.31	357.23
Cryst syst	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$\mathrm{P}_{bcn}$
a,  imes	10.84900 (10)	10.3240(2)	13.0190(2)
b,  imes	11.68800 (10)	10.6040(3)	11.0470(2)
$c,  ilde{ ext{A}}$	25.6080(4)	15.3220(4)	18.3470(3)
$V, \mathbb{A}^3$	3247.17(7)	1681.77(7)	2638.68(8)
Z	4	4	~
$ ho_{calcd},~{ m g/cm}^3$	1.509	1.664	1.798
$\mu,  \mathrm{mm}^{-1}$	09.0	1.25	1.57
F(000)	1512	1184	1424
Crystal size, $mm^3$	$0.10 \times 0.08 \times 0.08$	$0.12\times0.12\times0.10$	$0.12\times0.12\times0.10$
$\theta$ range, deg	2.46  to  30.0	0.99  to  30.03	2.66  to  30.03
Index ranges	$-15 \le h \le 15$	$-14 \le h \le 14$	$-18 \le h \le 18$
	$-16 \le k \le 16$	$-14 \le k \le 14$	$-15 \le k \le 15$
	$-35 \le 1 \le 36$	$-21 \le 1 \le 21$	$-25 \le 1 \le 25$
No. of refins colled	9389	4786	3850
No. of indep $collcd/R_{int}$	8005/0.000	$4357 \; / \; 0.0000$	$3139 \ / \ 0.021$
Completeness to $\theta_{max}$ , %	8.66	99.5	6.66
No. of refined params	406	199	154
GOF(F2)	0.967	0.94	0.00
$\mathrm{R1(F)}\;\mathrm{(I>}2\sigma\mathrm{(I)})$	0.043	0.031	0.030
$\text{wR2(F2)} \ (\text{I}{>}2\sigma(\text{I}))$	0.97	0.94	0.085
Absolute structure parameter	-0.02(2)	-0.01(3)	I
Largest diff. Peak/hole, e.Å <sup>-3</sup>	0.84/-0.57	0.80 / -0.90	1.09 / -1.00

TAB. 6.1 - Crystal data and structure refinement for  $10^{\circ}$ , 14 and 15

Compound	1-	11
Formula	$C_{16}H_{19}F_{6}N_{2}PRu$	$C_{26}H_{29}F_6NP_2Ru$
Formula weight	485.38	632.51
Cryst syst	orthorhombic	orthorhombic
Space group	$\mathrm{P}2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a, Å	9.2385(2)	10.9010(6)
b, $Å$	12.0517(3)	21.6160(3)
$c,  extsf{A}$	16.4150(5)	22.4140(4)
$V, \mathbb{A}^3$	1827.64(8)	5281.6(3)
Z	4	~
$ ho_{calcd},~{ m g/cm^3}$	1.757	1.591
$\mu,  \mathrm{mm}^{-1}$	1.005	0.773
F(000)	096	2560
Crystal size, mm <sup>3</sup>	$0.20 \times 0.20 \times 0.10$	$0.10 \times 0.10 \times 0.08$
$\theta$ range, deg	2.5  to  30.04	2.62  to  30.04
Index ranges	$-12 \le h \le 13$	$-15 \le h \le 15$
	$-16 \le k \le 16$	$-30 \le k \le 30$
	$-22 \le 1 \le 23$	$-31 \le 1 \le 31$
No. of refins colled	5241	15304
No. of indep collcd/ $R_{int}$	3497/0.040	$15304 \; / \; 0.0320$
Completeness to $\theta_{max}$ , %	8.66	2.66
No. of refined params	235	589
GOF(F2)	1.066	1.020
$\mathrm{R1(F)}\;\mathrm{(I{>}2}\sigma\mathrm{(I))}$	0.036	0.0817
$\mathrm{wR2}(\mathrm{F2})  (\mathrm{I}{>}2\sigma(\mathrm{I}))$	0.044	0.1437
Absolute structure parameter	-0.01(5)	-0.02(4)
Largest diff. Peak/hole, e.Å <sup>-3</sup>	0.79/-0.47	$1.738 \ / \ -0.966$

