

ملخص

هذا البحث يطور طريقة بسيطة وفعالة للحصول على الكحوليات الكيرالية ذات نقاوة انونتيوميرية عالية باستعمال أنظمة مختلفة للتحفيز (التحفيز العضوي المعدني و محفز بيولوجي). هذه الأخيرة ذات فائدة و أهمية كبيرة في مجال صناعة الدواء و كذلك في تفاعلات التخليق العضوي.

في الجزء الأول من هذا العمل، قمنا بمقارنة الانتقائية الاننتيوميرية لأنظمة تحفيز الروثينيوم الذي تم ربطه تسانديا بستة مخالب مختلفة، خمسة منها من نوع البرولين اميد (L₁, L₃ - L₆) و واحد امينو اندانول L₂ و ذلك لاستعمالهم في الارجاع اللا متناظر للسيتونات في الماء. النتائج التي تم الحصول عليها تشير إلى أن تفاعلية و انتقائية التفاعل تختلف وفقا لبنية السيتون و طبيعة المخلب المستخدم أيضا. أفضل الانتقائية الانونتيوميرية لمعظم السيتونات المدروسة تم الحصول عليها مع المخلب من نوع برولين اميد للامينو اندانول L₃. كما درسنا الارجاع اللا متناظر لمختلف السيتونات العطرية باستخدام معقد الروثينيوم الثنائي الذي تم ربطه تسانديا مع الحمض الاميني L- البرولين. تم الحصول على انتقائيات انونتيوميرية ممتازة للسيتونات العطرية الحلقية الغير متجانسة إلا أن الانتقائية المتحصل عليها في اختزال مشتقات الاسيتوفينون كانت منخفضة.

في الجزء الثاني من الأطروحة، درسنا تفاعلات الارجاع الانونتيوميري للسيتونات العطرية باستعمال محفزات بيولوجية جديدة في الماء وهم : شجرة المشملة (زرعور جرمانى.L)، اليوسفي (حمضيات شبكية) اللنج (قطلب عثكولي.L) و الزنجبيل (نبات الزنجبيل اوفيسينيل) تم الحصول على نقاوة انونتيوميرية ممتازة مع عوائد كيميائية معتدلة. المقارنة مع معقد الروثينيوم تبين أن النظامين التحفيزيين المستخدمين يمكنان من ارجاع مختلف السيتونات بعوائد كيميائية جيدة و انتقائية انونتيوميرية ممتازة و قد لوحظ تكامل اننتيوميري للنظامين لجمع السيونات المدروسة.

كلمات البحث:

التحفيز العضوي المعدني، الروثينيوم، شجرة المشملة (زرعور جرمانى.L)، اليوسفي (حمضيات شبكية) اللنج (قطلب عثكولي.L) و الزنجبيل (نبات الزنجبيل اوفيسينيل)

Abstract

This research develops simple and efficient reactions to obtain enantiomerically enriched alcohols by various catalytic systems (organometallic and biocatalysis), those alcohols have shown a great interest in pharmacological use and in organic synthesis reactions.

In the first part of this work, we have compared the enantioselectivity of the catalytic system using the ruthenium coordinated by six ligands with different structure; five of them have proline amide type (**L**₁, **L**₃-**L**₆) and an amino indanol **L**₂ for the enantioselective reduction of prochiral ketones in water. The results obtained show that the changes in the reactivity and the enantioselectivity of the reaction depend on the structure of the substrate and the nature of the used ligand. For most of the studied ketones, the best enantioselectivities have been obtained by using the prolinamide of aminoindanol **L**₃. We also examined the enantioselective reduction of various aromatic ketones in the presence of the Ru (II) coordinated with the (*L*)-proline amino acid. Excellent enantiomeric excesses have been obtained for the six-membered heterocyclic aromatic ketones (ee= 78-91%). However, the enantiomeric excesses obtained from the reduction of acetophenone derivatives are less important.

In the second part of the thesis, we have developed new biocatalysts for the enantioselective reduction of aromatic ketones in water; those are: medlar (*Mespilus germanica* L.), Clementine mandarin (*Citrus reticulata*), arbosier cyprus (*Arbutus andrachne* L.) and ginger (*Zingiber officinale*). Excellent optical purities have been obtained in moderate chemical yields. The comparison with the ruthenium complex shows that the two catalytic systems reduce various substrates with good chemical yields and excellent enantiomeric excesses. An enantiocomplementarity of the two catalytic systems was observed in all studied ketones.

Keywords: Organometallic catalysis, ruthenium, (*Mespilus germanica* L.), *Citrus reticulata*, *Arbutus andrachne* L, *Zingiber officinale*.

Résumé

Ce travail de recherche développe des réactions simples et efficaces d'obtention d'alcools énantiomériquement enrichis par différents systèmes catalytiques (organométallique et biocatalyse), dont l'intérêt pharmacologique et l'importance en synthèse organique sont reconnus.

Dans la première partie de ce travail, nous avons comparé l'énantiosélectivité des systèmes catalytiques de ruthénium coordonné avec six ligands de différentes structures, cinq de type proline amide (**L**₁, **L**₃-**L**₆) et l'amino indanol **L**₂ pour la réduction énantiosélective de cétones prochirales dans l'eau. Les résultats obtenus montrent que la réactivité et l'énantiosélectivité de la réaction varient selon la structure du substrat et la nature du ligand utilisé. Les meilleures énantiométries ont été obtenues pour la majorité des cétones étudiées avec le ligand prolinamide de l'aminoindanol **L**₃. Nous avons également examiné la réduction énantiosélective de différentes cétones aromatiques en présence du complexe de Ru (II) ligandé par l'acide aminé la (*L*)-proline. D'excellents excès énantiomériques ont été obtenus pour les cétones aromatiques hétérocycliques à six chaînons (ee= 78-91%). Cependant les excès énantiomériques obtenus par la réduction des dérivés de l'acétophénone sont moins bons.

Dans la deuxième partie de la thèse, nous avons mis au point des réactions de réduction énantiosélective de cétones aromatiques avec de nouveaux biocatalyseurs dans l'eau; nèfles (*Mespilus germanica* L.), mandarine clémentine (*Citrus reticulata*), arbusier de chypre (*Arbutus andrachne* L.) et gingembre (*Zingiber officinale*). Des excellentes puretés optiques ont été obtenues avec des rendements chimiques modérés. La comparaison avec le complexe de ruthénium montre que les deux systèmes catalytiques permettent de réduire différents substrats avec de bons rendements chimiques et d'excellents excès énantiomériques. Une énantiocomplémentarité des deux systèmes catalytiques a été observée pour toutes les cétones étudiées.

Mots clés : Catalyse organométallique, ruthénium, *Mespilus germanica* L., *Citrus reticulata*, *Arbutus andrachne* L, *Zingiber officinale*.

Remerciements

Le travail reporté dans la présente thèse a été effectué au sein du laboratoire de Catalyse Asymétrique et Ecocompatible (**LCAE**) à l'université Badji Mokhtar d'Annaba.

En premier lieu, j'adresse mes sincères remerciements à ma directrice de thèse professeur **Saoussen ZEROR**, qui m'a donné la chance de développer mes compétences en chimie organométalliques et en catalyse. Je la remercie également pour le soutien et aussi pour la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de cette thèse.

Je tiens également à remercier, Professeur **Louisa ZOUIOUECHE-ARIBI** pour m'avoir accueillie dans son équipe de recherche et je la remercie pour son soutien et ses qualités humaines.

Les analyses par HPLC et GC chirales ont été effectuées à l'université catholique de Louvain (Belgique). Je remercie le professeur **Olivier Riant** pour m'avoir accueilli dans son laboratoire durant mon stage, pour son aide et ses bons conseils.

Il m'est agréable de remercier chaleureusement Madame la professeure **Louisa ZOUIOUECHE-ARIBI** qui a bien voulu m'honorer en acceptant de présider mon jury.

Mes remerciements vont aussi à Madame **Bellara NEDJAR-KOLLI**, Professeur à l'université STHB, qui m'a honorée de sa présence parmi les membres du jury. Recevez Madame mes respectueuses considérations.

Je tiens à remercier Mr. **Ali LADJAMA**, Professeur à l'université de Annaba d'avoir accepté avec gentillesse d'être rapporteur de ce mémoire.

J'adresse également mes remerciements à monsieur **Hocine AICHAOUI** Professeur à l'université de Annaba, d'avoir d'accepté d'examiner cette thèse et évaluer mon travail.

Bien sur, je ne saurais finir sans évoquer les membres du laboratoire de Catalyse Asymétrique et Ecocompatible (**LCAE**), pour leur bonne humeur, gentillesse et amitié, et en plus particulier à mes proches amies **Amna, Affef et Zahra**.

Enfin, un ENORME MERCI du plus profond de mon cœur à mes parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé dans mes démarches et leur vision optimiste de la vie, ainsi qu'à mon mari Dr.Khaled Sobaihi et toute ma famille (Issam, Raid, Imane son mari Saleh et mes grands Yara et Yani) sans oublié ma « Belle famille».

Sommaire

Introduction générale.....	<u>2</u>
Première partie : Réduction énantiosélective de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau avec des complexes de ruthénium (II)	
Chapitre I : Mise au point bibliographique sur la réduction de cétones catalysée par les complexes de métaux de transition.	
I.1.Introduction.....	<u>8</u>
I.2.Réduction par l'hydrogène moléculaire	<u>8</u>
I.2.1.Historique	<u>8</u>
I.3. Réduction énantiosélective de cétones prochirales par transfert d'hydrure.....	<u>19</u>
I.3.1. L'utilisation de l'isopropanol comme source d'hydrure.....	<u>20</u>
I.3.2. L'utilisation de l'acide formique comme source d'hydrure.....	<u>26</u>
I.4. Conclusion.....	<u>28</u>
Chapitre II : Réduction énantiosélective catalytique de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau.	
II.1. Introduction.....	<u>30</u>
II.2. Généralités sur les ligands hydrosolubles.....	<u>30</u>
II.2.1. Les ligands de type amino-amide.....	<u>31</u>
II.2.2. Les ligands de type aminoalcool.....	<u>34</u>
II.2.3. Les ligands de type diamine.....	<u>35</u>
II.3.Travaux antérieurs du laboratoire en catalyse énantiosélective avec le complexe de Ru(II).....	<u>40</u>
II.4. Conclusion.....	<u>42</u>

Sommaire

III. Description de notre travail : *Réduction énantiosélective de cétones aromatiques et hétérocycliques par transfert d'hydrure dans l'eau.*

III.1. Introduction.....	<u>42</u>
III.2. Modèle de l'étude.....	<u>43</u>
III.2.1. Choix des substrats.....	<u>43</u>
III.2.2. Système catalytique.....	<u>43</u>
III.2.3. Synthèse de ligand.....	<u>44</u>
III.3. Réduction asymétrique de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau.....	<u>44</u>
III.4. Réduction asymétrique des cétones aromatiques par la L-proline comme ligand dans l'eau.....	<u>50</u>
III.5. Conclusion.....	<u>55</u>

Deuxième partie : *Réduction énantiosélective des cétones prochirales par biocatalyse.*

Chapitre I : *Etude bibliographique des réactions de bio-réductions asymétriques de cétones prochirales*

I.1. Introduction.....	<u>58</u>
I.2. Généralités sur les biocatalyseurs.....	<u>58</u>
I.3. Réduction asymétrique du groupe carbonyle par différents biocatalyseurs.....	<u>60</u>
I.3.1. Réduction de cétones aromatiques en présences des microorganismes.....	<u>60</u>

Sommaire

I.3.2. Réduction de cétones aromatiques en présences des plantes.....	<u>64</u>
I.5. Conclusion.....	<u>71</u>
<u>Chapitre II : Réduction énantiosélective de cétones aromatiques par le Gingembre et différents fruits dans l'eau.</u>	
II.1. Introduction.....	<u>73</u>
II.2. Choix des biocatalyseurs et des substrats.....	<u>73</u>
II.3. Réduction asymétrique de cétones aromatiques prochirales par différents fruits et plante.....	<u>75</u>
II.3.1. Optimisation des conditions de la réaction de bioréduction.....	<u>75</u>
II.4. Résultats et discussion.....	<u>78</u>
II.5. Bioréduction énantiosélective de la chroman-4-one avec les différentes états et parties des nêfles.....	<u>80</u>
II.6. Bioréduction de cétones avec la <i>Citrus reticulata</i> d'Annaba et de Skikda.....	<u>82</u>
II.7. Conclusion.....	<u>83</u>
III. Etude comparative des deux systèmes catalytiques (biocatalyse et catalyse par le complexe de ruthénium).....	<u>84</u>
IV. Conclusion.....	<u>88</u>
Conclusion générale.....	<u>90</u>
Partie expérimentale.....	<u>93</u>
Références bibliographiques.....	<u>115</u>
Annexe.....	<u>126</u>