TAB. 6.2 - Crystal data and structure refinement for 7 and 11

Compound	9	13
Formula	$C_{22}H_{27}F_6NP_2Ru$	$C_{24}H_{29}F_6NP_2Ru$
Formula weight	582.46	608.49
Cryst syst	$\operatorname{monoclinic}$	$\operatorname{monoclinic}$
Space group	$P2_1$	$P2_1$
a, Å	8.1270(2)	8.7890(2)
$b,  ext{ Å}$	16.4400(3)	12.4280(3)
$c,  \mathrm{\AA}$	9.1430(2)	11.6700(3)
$\alpha$ , deg	90	90
$\beta$ , deg	101.7260 (13)	91.3240(8)
$\gamma$ , deg	90	90
$V,  \mathrm{\AA}^3$	1196.08(5)	1274.37(5)
Z	2	2
$ ho_{calcd},~{ m g/cm^3}$	1.617	1.586
$\mu,~\mathrm{mm}^{-1}$	0.846	0.798
F(000)	588	616
$Crystal size, mm^3$	$0.12 \times 0.12 \times 0.10$	$0.12 \times 0.10 \times 0.09$
$\theta$ range, deg	2.56 to 30.00	2.84 to 30.03
Index ranges	$-11 \le h \le 11$	$-12 \le h \le 12$
	$-23 \le k \le 23$	$-17 \le k \le 15$
	$-12 \le l \le 12$	$-16 \le l \le 16$
No. of reflns collcd	6774	6853
No. of indep colled/ $R_{int}$	6774/0.0470	$6853\ /\ 0.045$
Completeness to $\theta_{max}$ , %	99.8	99.7
No. of refined params	271	249
GOF(F2)	1.039	1.038
$\mathrm{R1}(\mathrm{F})  (\mathrm{I}{>}2\sigma(\mathrm{I}))$	0.0435	0.0642
$\mathrm{wR2}(\mathrm{F2})  \mathrm{(I}{>}2\sigma \mathrm{(I)})$	0.1088	0.1653
Absolute structure parameter	-0.06(4)	0.03(8)
Largest diff. Peak/hole, e.Å <sup>-3</sup>	1.474/-0.959	1.009 / -0.981

Tab. 6.3 – Crystal data and structure refinement for  $\bf 9$  and  $\bf 13$ 

Compound	19a	21a	22a
Formula	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> PRu	$C_{24}H_{25}F_6N_2PRu$	$C_{31}H_{37}Cl_2F_6NP_2Ru$
Formula weight	673.43	587.50	771.53
Cryst syst	orthorhombic	orthorhombic	orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a,  imes	10.1140(2)	8.43300(10)	10.38700(10)
b,  imes	14.1300(3)	10.1720(2)	11.30700(10)
$c,  ext{Å}$	19.0980(4)	28.4470(6)	28.1380(4)
$V, \mathbb{A}^3$	2729.31(10)	2440.20(8)	3304.69(6)
Z	4	4	4
$ ho_{calcd},~{ m g/cm}^3$	1.639	1.599	1.551
$\mu,\mathrm{mm}^{-1}$	0.888	0.769	0.790
F(000)	1356	1184	1568
Crystal size, $mm^3$	$0.15\times0.12\times0.10$	$0.14 \times 0.14 \times 0.12$	$0.12 \times 0.10 \times 0.10$
$\theta$ range, deg	2.6  to  30.0	2.13  to  30.04	1.45  to  30.03
Index ranges	$-14 \le h \le 14$	$-11 \le h \le 7$	$-14 \le h \le 14$
	$-19 \le k \le 19$	$-14 \le k \le 11$	$-15 \le k \le 15$
	$-26 \le 1 \le 26$	$-40 \le 1 \le 20$	$-39 \le 1 \le 39$
No. of refins colled	7939	17055	9649
No. of indep collcd/ $R_{int}$	7939/0.000	$7063 \mid 0.0454$	$7393\ /\ 0.0000$
Completeness to $\theta_{max}$ , %	2.66	9.66	6.66
No. of refined params	337	304	388
GOF(F2)	1.001	1.052	1.042
$\mathrm{R1(F)}  \mathrm{(I{>}2}\sigma \mathrm{(I))}$	0.0889	0.0668	0.0424
$\mathrm{wR2(F2)} \ (\mathrm{I}{>}2\sigma(\mathrm{I}))$	0.1805	0.1724	0.0891
Absolute structure parameter	0.04(5)	0.02(7)	-0.03(3)
Largest diff. Peak/hole, e.Å <sup>-3</sup>	1.64/-0.99	$0.952\ /\ -0.907$	0.982 / -1.095