Liste des abréviations

[α]_D²⁰	pouvoir rotatoire spécifique à 20°C mesuré pour les raies D du sodium (589 nm)
ADH	alcool deshydrogénase
BINAP	2,2'-bis (diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl
BINOL	1,1'-bi-2- naphтол
C	Conversion
CCM	chromatographie sur Couche Mince
CH₂Cl₂	dichlorométhane
CDCl₃	chloroforme deutéré
CPG	chromatographie en phase gazeuse
°C	degré Celsius
Cat	catalyseur
c	concentration en gramme par mL
δ	déplacement chimique relatif en RMN
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DCC	dicyclohexyl Carbodiimide
DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropyldiéne-2,3-dihydroxy-1,4-bis (diphénylphosphinobutane).
DIPAMP	bis [(2-méthoxyphényl)phénylphosphino]éthane
ee	excès énantiomériques
ed	excès diastéréoisomérique
Et	ethyle
h	heure
Et₂O	ether diéthylique
HPLC	chromatographie Liquide à Haute Performance
IR	infrarouge
<i>i</i>Pr	isopropyle

Liste des abréviations

KOH	hydroxyde de potassium
L-DOPA	3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine
L*	ligand chiral
Me	méthyle
m	masse
<i>m</i>	méta
nd	non déterminé
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	phényle
[Ru]	catalyseur à base de ruthénium
<i>R, S</i>	énantiomères <i>rectus</i> et <i>sinister</i>
RMN ¹H	résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN¹³C	résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
R	substituant
Rdt	rendement
<i>S.C</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
t_R	temps de rétention
ta	température ambiante
t-Bu	tert-butyle
TsDPEN	<i>N</i> -(<i>p</i> -toluènesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine
THF	tétrahydrofurane
t_R	temps de rétention
<i>t</i>-BuLi	<i>n</i> - <i>t</i> -butyllithium

Liste des schémas

Schéma	Titre	Page
1	Synthèse asymétrique de la (<i>L</i>)-Dopa.	<u>9</u>
2	Hydrogénations énantiosélectives utilisant le ligand (<i>R, R</i>)-DIOP.	<u>10</u>
3	Synthèse d'un précurseur d'antibiotique par le complexe Ru/BINAP.	<u>11</u>
4	Hydrogénation de l'acétophénone catalysée par le ruthénium coordonné par une diphosphine et une diamine.	<u>11</u>
5	Réduction de la 1-naphthalen-2-yl-éthanone par le [BINAP] RuCl ₂ (DMF) _n .	<u>12</u>
6	Réduction énantiosélective de l'acétophénone catalysée par le <i>xy</i> l-BINAP-Ru diacétate et l'acide phénylphosphonique.	<u>12</u>
7	Mécanisme d'hydrogénation asymétrique de cétones proposé par Noyori.	<u>13</u>
8	Réduction asymétrique de l'acétophénone avec le complexe ruthénocethyl phosphinooxazoline.	<u>14</u>
9	Hydrogénation asymétrique des cétones aromatiques par [Ir(COD)Cl] ₂ /diamine/diphosphine.	<u>14</u>
10	Hydrogénation du benzène par le Nickel de Raney.	<u>15</u>
11	Réduction de la 1-naphthalen-1-yl-éthanone par un complexe de Ru(II) immobilisé.	<u>16</u>
12	Hydrogénation asymétrique des cétones aromatiques par un catalyseur greffé.	<u>17</u>
13	Réduction par l'hydrogène moléculaire de cétones aromatiques dans l'eau.	<u>18</u>
14	Réduction des dérivés de l'acétophénone par un complexe de ruthénium dans un mélange liquide ionique/H ₂ O.	<u>19</u>

Liste des schémas

15	Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène.	<u>20</u>
16	Réduction de l'acétophénone dans l' <i>isopropanol</i> par le système catalytique de Noyori.	<u>21</u>
17	Cycle catalytique de la réduction de cétones dans l' <i>isopropanol</i> .	<u>22</u>
18	Réduction énantiosélective de l'acétophénone par le complexe de rhodium ligandé par des pseudopeptides.	<u>23</u>
19	Hydrogénation asymétrique par transfert d'hydrure de cétones aromatiques.	<u>23</u>
20	Réduction énantiosélective de l'acétophénone dans l' <i>iso-PrOH</i> catalysée par des complexes de Ru (II)	<u>24</u>
21	Hydrogénation asymétrique par transfert d'hydrure des dérivés de l'acétophénone par les complexes de Ru-ferrocenyl phosphonite.	<u>24</u>
22	Utilisation des amino alcools pour la réduction énantiosélective des cétones aromatiques dans l' <i>isopropanol</i> .	<u>25</u>
23	Influence de la nature des substituant sur l'activité et la sélectivité de la réaction.	<u>26</u>
24	Réduction énantiosélective de l'acétophénone dans l'acide formique.	<u>27</u>
25	Réduction énantiosélective de l'acétophénone par Ru(II)/diamine monotosylée en présence de HCOOH/Net ₃ .	<u>27</u>
26	Première réaction de réduction énantiosélective de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau.	<u>31</u>
27	Réduction asymétrique de la <i>p</i> -methoxyacétophénone dans l'eau.	<u>33</u>
28	Réduction de cétones prochirales par des ligands de type amino amides.	<u>33</u>

Liste des schémas

29	Réduction asymétrique des cétones avec des chlorures d'éphédrines.	<u>34</u>
30	Réduction de l'acétophénone en présence des amino alcools comme ligands.	<u>35</u>
31	Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrure dans l'eau.	<u>36</u>
32	Mécanisme proposé pour la réduction énantiosélective de cétones par le formiate de sodium en présence du système catalytique Ru-TsDPEN.	<u>36</u>
33	Réduction asymétrique de l'acétophénone par le complexe M/TsDPEN.	<u>37</u>
34	Réduction énantiosélective de cétones aromatiques.	<u>38</u>
35	Réduction asymétrique par transfert d'hydrure de l'acétophénone avec un catalyseur immobilisé.	<u>39</u>
36	Réduction asymétrique de l'o-méthoxyacétophénone dans l'eau avec le complexe de ruthénium.	<u>40</u>
37	Réduction d'une série de substrats catalysée par le Ru coordonné à la proline amide de l' amino indanol par transfert d'hydrure dans l'eau.	<u>41</u>
38	Réduction asymétrique de cétones aliphatiques par le complexe $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2/\mathbf{L.A}_1$	<u>41</u>
39	Synthèse des ligands chiraux de type proline amide.	<u>44</u>
40	Réduction asymétrique des cétones prochirales par le système catalytique $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2/\mathbf{L}^*$ dans l'eau.	<u>45</u>
41	Réduction asymétrique des cétones aromatiques par le système catalytique $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2/\mathbf{L}$ -proline dans l'eau.	<u>50</u>
42	Réduction de la cétopentolactone par différents microorganismes.	<u>61</u>
43	Réduction d'ethyl-3-oxobutanoate par <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<u>61</u>

Liste des schémas

44	Réduction énantiosélective de la <i>p</i> -nitroacétophénone par un microorganisme.	<u>62</u>
45	Bioréduction des dérivés halogénés de l'acétophénone par <i>Aspergillus terreus</i> ou <i>Rhizhopus oryzae</i> dans le système solution tampon/ glycérol.	<u>62</u>
46	Réduction asymétrique des cétones hétéro aryle par des souches fongiques.	<u>63</u>
47	Première réaction de réduction asymétrique des cétones prochirales par les racines de carottes (frais).	<u>64</u>
48	Réduction énantiosélective de différentes cétones par la racine de <i>Daucus carota</i> .	<u>65</u>
49	Réduction énantiosélective des cétones prochirales par <i>Daucus carota</i> et <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	<u>65</u>
50	Bioréduction de cétones aromatiques et biooxydation des alcools secondaire.	<u>66</u>
51	Biotransformation de la (+)-camphorquinone et la (-)-camphorquinone par les légumes.	<u>67</u>
52	Bioréduction de l'acénaphthénquinone substituée par différentes plantes.	<u>68</u>
53	Réduction énantiosélective de différentes fluorénones par les légumes.	<u>69</u>
54	Réduction asymétrique de l'acétophénones catalysée par les légumes.	<u>70</u>
55	Bioréduction de composés carbonylés par la tomate fraîche (<i>Lycopersicon esculentum</i>).	<u>70</u>
56	Réduction de la trans-4-phénylbut-3-èn-2-one par les légumes dans l'isooctane.	<u>71</u>
57	Réduction énantiosélective de cétones aromatiques par biocatalyse.	<u>75</u>

Liste des schémas

58	Bioréduction énantiosélectives de la chroman-4-one par les différentes parties des nêfles.	<u>80</u>
59	Bioréduction de cétones aromatiques par la mandarine de deux différentes régions.	<u>82</u>
60	Réduction énantiosélective de α -cétoester par le complexe de ruthénium et <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	<u>84</u>
61	Réduction des cétones aromatiques par les deux systèmes catalytiques (biocatalyse et catalyse organométallique).	<u>85</u>

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Exemples d'énantiomères possédant des activités biologiques distinctes.	<u>3</u>
2	Exemples de BINAP supportés.	<u>16</u>
3	Ligands chiraux hydrosolubles utilisés en réduction par transfert d'hydrure dans l'eau.	<u>31</u>
4	Ligands de type amino amides.	<u>32</u>
5	Ligands de type β -aminoalcools utilisés en réduction énantiosélective de cétones.	<u>34</u>
6	Ligands de type diamines fonctionnalisées.	<u>35</u>
7	Structure des ligands chiraux de type diamine supportés sur polyéthylène glycol.	<u>39</u>
8	Cétones étudiées.	<u>43</u>
9	Structure de ligands choisis.	<u>43</u>
10	Stéréochimie du transfert d'hydrure du coenzyme vers un composé carbonyle.	<u>59</u>
11	Biocatalyseurs pour la réduction asymétrique du groupe carbonyle.	<u>60</u>
12	Etude de la conversion de la réaction en fonction du temps pour la réduction de l'acénaphthénquinone catalysée par les carottes et les pêches.	<u>68</u>
13	Effet de surfactant sur la conversion de la réaction de bioréduction.	<u>69</u>
14	Cétones aromatiques et hétérocycliques choisis.	<u>74</u>

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Effet du précurseur métallique et la source d'hydrure sur la réduction asymétrique de l'acétophénone.	<u>38</u>
2	Réduction énantiosélective de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau.	<u>46</u>
3	Réduction des cétones prochirales par le système catalytique [RuCl ₂ (<i>p</i> -cymène)] ₂ / L-proline ou [RuCl ₂ (<i>p</i> -cymène)] ₂ / N-phényl prolinamide dans l'eau.	<u>51</u>
4	Biocatalyseurs choisis.	<u>74</u>
5	Réduction énantiosélective des cétones aromatiques par différents biocatalyseurs.	<u>76</u>
6	Bioréduction asymétrique de la chroman-4-one par les différentes parties des nèfles et le fruit pourri	<u>81</u>
7	Bioréduction de cétones par la <i>Citrus reticulata</i> d'Annaba et de Skikda.	<u>82</u>
8	Récapitulatif des résultats obtenus par les deux systèmes catalytiques.	<u>86</u>

Introduction générale

Introduction générale

La chiralité est une propriété inhérente à tous les systèmes biologiques et peut expliquer les différents phénomènes observés au niveau de leur réactivité. Les propriétés biologiques varient fréquemment d'un énantiomère à l'autre. Ce concept de reconnaissance chirale indique que les deux énantiomères ont des affinités différentes pour un même récepteur (ou enzyme). Le récepteur sera capable de différencier les deux énantiomères car un seul énantiomère aura une complémentarité satisfaisante et sera l'énantiomère actif. L'autre énantiomère inactif, qui ne peut interagir qu'avec un ou deux groupements du récepteur. De nombreux exemples sont décrits dans la littérature où une activité biologique donnée est essentiellement liée à un seul des deux énantiomères. Un exemple tristement célèbre est celui de la thalidomide, qui a conduit à de nombreuses malformations irréversibles chez les nouveau-nés attribuées à l'usage du mélange racémique.^[1] Une étude pharmacologique sur les animaux a montré que l'activité tératogène néfaste était essentiellement due à l'énantiomère (S). Les autorités sanitaires et réglementaires prennent désormais de sérieuses précautions pour éviter de renouveler cette erreur en exigeant une documentation complète d'essais pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques, tant sur le mélange racémique que sur chaque énantiomère pur.