TAB. 6.4 - Crystal data and structure refinement for  $19a, \, 21a$  and 22a

Compound	97.7 = =================================	246	4. 22
Formula	$\mathrm{C}_{30}\mathrm{H}_{35}\mathrm{F}_{6}\mathrm{NP}_{2}\mathrm{Ru}$	$ m C_{22}H_{24}F_6N_5P_2Ru$	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> PRu.1/2(CH <sub>2</sub> Ch
Formula weight	09.989	604.50	RY 26.919
Cryst syst	orthorhombic	triclinic	C orthorhombic $CS$
e group	$\mathrm{P2}_12_12_1$	$P_{-1}$	$P2_{1}2_{1}2_{1}$
$^{\prime},$ $^{\wedge}$	12.8140(2)	8.4240 (5)	9.7890 (2)
, A.	13.3690(2)	9.3200(7)	12.5470(2)
$c, \mathbb{A}$	17.0310(3)	16.6720(14)	RA = (6) (21.5790)
$\gamma$ , deg	90, 90, 90	100.965 (3), 103.841 (3), 99.798 (6)	90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90, 90,
$V, Å^3$	2917.59(8)	1215.38 $(15)$	2650.39 (9) OH
Z	7	2	4 T
$ ho_{calcd},~{ m g/cm}^3$	1.563	1.652	1.554 LV
$\mu,  \mathrm{mm}^{-1}$	0.707	0.78	TA 0.81
F(000)	1400	809	1252
Crystal size, mm <sup>3</sup>	$0.12\times0.10\times0.08$	$0.12\times0.10\times0.08$	$0.10 \times 0.10 \times 0.10$
$\theta$ range, deg	2.39  to  30.03	0.99 to 30.03	0.99 to 27.48
Index ranges	$-18 \le h \le 18$	$-11 \le h \le 11$	$-12 \le h \le 11$
	$-18 \le k \le 18$	$-9 \le k \le 13$	$-16 \le k \le 12$
	$-23 \le 1 \le 23$	$-23 \le 1 \le 23$	$-20 \le 1 \le 28$
No. of refins colled	8470	10743 14322	
No. of indep collcd/ $R_{int}$	$6620 \mid 0.0000$	$7075 \ / \ 0.033$	5987 / 0.048
Completeness to $\theta_{max}$ , %	6.66	7.66	99.5
No. of refined params	361	304	310
GOF(F2)	1.069	1.05	1.12
$\mathrm{R1(F)}(\mathrm{I}{>}2\sigma(\mathrm{I}))$	0.0436	690.0	0.058
$(\mathrm{I}{>}2\sigma(\mathrm{I}))$	0.0933	0.195	0.187
Absolute structure parameter	-0.05(3)	I	-0.01(6)
Part/hole p Å-3	1 088 / _0 948	1 67 / _1 09	9 93 / 1 49

TAB. 6.5 - Crystal data and structure refinement for 22b, 24b and 25.