Le premier exemple de catalyse asymétrique reporté est la résolution cinétique d'un mélange racémique de tartrate d'ammonium catalysé par l'enzyme *penicillium glauca* décrit par Louis Pasteur en 1858. Il a dévoilé les secrets et les propriétés des molécules chirales^[2]. Les deux énantiomères d'une molécule bioactive possèdent bien souvent des propriétés biologiques différentes (Figure 1).

^[1] Sharpless, K. B. , *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

^[2] Pasteur, L., *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1958**, *46*, 15.

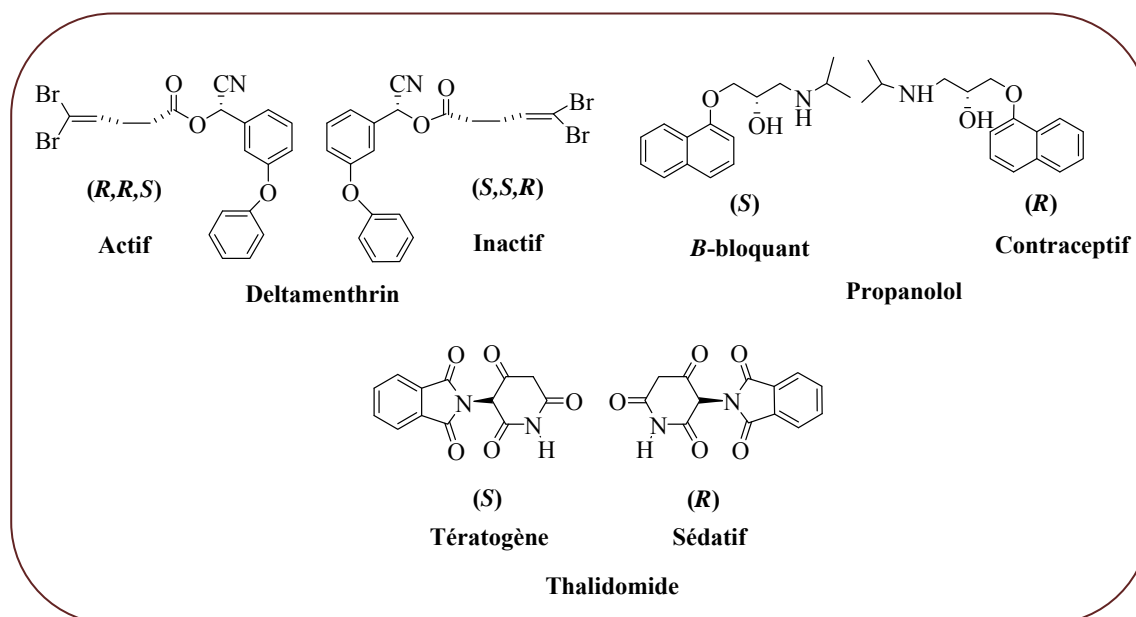


Figure1. Exemples d'énantiomères possédant des activités biologiques distinctes.

La mise au point des méthodes de synthèse énantiosélectives efficaces, est donc rapidement devenue une nécessité scientifique et économique. Il existe actuellement plusieurs méthodes générales d'obtention de composés énantiopurs: [3,4,5]

- ✚ La séparation d'énantiomère par dédoublement chimique. L'inconvénient de cette méthode est l'élimination de la moitié du produit si l'énantiomère indésirable ne peut être recyclé.
- ✚ Le développement d'une héli-synthèse à partir de substances naturelles contenant les centres asymétriques recherchés est une autre solution. Ce procédé suppose de disposer d'une quantité suffisante de substance naturelle appropriée (acide aminés, carbohydrates, alcaloïdes,...etc.).
- ✚ La synthèse asymétrique ou stéréosélective réalisée à partir de composés prochiraux, à l'aide d'un réactif ou un catalyseur chiral. Cette méthode présente de nombreux avantages puisque une faible quantité de catalyseur peut conduire à la formation d'une quantité importante de molécules énantiopures.

[3] Rubinstein, M.; Patchornik, A.; *Tetrahedron*. **1975**, *31*, 1517.

[4] Bruin, M. E.; Kündig, E. P.; *Chem. Commun.* **1998**, 2635

[5] Noyori, R, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

Introduction générale

Depuis vingt ans, la chimie industrielle subit une révolution due aux pressions économiques et écologiques. La chimie moderne se doit d'être moins polluante tout en restant économiquement viable. Les synthèses devenant de plus en plus longues et difficiles, il faut maximiser la quantité de produit final par rapport à la quantité de matière utilisée pour l'obtenir. Les réactions chimiques doivent donc devenir plus efficaces, plus sélectives (chémo-, diastéréo-, énantio-, et régiosélectives) et surtout plus économes en atomes.^[6] Pour répondre à tous ces critères, il se développe de plus en plus une «chimie verte». La synthèse asymétrique y compris la catalyse organométallique et la biocatalyse sont des processus énantiosélectifs évitant les étapes supplémentaires et les déchets occasionnés par la séparation des deux énantiomères et donc permettant de respecter ses principes. Ils apportent une énorme potentialité à la chimie organique. Un pont clé dans la synthèse totale est la création de centres stéréogènes.^[7]

C'est dans le but de développer de nouvelles méthodes de synthèse asymétrique permettant la préparation facile de composés optiquement purs en s'adaptant aux principes de chimie verte que s'inclut ce projet de thèse. Dans ce travail de thèse nous nous sommes intéressés à une étude permettant l'obtention d'une série d'alcools chiraux à partir de la réduction énantiosélective de cétones prochirales par divers modes de catalyse.

La **première partie** de cette thèse concerne l'étude de la réduction énantiosélective via la catalyse organométallique en utilisant des complexes de ruthénium (II) coordiné par différents ligands hydrosoluble. Cette partie sera répartie en deux chapitres :

- ✚ Dans le **premier chapitre**, nous présenterons un résumé bibliographique sur la réduction de cétones catalysée par les complexes de métaux de transition.
- ✚ Le **deuxième chapitre**, sera consacré à l'étude de la réduction énantiosélective par transfert d'hydrure dans l'eau. Pour cela, nous avons utilisé le Ru (II) coordiné par différents ligands hydrosoluble de type proline amide et amino alcool en présence du formiate de sodium pour réduire une série de cétones aromatiques prochirales dans l'eau.

^[6] Trost, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

^[7] Corey, E. J., Guzman-Perez, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 389.

Introduction générale

La **deuxième partie** de notre travail consiste à réduire la même série de cétones aromatiques prochirales par biocatalyse reposant sur l'utilisation des différents fruits et plante de notre région. Cette partie sera répartie aussi en deux chapitres :

- ✚ Le **premier chapitre** permet une mise au point bibliographique sur les différents biocatalyseurs utilisés pour la réduction asymétrique du groupe carbonyle.
- ✚ Le **deuxième chapitre** sera consacré à nos résultats obtenus, concernant les réductions asymétriques de cétones aromatiques catalysées par **les nèfles, mandarine clémentine, l'arbousier de chypre** et enfin par **le gingembre**. Une étude comparative entre les deux systèmes catalytiques utilisés dans cette thèse (catalyse organométallique et biocatalyse) a été également réalisée.

Première partie

*Réduction énantiosélective de cétones
aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau
avec des complexes de ruthénium (II)*

Chapitre I

Mise au point bibliographique sur la réduction de cétones catalysée par les complexes de métaux de transition.

Mise au point bibliographique sur la réduction de cétones catalysée par les complexes de métaux de transition

I.1. Introduction

L'utilisation de complexes de métaux de transition en chimie organométallique a permis de développer de nouvelles méthodes de synthèse très efficaces, principalement en catalyse asymétrique. Ces complexes optiquement actifs se sont révélés une méthode de choix pour la création de centres stéréogènes avec d'excellente stéréosélectivité au niveau académique et aussi au niveau industriel en chimie pharmaceutique, en cosmétique ou en agrochimie. ^[8] La recherche dans ce domaine a été récompensée en 2001 par le Prix Nobel de chimie qui a été décerné à Ryoji Noyori ^[9] et Williams Knowles ^[10] pour leur travail sur l'hydrogénation asymétrique, et à Barry Sharpless ^[11] pour son travail sur l'oxydation asymétrique.

I.2. Réduction par l'hydrogène moléculaire

I.2.1. Historique

L'hydrogénation asymétrique de cétones prochirales par catalyse organométallique est une méthode de choix pour obtenir des alcools chiraux d'intérêt potentiel. Le système catalytique pour la réduction par hydrogène moléculaire peut être homogène ou hétérogène.

La catalyse énantiosélective homogène qui fait intervenir l'utilisation de complexes chiraux solubles de métaux de transitions est une méthode performante pour de nombreuses réactions chimiques. Les premières réactions d'hydrogénation asymétrique catalytique en milieu homogène ont été réalisées dans les années 1960. L'hydrogénation d'oléfines a été décrite en 1961 par Halpern Harrod et James en utilisant le trichlorure de ruthénium comme catalyseur ^[12], et par Wilkinson en 1965 avec le complexe $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. ^[13]

^[8] Revues: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**, pp. 1-93; (b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis 2nd edition*, Wiley, New-York. **2000**, pp. 1-110; (c) Genêt, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918.

^[9] Noyori, R. *Asymmetric catalysis: Science and opportunities (Nobel lecture)* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, (12), 2008-2022.

^[10] Knowles, W.S. *Asymmetric hydrogenations (Nobel lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, (12), 1999-2007

^[11] Sharpless, K.B., *Searching for new reactivity (Nobel lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, (12), 2044-2032

^[12] Halpern, J.; Harrod, J.F.; James, B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.

^[13] Young, J.F.; Osborn, J.A.; Jardine, F.H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.

Les diphosphines chirales associées aux métaux de transition se sont révélées être des systèmes particulièrement efficaces pour la catalyse asymétrique. La conception de ces ligands a traditionnellement été guidée par le concept que les ligands énantiomériquement purs stéréochimiquement rigides étaient nécessaires pour atteindre de hautes énantiosélectivités.

La première synthèse asymétrique industrielle a été la préparation de la (*L*)-DOPA[®] par la société Monsanto en 1975 développé par W.S. Knowles et coll.^[14], en utilisant un complexe de rhodium avec une diphosphine chirale (*R,R*)-DIPAMP comme ligand. Ce médicament a été commercialisé autant que médicament anti-Parkinson (Schéma 1).^[15]

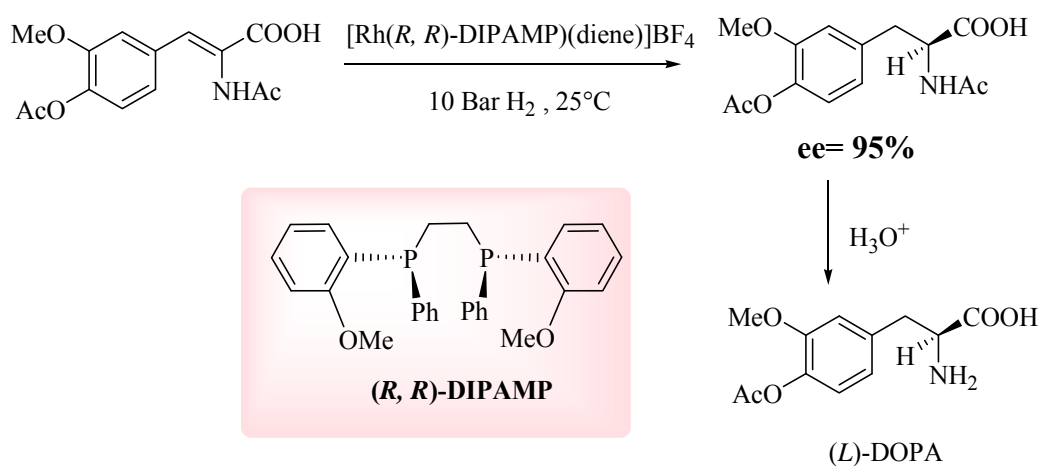


Schéma 1. Synthèse asymétrique de la (*L*)-Dopa.

^[14] (a) Knowles, W.S.; Sabacky, M.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445. (b) Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10. (c) Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D.; Weinkauff, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567. (d) Vineyard, B.D.; Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.

^[15] Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D. *US Patent US4005127*, Monsanto (**1977**).

En 1971, Kagan ^[16] a démontré qu'un ligand bidentate portant la chiralité sur la chaîne carbonée pouvait être utilisé avec succès dans l'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides catalysée par le complexe de rhodium. Les sélectivités significatives obtenues avec le ligand **DIOP** ont constitué une véritable réussite dans le domaine de l'hydrogénation asymétrique (Schéma 2).

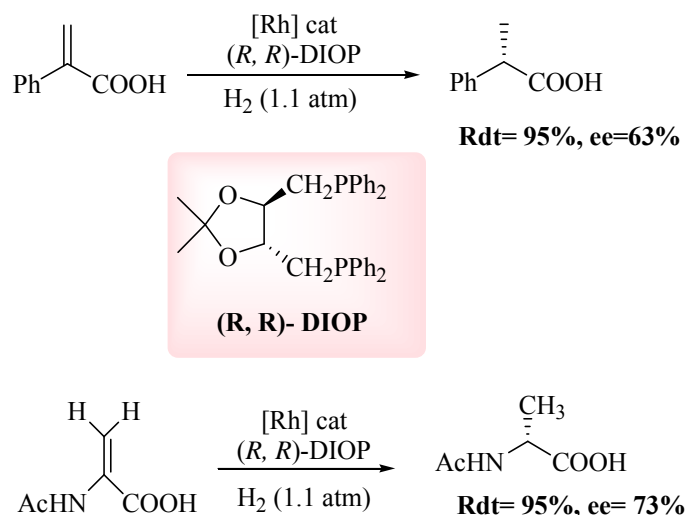


Schéma 2. Hydrogénations énantiosélectives utilisant le ligand **(R, R)-DIOP**.

La famille des diphosphines de symétrie C_2 la plus étudiée, et la plus utilisée est celle des diphosphines à chiralité axiale. Grâce à la découverte de la **BINAP** par Noyori ^[17] et coll, la société Takasago a mis au point un procédé industriel de synthèse d'une acétoxyazétididone chirale, intermédiaire dans la synthèse d'antibiotique de la famille des carbapénèmes, dont l'étape clé consiste en l'hydrogénation asymétrique d'une cétone, à l'aide d'un complexe Ru/**BINAP** (Schéma 3).

^[16] Dang, T.P.; Kagan, H.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482. (b) Kagan, H.B.; Dang, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.

^[17] (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932; (b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Souchi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron.* **1984**, *40*, 1245; (c) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.

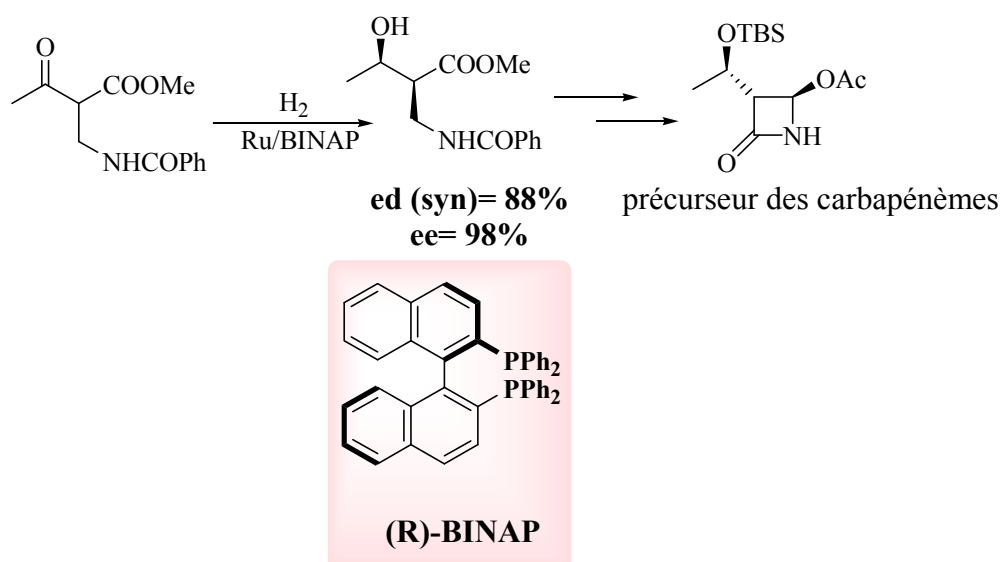


Schéma 3. Synthèse d'un précurseur d'antibiotique par le complexe Ru/**BINAP**.

En 1995, Noyori et coll., ont montré l'effet favorable d'une diamine sur la réactivité du système catalytique [**BINAP**-RuCl₂(DMF)_n] pour la réduction énantiosélective de l'acétophénone.^[18] En présence de la diamine et une base inorganique (potasse), la réduction a été effectuée en 6 heures avec une pression de 4 bars d'hydrogène. L'alcool désiré est obtenu avec 100% de conversion et un excès énantiomérique de 87% (Schéma 4).

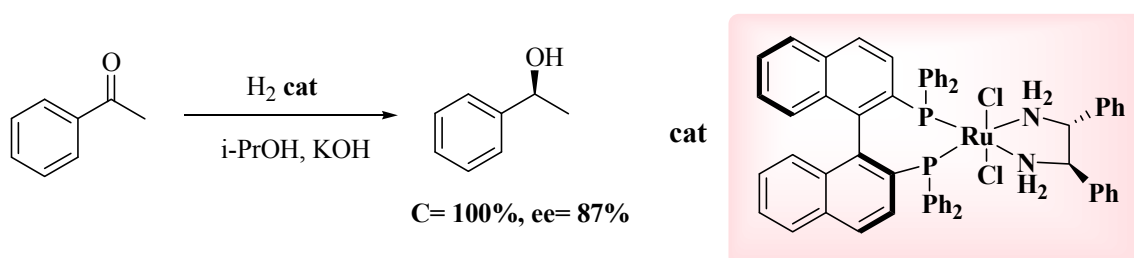


Schéma 4. Hydrogénation de l'acétophénone catalysée par le ruthénium coordonné par une diposphine et une diamine.

Les configurations de diamine et de la diposphine utilisée, ont une influence très importante sur l'énantiosélectivité de la réaction. La combinaison du [(*S*)-**BINAP**] RuCl₂(DMF)_n avec la (*S,S*)-**DPEN** a donné le (*R*) 1-naphtyle éthanol avec un excès énantiomérique de 97%. Par contre, la combinaison du [(*S*)-**BINAP**] RuCl₂(DMF)_n et de la (*R,R*)-**DPEN** a conduit à l'alcool (*R*) avec un excès énantiomérique de 14% (Schéma 5).

^[18] Ohkuma, T.; Oaka, H.; Hashiguchi, S.; Ikaraya, T.; Noyori, R. *J. Am. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.

Un mécanisme proposé de la réaction est le suivant : en mélangeant le précurseur métallique et le ligand en présence de 2 équivalents d'une base forte (KOH), le complexe (II) est formé. Le complexe (II) se comporte comme une base de Bronsted en milieu acide pour former l'intermédiaire (III). L'hydrogénation conduit au complexe (V) à 18 électrons qui peut ensuite réduire la cétone par un double transfert d'hydrogène porté par l'azote et le métal ; La coordination du carbonyle permet la formation d'un cycle à 6 chaînons favorisant ainsi la sélectivité de la réaction (Schéma 7).

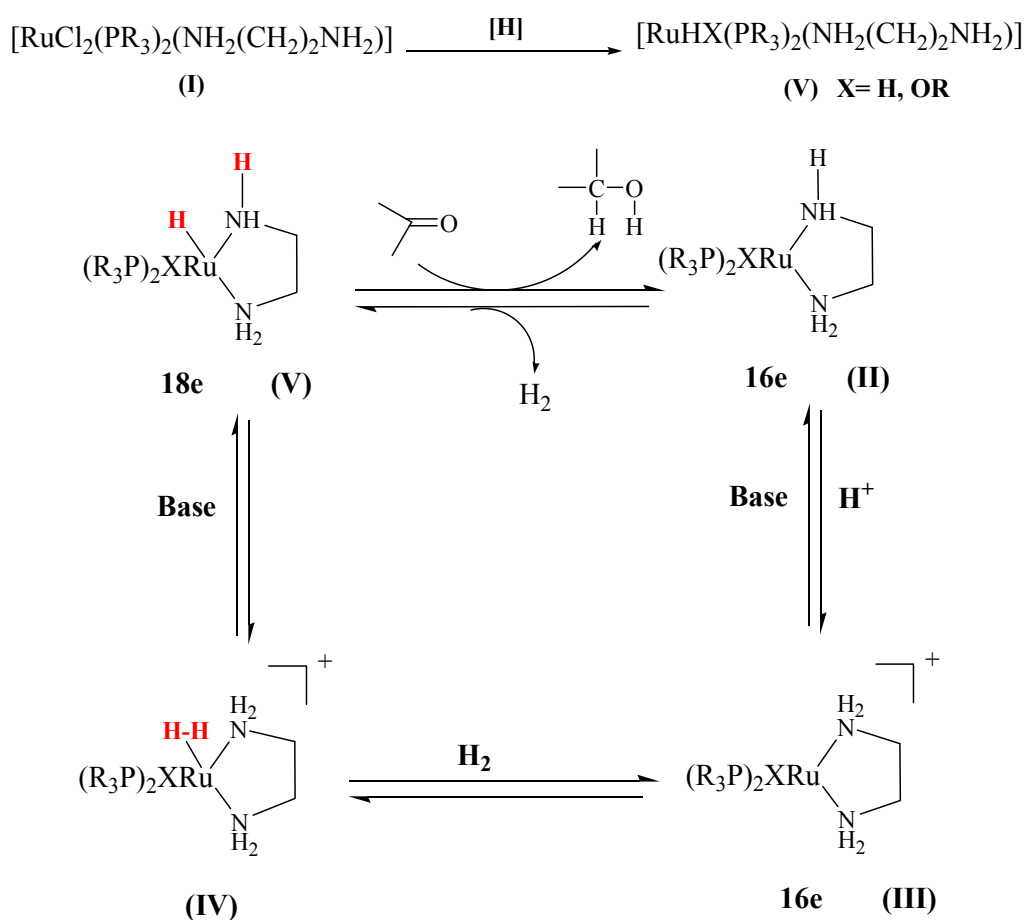


Schéma 7. Mécanisme d'hydrogénation asymétrique de cétones proposé par Noyori.

L'équipe de Zhang ^[20], a effectué la réduction énantiosélective de cétones aromatiques, en utilisant un complexe de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ coordonné au ligand dérivé d'oxazoline avec une pression de 10 bars d'hydrogène moléculaire. Les alcools désirés ont été obtenus avec de très bons rendements et excès énantiomériques élevés (Schéma 8).

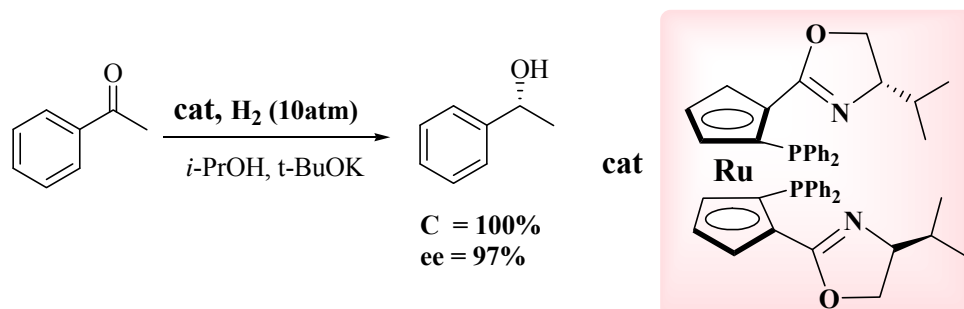


Schéma 8. Réduction asymétrique de l'acétophénone avec le complexe ruthenocethyl phosphinoxazoline.

En 2012, Li et coll ont décrit l'hydrogénation asymétrique des cétones aromatiques, par un complexe d'iridium en présence d'une diamine chirale et une diphosphine achirale. ^[21] Le système catalytique avec la triphénylphosphine et la 9-amino(9-deoxy)epicinchonine, est très actif et énantiosélectif pour l'hydrogénation asymétrique des cétones aromatiques simples. Les alcools chiraux ont été isolés dans deux heures à température ambiante, avec d'excellentes conversions (>99%), et de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 9).