#### Compound 27 and 31

Suitable crystals for the X-ray analysis of compounds 27 were obtained by layering pentane into a dichloromethane solution of compound 27. The intensity data was collected at 173(2) K on a Kappa CCD diffractometer<sup>10</sup> (graphite monochromated MoK $\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073$  Å). Crystallographic and experimental details for the structures are summarized in the following table. The structures were solved by direct methods (SHELXS-97) and refined by full-matrix least-squares procedures (based on F<sup>2</sup>, SHELXL-97)<sup>9</sup> with anisotropic thermal parameters for all the non-hydrogen atoms. The hydrogen atoms, except those bound to Ru1, Ru2, N1 and N2 were introduced into the geometrically calculated positions (SHELXS-97 procedures) and refined riding on the corresponding parent atoms, with unconstrained torsion angles in the case of the methyl protons. The hydrogen atoms on N1, N2 and on the two metal centres were found in the F2 map and refined. A plot of the F<sub>o</sub>-F<sub>c</sub> map on the plane passing through Ru1, Ru2 and C1, before inserting H1Ru in the model structure, is depicted in Figure 4.10, Chapter 4. The map evidences a localized residual electron density consistent with the refined position of H1Ru. The Flack parameter value [-0.04(2)] confirms the proposed absolute configuration.

Compound	27	31
Formula	$C_{36}H_{37}N_2Ru_2.CH_2Cl_2.FF_6$	$\mathrm{C}_{36}\mathrm{H}_{34}\mathrm{N}_{2}\mathrm{Ru}_{2}$
Formula weight	929.71	696.79
Cryst syst	${\rm orthorhombic}$	monoclinic
Space group	$P2_{1}2_{1}2_{1}$	$P2_1$
$a,\mathrm{\AA}$	9.0720(2)	7.72200 (10)
$b,\mathrm{\AA}$	12.0850(3)	13.5560(3)
$c,\mathrm{\AA}$	32.6930(9)	13.2510(3)
$\alpha$ , deg	90	90
$\beta$ , deg	90	91.0120(9)
$\gamma$ , deg	90	90
$V,  \mathrm{\AA}^3$	3584.3(1)	1386.89(5)
Z	4	2
$ ho_{calcd},~{ m g/cm^3}$	1.723	1.669
$\mu,~\mathrm{mm^{-1}}$	1.099	1.12
F(000)	1864	704
Crystal size, mm <sup>3</sup>	$0.10 \times 0.11 \times 0.13$	$0.10 \times 0.08 \times 0.06$
No. of reflns collcd	11156	7097
No. of indep collcd/ $R_{int}$	$11156\ /\ 0.0000$	$7097\ /\ 0.0000$
Completeness to $\theta_{max}$ , %	99.4	99.5
No. of refined params	473	361
GOF (F2)	1.03	1.03
$\mathrm{R1}(\mathrm{F})  (\mathrm{I}{>}2\sigma(\mathrm{I}))$	0.0378	0.029
${\rm wR2(F2)}({\rm I}{>}2\sigma({\rm I}))$	0.0717	0.060
Absolute structure parameter	-0.04(2)	-0.04(2)
Largest diff. Peak/hole, e.Å $^{-3}$	0.52/-0.54	0.37/-0.69

Tab. 6.6 – Crystal data and structure refinement for  ${\bf 27}$  and  ${\bf 31}$ 

# Références

- 1. Zelonka, R. A.; Baird, M. C. Can. J. Chem. 1972, 50, 3063-72.
- 2. Chong, J. M.; Clarke, I. S.; Koch, I.; Olbach, P. C.; Taylor, N. J. Tetrahedron: Asymmetry **1995**, 6, 409-418.
- 3. Campbell, I. D.; Dobson, C. M.; Ratcliffe, R. G.; Williams, R. J. P. *J. Magn. Reson.* **1978**, *29*, 397-417.
- 4. Press, W. H.; Flannery, B. P.; Teukolsy, S. A.; Vetterling, W. T. *Numerical Recipes*; Cambridge University Press: Cambridge, 1986.
- 5. Günther, H. La spectrocopie de R.M.N.; Masson: Paris, 1993.
- 6. Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7508-7509.
- 7. Xu, L.-W.; Li, L.; Xia, C.-G. Helv. Chim. Acta. 2004, 87, 1522-1526.
- 8. Greenhill, J. V. J. Med. Chem. 1971, 14, 971-973.
- 9. Sheldrick, M. SHELXL-97, Program for crystal structure refinement; University of Göttingen: Germany, 1997.
- 10. Bruker-Nonius, Kappa CCD Reference Manual; Nonius BV: The Netherlands, 1998.