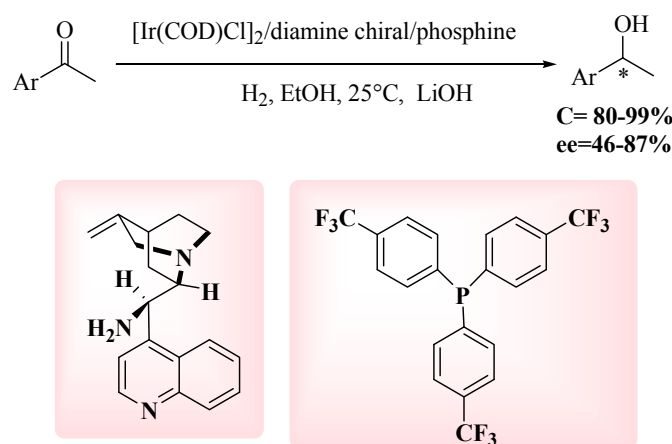


Schéma 9. Hydrogénation asymétrique des cétones aromatiques par $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{diamine}/\text{diphosphine}$.

^[20] Guo, H.; Liu, D.; Butt, N-A.; Liu, Y.; Zhang, W. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 3295-3299.

^[21] Li, C.; Zhang, L.; Du, L.; Zheng, X-L.; Fu, H-Y.; Chen, H.; Li, R-X. *Catalysis Communications*. **2012**, 28, 5-8.

L'inconvénient majeur des catalyseurs homogènes, souvent très performants, réside dans la difficulté de recyclage après séparation du milieu réactionnel. Afin de résoudre ces problèmes majeurs, des méthodes d'hétérogénéisations des systèmes catalytiques ont été développées, tel que : l'utilisation des ligands greffés sur des polymères. ^[22]

La catalyse hétérogène génère environ 85% des processus catalytique employés industriellement. ^[23] Le principe de ce type de catalyse est lié à la chimie de surface puisque le contact entre le catalyseur et le substrat n'est présent qu'à la surface du solide et la réaction se fait par adsorption.

Parmi les exemples les plus courants de catalyseurs hétérogènes d'hydrogénation, on retrouve commercialement le nickel de Raney. L'utilisation du nickel de Raney est montrée dans la réduction du benzène en cyclohexane (Schéma 10). Cette réduction est extrêmement difficile à mettre en œuvre sans l'utiliser. Après cette réaction de réduction, le cyclohexane peut être utilisé par exemple pour la synthèse d'acide adipique un précurseur utilisé dans la fabrication des polyamides comme le nylon. ^[24]

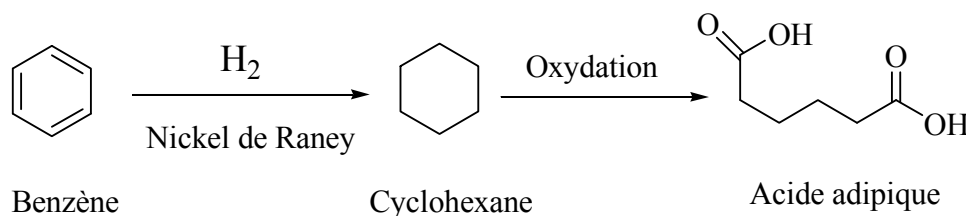


Schéma 10. Hydrogénation du benzène par le Nickel de Raney.

Depuis quelques années, les synthèses de ligands dérivés du **BINAP** s'orientent de plus en plus vers le développement de ligands recyclables. ^[25] Le greffage du motif **BINAP** sur des supports organiques ou inorganiques, permet un recyclage aisé du catalyseur.

^[22] (a) Chai, L. T.; Wang, W.W.; Wang, Q. R.; Tao, F. G.; *J. Mol. Cat. Chem.* **2007**, 270, 83-88.; (b) Takahachi, M.; Tsuji, A.; Chiba, M.; Itsuno, S. *Reactive & Functional Polymers.* **2005**, 65, 1-8.

^[23] Boreksov, G.K. *Heterogenous Catalysis*; Nova Science: New-York, **2003**, 237p.

^[24] Solomons, T. W. G., Fryhle, C.B, *Organic. Chemistry*, John Wiley & Sons, **2004**, 8^e éd., 1344p.

^[25] Fan, Q-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3885.

En 1998, Bayston a décrit le greffage du **BINAP** sur un support de type polystyrène insoluble, créant ainsi un catalyseur hétérogène recyclable. ^[26] Noyori a utilisé ce ligand supporté pour former un complexe **ruthénium/diamine/BINAP** à structure polymérique. ^[27] Ce catalyseur a été testé dans l'hydrogénation de cétones simples a présenté de bonnes énantiosélectivités et une excellente activité catalytique. Un support polyéthylène glycol (**PEG**) a également été utilisé pour la synthèse du **PEG-diam-BINAP** (Figure 2).

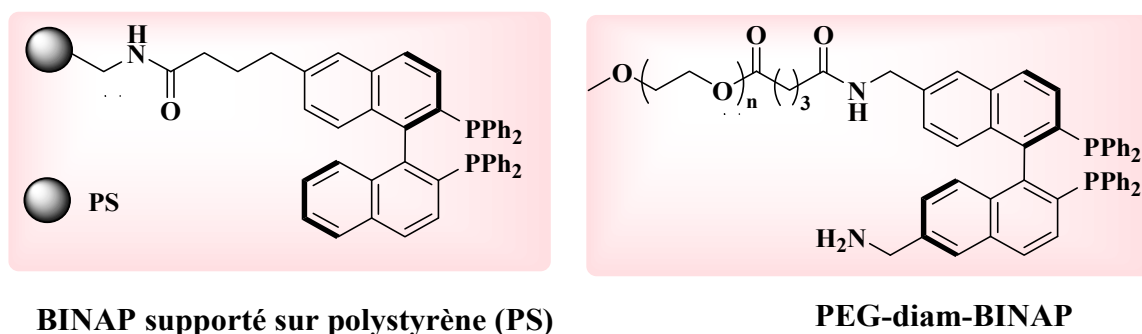


Figure 2. Exemples de **BINAP** supportés.

Plusieurs travaux ont été réalisés pour réduire sélectivement des cétones, sous pression d'hydrogène moléculaire. En 2003, Xiao et coll ont effectué une hydrogénation asymétrique de la 1-naphthalen-1-yl-éthanone en utilisant le complexe ruthénium immobilisé sur le polyéthylène glycol (PEG) en présence de **DPEN** comme ligand. Une très bonne conversion et énantiosélectivité ont été obtenues. ^[28] Des essais de recyclages ont montré une légère baisse d'activité, sans perte d'énantiosélectivité (Schéma 11).

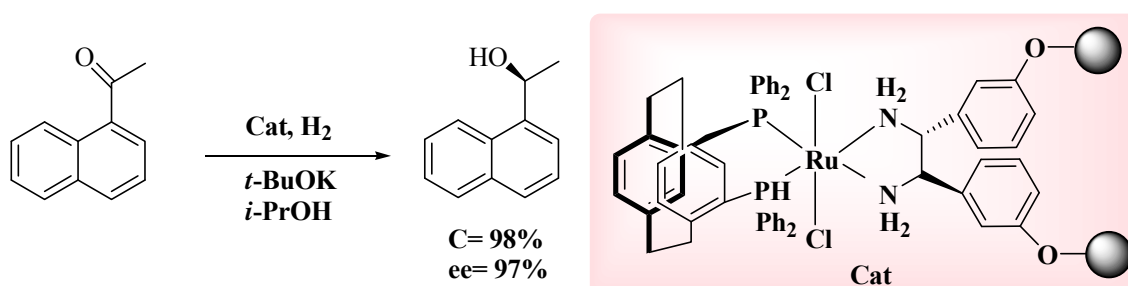


Schéma 11. Réduction de la 1-naphthalen-1-yl-éthanone par un complexe de Ru(II) immobilisé.

^[26] Bayston, D.J.; Fraser, J.L.; Baxter, A.D.; Polywka, M.E.C., Moses, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3137.

^[27] Ohkuma, T.; Takeno, H.; Honda, Y.; Noyori, R.; *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 369.

^[28] Li, X.; Chen, W.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4559-4561.

La réduction asymétrique par l'hydrogénation des cétones aromatiques a été réalisée par Itsuno et coll.^[29] en utilisant des complexes de ruthénium (II) coordonné à un **BINAP** et une diamine polymérisée. Les alcools secondaires désirés ont été obtenus avec de très bons rendements et avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 98% dans un mélange de solvants DMF et 2-propanol. Le catalyseur a été recyclé quatre fois sans perte ni d'activité ni d'énantiosélectivité (Schéma 12).

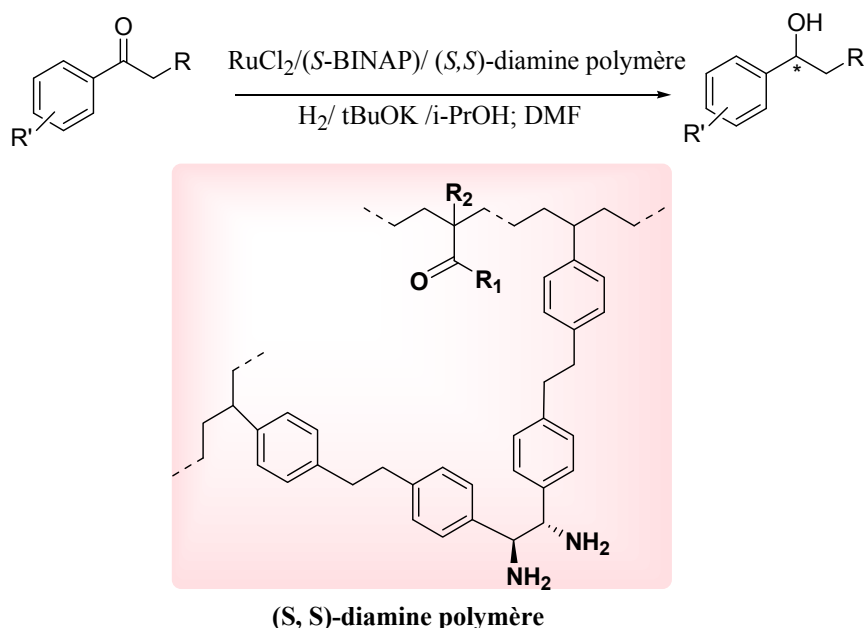


Schéma 12. Hydrogénation asymétrique des cétones aromatiques par un catalyseur greffé.

La réduction catalytique asymétrique des cétones par hydrogène a été réalisée aussi dans l'eau, Bujoli et coll.^[30] ont testé, la réduction des dérivés de l'acétophénone sous pression d'hydrogène (4 bars) à un pH basique. En utilisant la 2,2'-pyridine fonctionnalisée en 5,5' par des groupes phosphiniques qui sont soit directement greffés sur les cycles aromatiques ligand (A) soit sur un bras amide ligand (B). Après solubilisation dans l'eau par addition de soude et les dimères [Ir(COD)Cl]₂ ou [Rh(COD)Cl]₂ le complexe métal / ligand est formé. Ce système catalytique a montré une excellente activité (Schéma 13).

^[29] Itsuno, S.; Chiba, M.; Takahachi, Y.; Arakaw, Y.; Haraguchi, N.; *J. Org. Chem.* **2007**, 692, 487-494.

^[30] Peniciaud, V.; Maillat, C.; Pipelier, M.; Bujoli, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1745-1748.

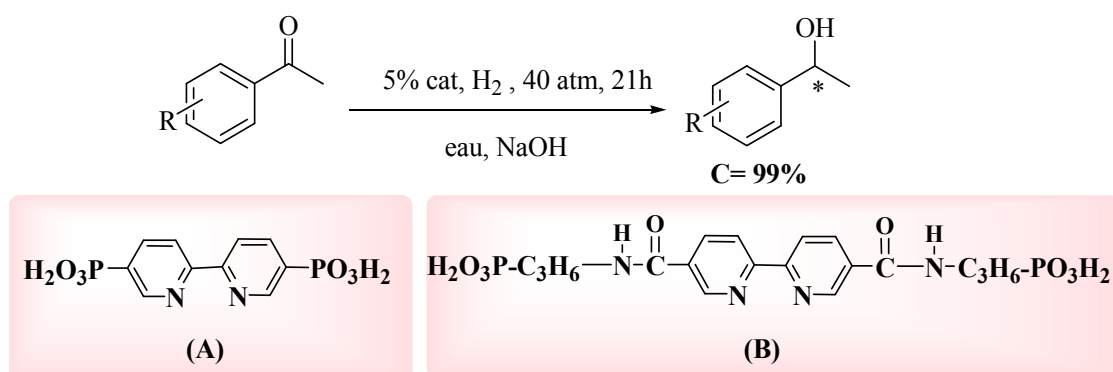


Schéma 13. Réduction par l'hydrogène moléculaire de cétones aromatiques dans l'eau.

Depuis deux décennies, les liquides ioniques sont devenus des solvants de choix dans des domaines variés. A partir des années 80 et depuis, l'intérêt de ce type de solvants ne cesse de croître. Cet essor s'explique notamment par la nécessité de mettre au point des procédés respectueux de l'environnement. Plusieurs travaux ont montré que les liquides ioniques peuvent être utilisés comme solvant pour les réactions de réduction asymétriques par hydrogène moléculaire. Wang et coll.^[31] ont effectué la réduction des dérivés de l'acétophénone dans [EMIM]Ts (1-ethyl-3-methyl Imidazolium-*p*-methylphenylsulfonate) comme milieu réactionnel. Le complexe utilisé est préparé à partir du précurseur métallique TPPTs-Ru et la (1*R*, 2*R*)-**DPENDS** comme ligand. Ce système catalytique a prouvé son efficacité pour la réduction de différentes cétones aromatiques. Les auteurs ont constaté que la nature et la position de substituant influent fortement l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction. Le catalyseur a été recyclé six fois, pour la réduction de l'acétophénone, avec la conservation de l'activité et l'énantiosélectivité initiales (Schéma 14).

^[31] Wang, J.; Feng, J.; Qin, R.; Fu, H.; Yuan, M.; Chen, H.; Li, X. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 1643-1647.

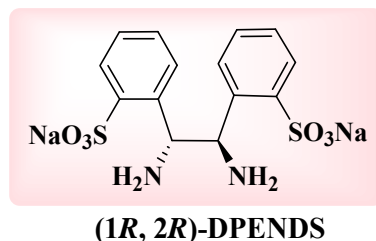
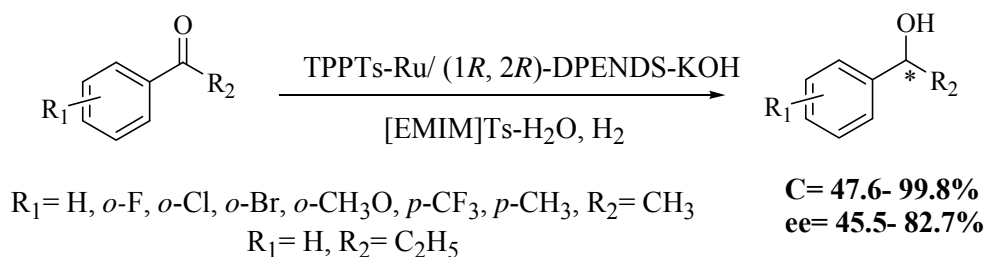


Schéma 14. Réduction des dérivés de l'acétophénone par un complexe de ruthénium dans un mélange liquide ionique/H₂O.

Bien que l'hydrogénation asymétrique catalytique de cétones aromatiques est efficace mais toute fois présente un inconvénient majeur puisque nécessite souvent de travailler sous pression, ce qui implique l'utilisation d'un matériel spécifique et couteux, une solution peut être trouvée en substituant l'hydrogène moléculaire par d'autres sources d'hydrures plus douces et aisées a utilisées.

I.3. Réduction énantiosélective de cétones prochirales par transfert d'hydrure

Pourtant, les applications catalytiques des complexes organométalliques sont très diverses ^[32] (Hydrogénation, oxydation, métathèse, isomérisation d'oléfines...). En particulier, le transfert d'hydrure ^[33] (Schéma 15) est devenu un outil très répandu en synthèse asymétrique car il permet en même temps l'introduction de nouvelles fonctions et de nouveaux centres stéréogènes dans une grande variété de substrats organiques d'intérêt potentiel.^[34] En plus, la simplicité de cette réaction, et sa moindre dangerosité en faisant intervenir une source d'hydrure autre que l'hydrogène moléculaire (telle que l'*isopropanol*, l'acide formique...) ont participé à son progrès.

^[32] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Ass. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.

^[33] Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14*, 2659-2681.

^[34] Samec, J.S.M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P.G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248.

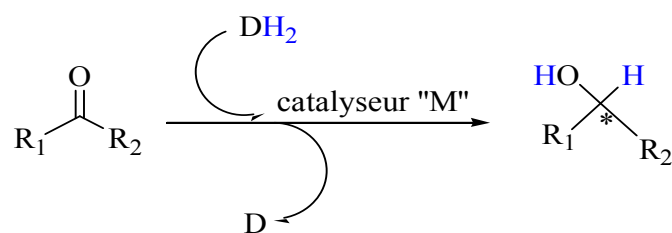


Schéma 15. Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrogène.

Une progression très importante dans ce domaine fut réalisée par Bäckvall qui en 1991, mit en lumière combien pouvait s'avérer importante l'utilisation d'une base.^[35] Notamment dans son système reposant sur du [RuCl₂(PPh₃)₃] associé à une quantité catalytique de NaOH ; cet ajout permettait un accroissement très net de l'activité catalytique pour le système de réduction dans l'*isopropanol*. Les sources d'hydrures couramment employés pour l'hydrogénation par transfert d'hydrure sont l'*isopropanol*^[36] (associé à une base) et l'acide formique^[37] (utilisé en mélange azéotropique avec la triéthylamine).

1.3.1. L'utilisation de l'*isopropanol* comme source d'hydrure

Le donneur d'hydrogène le plus utilisé pour l'hydrogénation par transfert d'hydrure est l'*isopropanol* (en présence d'hydroxyde de potassium ou de sodium comme base). Cette source d'hydrogène se montre très efficace et présente de nombreux avantages tels son faible coût, sa non-toxicité, son point d'ébullition (82°C) adapté à la réaction effectuée et sa capacité à solubiliser de nombreux composés organiques. D'autre part son produit d'oxydation, qui est l'acétone peut être facilement éliminé du milieu réactionnel.

Une évolution considérable a été réalisée par Noyori en employant le [RuCl₂(η-arène)]₂ comme précurseur métallique et une diamine sulfonylée comme ligand.^[38] Le 1-phényléthanol a été obtenu avec un très bon rendement de 98% et un excès énantiomérique élevé de 97% (Schéma 16).

^[35] Bäckvall, J., Chowdhury, R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 1063-1064.

^[36] Jung, H.; Beller, M.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1031.

^[37] Wanger, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 50.

^[38] Hashigushi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.

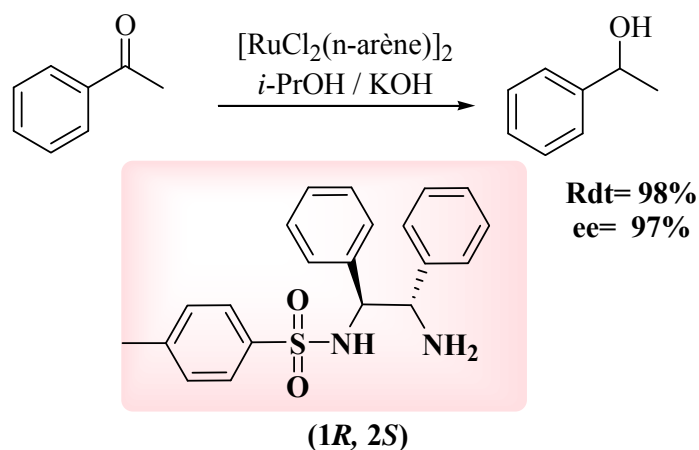


Schéma 16. Réduction de l'acétophénone dans l'*isopropanol* par le système catalytique de Noyori.

Plusieurs études ont été effectuées par Noyori pour décrire le mécanisme réactionnel de la réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrure avec un complexe de ruthénium coordonné à un ligand de type diamine. ^[39]

Le cycle catalytique est représenté sur le Schéma 17. Le précurseur métallique réagit avec le ligand pour former le complexe **(I)**. Ce complexe à 18 électrons réagit grâce au proton acide de l'amine avec une base pour former l'intermédiaire **(II)**. Par une addition oxydante en absence de base, le complexe **(II)** oxyde l'*isopropanol* en acétone pour former le complexe hydrure à 18 électrons **(III)**. Ce complexe réduit ensuite la cétone pour former l'alcool correspondant. Le mécanisme envisagé consiste en un double transfert de l'hydrure sur la cétone, l'un des hydrogènes est porté par l'azote et l'autre par le ruthénium. L'étape importante pour la stéréosélectivité est le passage de **(II)** à **(III)**.

^[39] Yamkawa, M.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.

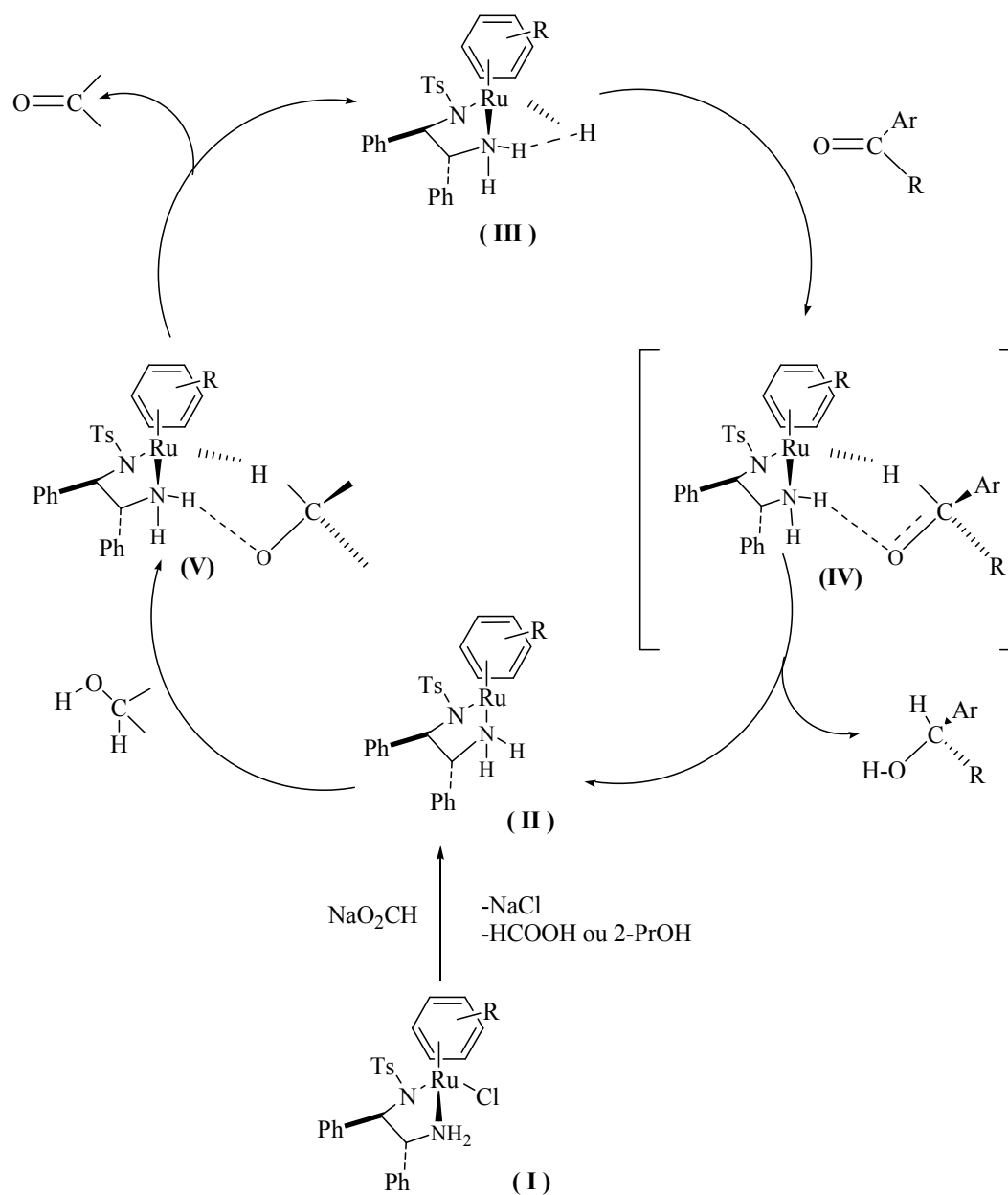


Schéma 17. Cycle catalytique de la réduction de cétones dans l'isopropanol.