# Annexe A

Étude cinétique michaelienne

# A.1 Résultats de l'étude complète en température

TAB. A.1 – Vitesses initiales  $(v_i, v_{iR}, v_{iR} \text{ en molL}^{-1}\text{s}^{-1})$  obtenues pour la formation du (R+S)-phényléthanol, (R)-phényléthanol et (S)-phényléthanol entre 273 et 333K en fonction de la concentration en substrat initiale (en molL<sup>-1</sup>).

CHULAU	ten en sax	borat Illiona.	ic (cii iiioii)	<i>)</i> ·
Т	[Sub]	$V_i$	$V_{iR}$	$V_{iS}$
	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-6}$	$\times 10^{-7}$	$\times 10^{-6}$
273	10	$2.2 \pm 0.2$	$3.9 \pm 0.5$	$1.7 \pm 0.2$
	30	$3.5 \pm 0.5$	$6.1 \pm 0.5$	$2.9 \pm 0.5$
	100	$3.8 \pm 0.5$	$7.5 \pm 0.7$	$3.2 \pm 0.5$
283	5	$3.5 \pm 0.5$	$7.6 \pm 0.7$	$2.6 \pm 0.2$
	30	$8.5 \pm 1$	$16 \pm 2$	$6.4 \pm 0.5$
	100	$11 \pm 1$	$21 \pm 2$	$8.4 \pm 1$
293	5	$10 \pm 2$	$17 \pm 2$	$6.3 \pm 1$
	10	$20 \pm 2$	$30 \pm 5$	$13 \pm 2$
	30	$27 \pm 5$	$48 \pm 5$	$20 \pm 2$
	50	$32 \pm 5$	$62 \pm 5$	$25 \pm 2$
	100	$35 \pm 5$	$63 \pm 5$	$30 \pm 5$
313	5	$17 \pm 2$	$48 \pm 5$	$13 \pm 1$
	30	$42 \pm 5$	$96 \pm 10$	$31 \pm 5$
	100	$150 \pm 15$	$320 \pm 30$	$110 \pm 10$
333	5	$28 \pm 5$	$57 \pm 7$	$19\pm2$
	10	$63 \pm 10$	$120\pm20$	$40 \pm 5$
	100	$350 \pm 40$	$810 \pm 80$	$250\pm20$

# A.2 Paramètres cinétiques

Tab. A.2 – Paramètres cinétiques :  $K_M$  (mol $L^{-1}$ ) et  $k_2$  (s $^{-1}$ ) déterminés à 273, 283 et 293 K.

Т	$K_M$	$K_{MR}$	$K_{MS}$	$k_2$	$\mathbf{k}_{2R}$	$\mathbf{k}_{2S}$
	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^3$	$\times 10^2$	$\times 10^3$	$\times 10^2$
273	$2.8 \pm 0.3$	$2.6 \pm 0.3$	$3.1 \pm 0.3$	$3.5 \pm 0.3$	$6.4 \pm 0.5$	$2.9 \pm 0.3$
283	$12 \pm 1$	$10 \pm 1$	$13 \pm 1$	$12 \pm 1$	$22 \pm 2$	$9 \pm 1$
293	$16\pm2$	$19\pm2$	$25 \pm 1$	$43 \pm 4$	$82 \pm 8$	$39 \pm 4$