Des complexes préparés *in situ* par la combinaison du précurseur [RhCl₂Cp*]₂ et de pseudopeptides dérivés d'acide aminé, ont été utilisés par Adolfsson dans la réduction de cétones aromatiques par transfert d'hydride dans l'isopropanol.^[40] Des conversions allant jusqu'à 89% et des énantiosélectivités entre 22% et 96% ont été obtenues pour la réduction de l'acétophénone (Schéma 18). Les résultats dépendent de la structure de l'acide aminé utilisé.

^[40] Wettergren, J.; Zaitsev, A.B.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2556.

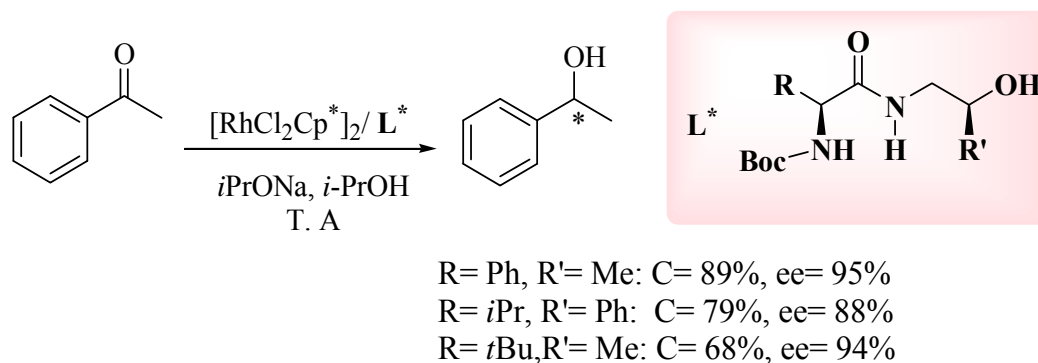


Schéma 18. Réduction énantiosélective de l'acétophénone par le complexe de rhodium ligandé par des pseudo-peptides.

Des catalyseurs à base d'iridium préparés *in situ* avec une nouvelle diamine, la 1,2-diméthylcyclohexane ont été utilisés pour la réduction énantiosélective par transfert d'hydrure de cétones aromatiques.^[41] D'excellentes conversions (C= 100%) des énantiosélectivités modérées ont été obtenues (Schéma 19).

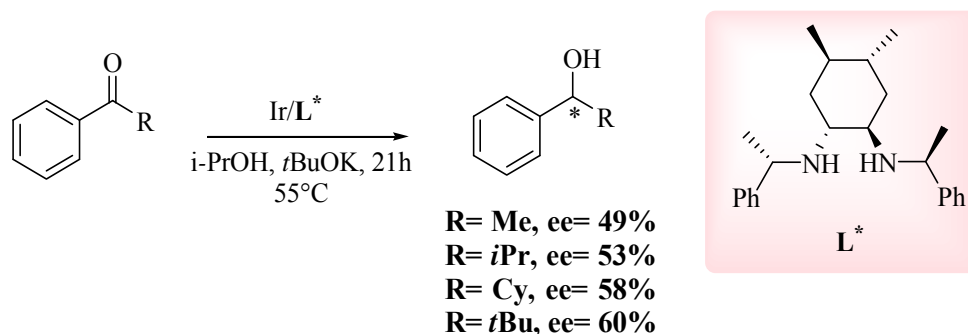
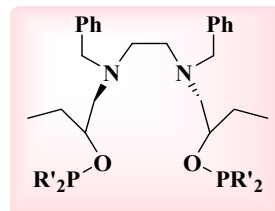
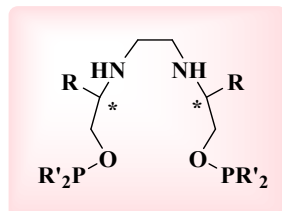
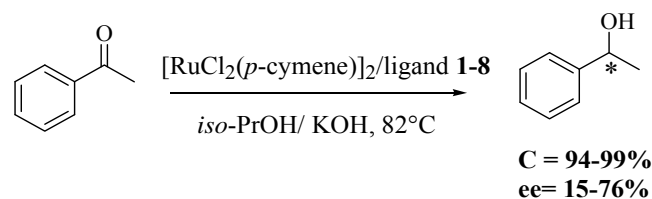


Schéma 19. Hydrogénation asymétrique par transfert d'hydrure de cétones aromatiques.

Récemment, Durap et coll, ont examiné l'activité d'un système catalytique préparé *in situ* à base du ruthénium et un ligand phosphonite chiral à base d'amino alcool (**1-8**), pour la l'hydrogénation énantiosélective des cétones aryles dans l'*isopropanol* en présence du KOH.^[42] Ils ont montré qu'à température ambiante et en absence du KOH la réaction n'a pas eu lieu. La présence du KOH dans le milieu réactionnel et l'élévation de la température jusqu'à 82°C, ont favorisé l'obtention du 1-phényle-éthanol avec une bonne conversion et un excès énantiomérique élevé en utilisant le ligand **1**. Les ligands **7** et **8** ont été également testés, aucune induction asymétrique n'a été obtenue avec le complexe de ruthénium (Schéma 20).

^[41] J. A. Fuentes, J.A. ; France, M.B.; Slawine, A.M.Z.; Clarke, M.L. *New. J. Chem.* **2009**, 33, 466.

^[42] Durap, F.; Aydemir, M.; Elma, D.; Baysal, A.; Turgut, Y. *C. R. Chimie.* **2013**, 16, 363-371.



R: (<i>S</i>)-CH(CH ₃) ₂ , R': Ph	1	R' : Ph	7
R: (<i>R</i>)-CH(CH ₃) ₂ , R': Ph	2	R' : <i>i</i> -Pr	8
R: (<i>S</i>)-CH(CH ₃) ₂ , R': <i>i</i> -Pr	3		
R: (<i>R</i>)-CH(CH ₃) ₂ , R': <i>i</i> -Pr	4		
R: (<i>R</i>)-CH ₂ CH ₃ , R': Ph	5		
R: (<i>R</i>)-CH ₂ CH ₃ , R': <i>i</i> -Pr	6		

Schéma 20. Réduction énantiosélective de l'acétophénone dans l'*iso*-PrOH catalysée par des complexes de Ru (II).

La même équipe ^[43] a rapporté un autre type de catalyseurs pour la réduction asymétrique des cétones aromatique. Ils ont utilisé un complexe de ruthénium (II) coordonné par un ligand de type ferrocenyl phosphinite, en utilisant l'*iso*-PrOH/ NaOH comme source d'hydrure. En utilisant différents ligands, les dérivés de l'acétophénone ont été réduits avec d'excellentes conversions et des excès énantiomériques très élevés. Ils ont également montré que la chiralité du carbone asymétrique dans le ligand influence fortement l'induction asymétrique et la configuration des alcools obtenus (Schéma 21).

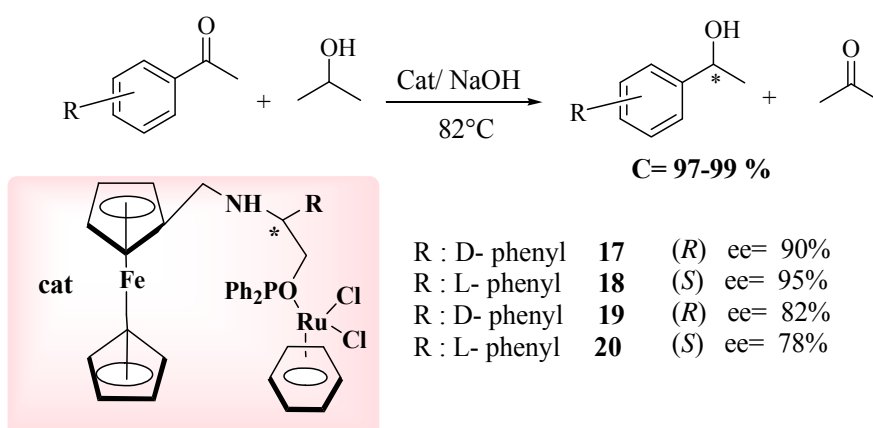


Schéma 21. Hydrogénation asymétrique par transfert d'hydrure des dérivés de l'acétophénone par les complexes de Ru-ferrocenyl phosphonite.

^[43] Isik, U.; Aydemir, M.; Meriç, N.; Durap, F.; Kayan, C.; Temel, H.; Baysal, A. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*. **2013**, 379, 225-233.

Les travaux rapportés par l'équipe de Zheng et coll ^[44] ont montrés que les catalyseurs de ruthénium coordinés par les ligands de type amino alcools sont efficaces pour la réduction énantiosélective par transfert d'hydrure des cétones aromatiques. Les alcools désirés ont été obtenus avec des bonnes à excellentes conversions (71-100%), et des énantiosélectivités modérés à bonnes (67-95%). Les résultats ont aussi montré que la structure des ligands a une influence significative sur les conversions et les énantiosélectivités de la réaction (Schéma 22).

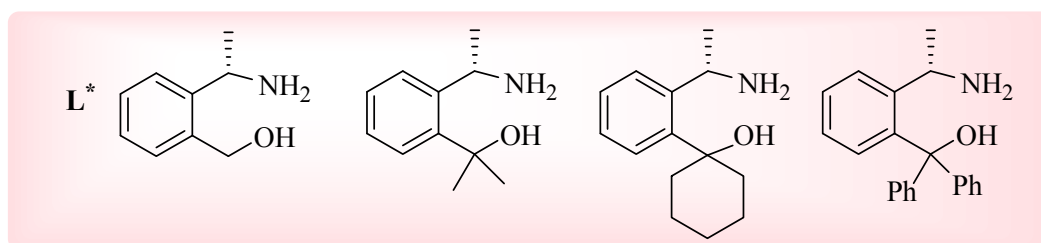
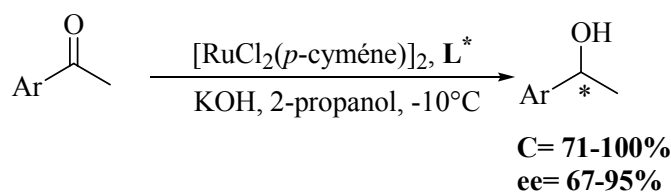


Schéma 22. Utilisation des amino alcools pour la réduction énantiosélective des cétones aromatiques dans l'*isopropanol*.

La structure du substrat a une influence importante et considérable sur l'activité et l'énantiosélectivité du catalyseur. En 2013, Wills et coll ^[45], ont préparé une série de dérivés de ligands tridentates TsDPEN/pyridine en combinaison avec le $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, ces complexes ont été utilisé pour réduire les dérivés de l'acétophénone *ortho* substituées. Ce système catalytique a montré sa compatibilité avec ce type de substrats (cétones haloaryles). La présence du groupement électroattracteur (le fluor et le chlore) a amélioré la conversion de la réaction. L'effet électrodonneur du substituant méthyle a augmenté l'énantiosélectivité de la réaction. Le 1-(2-méthylphényl) éthanol isolé est obtenu avec un excellent excès énantiomérique (ee= 93.8%) (Schéma 23).

^[44] Han, M. L.; Hu, X. P.; Huang, J. D.; Chen, L. G.; Zhen, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2011**, *22*, 222-225.

^[45] Darwish, M.O.; Wallace, A.; Clarkson, G.J. Wills, M. *Tetrahedron lett*. **2013**, *54*, 4250-4253.

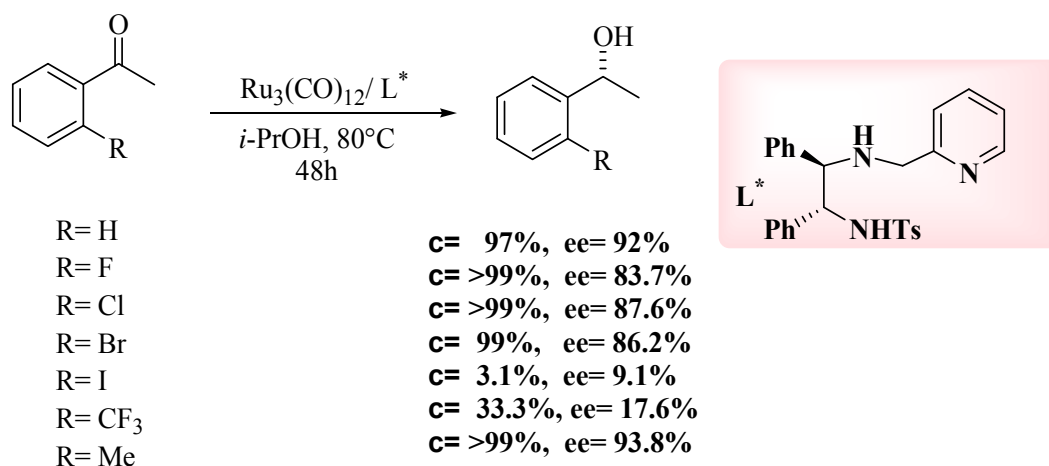


Schéma 23. Influence de la nature des substituant sur l'activité et la sélectivité de la réaction.