# A.3 Paramètres thermodynamiques

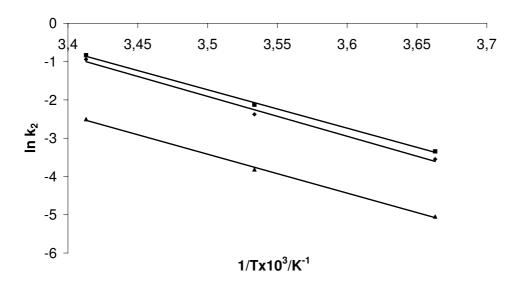


FIG. A.1 – Linéarisation d'Arrhénius de la constante de vitesse  $k_2$  pour la formation du phényléthanol (R+S) ( $\blacksquare$ ), (S) ( $\spadesuit$ ), et (R) ( $\blacktriangle$ )

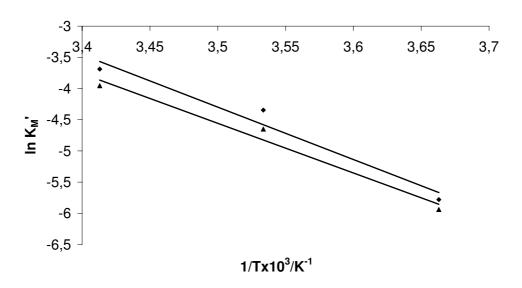


Fig. A.2 – Graphique  $\ln(K_M)$  en fonction de 1/T pour les énantiomères (S)  $(\spadesuit)$  et (R)  $(\blacktriangle)$  du phényléthanol

# Annexe B

Structure d'un complexe trinucléaire

# B.1 Un complexe carbonate cycloruthéné

#### B.1.1 Conditions de cristallisation

Au cours de l'étude mécanistique, nous avons obtenu deux fois des monocristaux du complexe **32** dont la structure est représentée sur les figures B.1 et B.2. Nous avons obtenu des cristaux comme seul produit de la réaction de **10** avec KOH dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (voir §4.2.1, Chapitre 4). Le lot de KOH utilisé contenait 1% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> qui peut être à l'origine de ce complexe. Nous avons aussi obtenu des monocristaux de **32** lors de tentatives de cristallisation lente du complexe hydrure ponté **26**.

#### B.1.2 Répresentation Ortep du complexe 32

Les ellipsoïdes thermiques sont dessinées à 50% de probabilité. Les hydrogènes, PF<sub>6</sub> et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont omis par clarté.

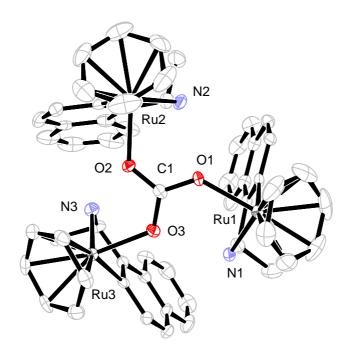


Fig. B.1 - Vue 1

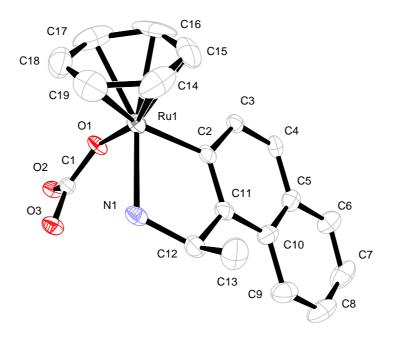


Fig. B.2 – Vue 2

#### B.2 Données structurales

TAB. B.1 -	- Sélection	de distances	[Å]	et d'angles	[°]
------------	-------------	--------------	-----	-------------	-----

B.1 – Sélection de dista	nces [A] et d'angles[
C(1)- $O(2)$	1.279(5)
C(1)- $O(1)$	1.284(5)
C(1)-O(3)	1.292(5)
O(1)-Ru(1)	2.137(3)
O(2)-Ru $(2)$	2.119(3)
O(3)-Ru(3)	2.117(3)
Ru(1)- $C(2)$	2.057(4)
Ru(1)- $N(1)$	2.119(4)
Ru(2)-C(20)	2.057(5)
Ru(2)- $N(2)$	2.107(4)
Ru(3)-C(38)	2.058(5)
Ru(3)- $N(3)$	2.111(3)
O(2)-C(1)-O(1)	121.0(4)
O(2)-C(1)-O(3)	119.1(4)
O(1)-C(1)-O(3)	119.9(4)
C(1)- $O(1)$ - $Ru(1)$	131.1(3)
C(1)- $O(2)$ - $Ru(2)$	127.4(3)
C(1)- $O(3)$ - $Ru(3)$	122.6(3)
C(2)-Ru(1)-N(1)	77.95(17)
C(2)-Ru(1)-O(1)	81.81(15)
N(1)-Ru(1)-O(1)	89.92(14)
C(20)-Ru(2)-N(2)	78.99(16)
C(20)-Ru(2)-O(2)	79.86(15)
N(2)-Ru(2)-O(2)	85.28(14)
C(38)-Ru(3)-N(3)	77.78(17)
C(38)-Ru(3)-O(3)	82.55(15)
N(3)-Ru(3)-O(3)	85.41(13)

	C II CLE N O DD	
Formula	C <sub>56</sub> H <sub>56</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> PRu <sub>3</sub>	
	${}^{"}C_{55}H_{54}N_{3}O_{3}Ru_{3},F_{6}P,CH_{2}Cl_{2}"$	
Formula weight	1338.12	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073  Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1$	
Unit cell dimensions		
a = 11.4750(4)  Å	$lpha=90^\circ$	
b = 19.1390(8)  Å	$\beta=90.826(3)^\circ$	
$ m c = 12.0180(4)~{ m \AA}$	$\gamma=90\degree$	
Volume	$2639.12(17) \text{ Å}^3$	
Z	2	
Density (calculated)	$1.684  \mathrm{Mg/m^3}$	
Absorption coefficient	$1.048 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1344	
Crystal size	$0.12 \times 0.10 \times 0.08 \text{ mm}^3$	
Theta range for data collection	$2.66 \text{ to } 30.03^{\circ}$	
Index ranges	$-16 \le h \le 16$	
g	$-24 \le k \le 26$	
	$-16 \le l \le 16$	
Reflections collected	12805	
Independent reflections	12805 [R(int) = 0.0450]	
Completeness to theta $= 30.03^{\circ}$	99.8 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9208 and $0.8845$	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	12805 / 1 / 670	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.011	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0513, wR2 = 0.0735	
R indices (all data)	R1 = 0.0812,  wR2 = 0.0817	
Absolute structure parameter	0.01(2)	
Largest diff. peak and hole	0.684 and -0.712 e.Å-3	

## Annexe C

Glossaire des complexes synthétisés

# Annexe D

### **Publications**

#### Listes des publications

Jean-Baptiste Sortais, Vincent Ritleng, Adeline Voelklin, Alexandre Holuigue, Hakima Smail, Laurent Barloy, Claude Sirlin, Gerard K. M. Verzijl, Jeroen A. F. Boogers, Andre H. M. de Vries, Johannes G. de Vries and Michel Pfeffer

Cycloruthenated Primary and Secondary Amines as Efficient Catalyst Precursors for Asymmetric Transfer Hydrogenation

Org. Lett., 2005, 7, 1247-1250.

Jean-Baptiste Sortais, Laurent Barloy, Claude Sirlin, André H. M. de Vries, Johannes G. de Vries, and Michel Pfeffer

Cycloruthenated compounds as efficient catalyst for asymmetric hydride transfer reaction Pure Appl. Chem., 2006, 78, 457-462.

Jean-Baptiste Sortais, Nicolas Pannetier, Alexandre Holuigue, Laurent Barloy, Claude Sirlin, Michel Pfeffer and Nathalie Kyritsakas.

Cyclometallation of primary benzyl amines by Ru(II), Rh(III) and Ir(III) complexes Organometallics, 2007, sous presse.

Jean-Baptiste Sortais, Nicolas Pannetier, Nicolas Clément, Laurent Barloy, Claude Sirlin, Michel Pfeffer and Nathalie Kyritsakas.

Cyclometallation of secondary benzyl amines by Ru(II) complexes Organometallics, 2007, sous presse.