Alors que le système *i*-PrOH/ Base, souffre de la défaveur de l'équilibre qui impose l'utilisation d'un nombre élevé d'équivalents pour atteindre de bonnes conversions, le système HCOOH/ Et₃N n'autorise pas la réversibilité de la réaction et favorise de bonnes conversions.

I.3.2. L'utilisation de l'acide formique comme source d'hydrure

Un second donneur d'hydrure est aussi largement utilisé : l'acide formique généralement sous forme d'un azéotrope avec la triéthylamine. Celui-ci conduit à des réactions exothermiques et surtout irréversibles par élimination de CO₂, et aussi des conversions totales.^[46]

L'équipe de Wills ^[47] a formé un complexe *in situ* à base du TsDPEN et le précurseur métallique [Ru (cymène)Cl₂]₂, ce système catalytique semble très active pour la réduction énantiosélective par transfert d'hydrure de l'acétophénone en employant un rapport de l'acide formique/ triéthylamine de 5 /2 comme source d'hydrure. En utilisant 0.5 mol% du catalyseur, l'alcool secondaire correspondant a été obtenu dans 3 heures de temps avec un excellent excès énantiomérique de 96%. L'effet de la température et le taux catalytique ont été également étudié. Les auteurs ont montré qu'en diminuant le taux catalytique à 0.1 mol% et en augmentant la température jusqu'à 40°C, la réaction est plus lente (5 heures de réaction) mais l'énantiosélectivité est la même.

^[46] Palmer, M.J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, *10*, 2045.

^[47] Hayes, A.M.; Morris, D.J.; Clarkson, G.J.; Wills, M. *J. Am. Chem.* **2005**, *127*, 7318-7319.

Par contre la réaction est plus rapide (20 minutes) en augmentant la température jusqu'à 80°C. Une légère baisse d'énantiosélectivité de 2% a été observée. Cette étude montre que l'énantiosélectivité de la réaction dépend fortement à la fois du taux catalytique et de la température de la réaction (Schéma 24).

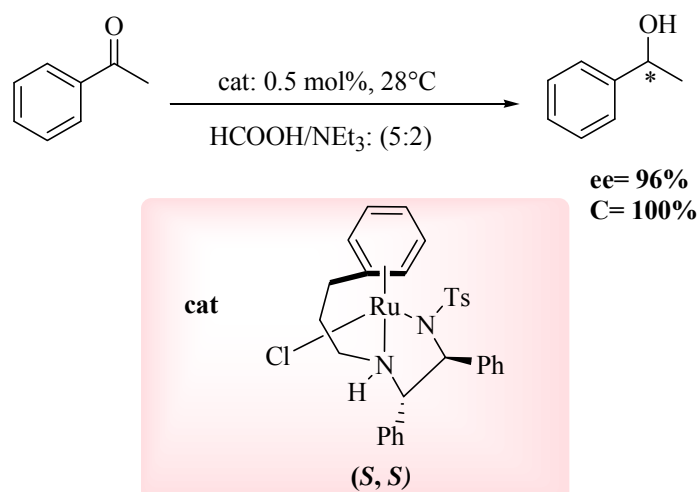


Schéma 24. Réduction énantiosélective de l'acétophénone dans l'acide formique.

En 2012, Xiao et coll ^[48] ont effectué l'hydrogénation asymétrique par transfert d'hydrure de cétones, en utilisant un mélange azéotrope de l'acide formique (F) et la triéthylamine (T). Ils ont prouvé que la proportion F/T influe sur l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction la réduction de l'acétophénone en présence du complexe de Ru (II) coordonné au ligand de type diamine monotosylée. Le meilleur résultat est obtenu avec un rapport F/T : 0.2 /1 (Schéma 25).

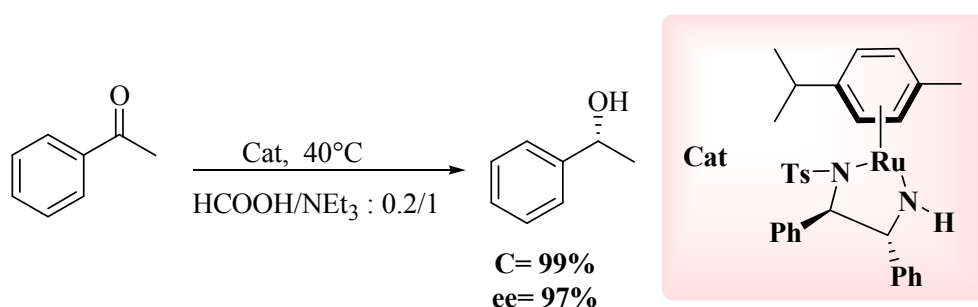


Schéma 25. Réduction énantiosélective de l'acétophénone par Ru(II)/diamine monotosylée en présence de HCOOH/Net₃.

^[48] Zhou, X.; Wu, X.; Yang, B.; Xiao, J. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2012**, 357, 133-140.

I.4. Conclusion

Bien que la réduction asymétrique par transfert d'hydrure ait montré son potentiel, il est intéressant de revoir que les chimistes se sont appliqués dernièrement à rendre cette réaction possible dans un solvant différents. En effet, si la réduction se réalise souvent en présence d'*isopropanol* avec succès, nous avons toute fois signalé le désavantage qu'implique son utilisation en permettant que la réaction de retour prenne place, ce qui empêche parfois une conversion complète et risque détériorer l'énantiosélectivité en fin de procédé. L'autre système de réduction souvent utilisé est l'azéotrope HCOOH/Et₃N qui s'il permet de s'affranchir de la réaction de retour, n'en présente pas moins l'embarras d'être nocif et de contaminer l'environnement. Le formiate de sodium constitue une solution, son utilisation comme source de sodium dans l'eau donne lieu à une réaction irréversible et il est compatible avec plusieurs types de ligands. L'utilisation de l'eau comme solvant dans la réaction de réduction asymétrique de cétones aromatiques et hétérocycliques sera détaillé dans le chapitre suivant.

Chapitre II

*Réduction énantiosélective catalytique de cétones
aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau.*

Réduction énantiosélective catalytique de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau.

II.1. Introduction

L'inconvénient majeur de la catalyse énantiosélective homogène est la difficulté de séparation du catalyseur des produits de la réaction. La séparation implique en général une destruction du catalyseur, qui ne peut être donc réutilisé et qui de plus risque de contaminer le produit final. Il est donc intéressant de pouvoir séparer facilement les complexes organométalliques des produits de la réaction et de pouvoir les recycler, car les métaux de transition, ainsi que les ligands énantio-purs utilisés sont souvent très chers. Pour répondre aux contraintes économiques et les précautions environnementales, des méthodes d'hétérogénéisation de complexes organométalliques ont été développées, telles que la catalyse homogène supportée ou la catalyse biphasique liquide-liquide. Parmi les voies les plus étudiées, le recyclage du catalyseur a été abordé par la mise en œuvre de milieux biphasiques, en particulier avec les milieux aqueux.

Les réductions énantiosélectives de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau sont développées dernièrement, et le recyclage du catalyseur est aisément réalisable.^[42]

L'utilisation de l'eau comme solvant permet une séparation facile et rapide du catalyseur des produits de la réaction. L'eau apparaît, en effet comme le solvant vert par excellence du fait qu'elle présente aucune toxicité et aucun problème de rejets dans l'environnement.

II.2. Généralités sur les ligands hydrosolubles

De nombreux complexes de métaux de transition ont été étudiés en présence du sel de formiate comme source d'hydrure sans dissolvants organiques exigés. Différents ligands ont été employés pour la réduction énantiosélective de cétones dans l'eau, en particuliers des ligands de type amino amide, diamine et amino alcool (Figure 3).

^[42] (a) Xiao, J.; Wu, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Hancock, F. *Chim. Oggi- Chem. Today*. **2005**, *23*, 50-55; (b) Postigo, A.; Nudelman, N.S. *Coordination Chemistry Reviews*. **2011**, *255*, 2991-3030.

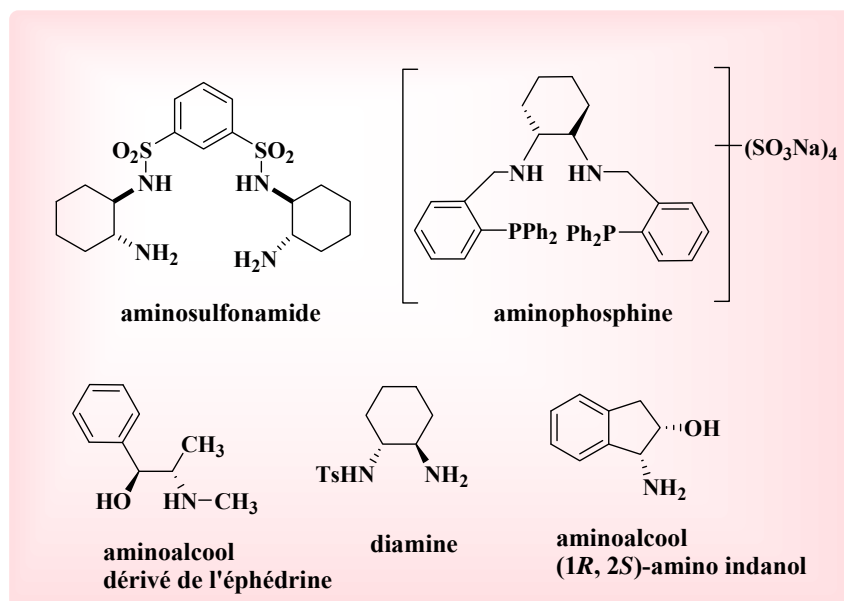


Figure 3. Ligands chiraux hydrosolubles utilisés en réduction par transfert d'hydrure dans l'eau.

II.2.1. Ligands de type amino-amide

La première réaction de réduction par transfert d'hydrure dans l'eau a été décrite par Cheng et coll en 2001. ^[43] Ils ont rapporté l'utilisation d'un catalyseur hydrosoluble à partir du complexe de ruthénium $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ et les dérivés de la (*S*)-proline amide. Ce système catalytique a permis de réduire des cétones aromatiques avec de bons excès énantiomériques (Schéma26).

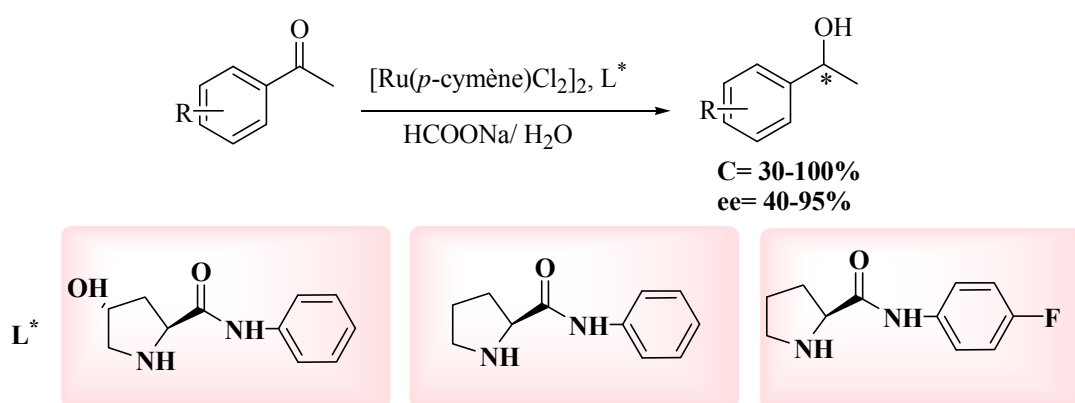


Schéma 26. Première réaction de réduction énantiosélective de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau.

^[43] Rhyoo, H.Y.; Park, H-J.; Cheng, Y.Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2064-2065.

Des essais de recyclage du catalyseur ont été effectués avec le ligand fluoré, ce système catalytique a gardé son activité ainsi que son énantiosélectivité jusqu'au cinquième recyclage. Une année plus tard, Cheng et coll ^[44] ont montré que la vitesse de la réaction pouvait être augmenté par l'utilisation des surfactants, parmi les surfactants testés le sulfate de dodécyle sodium (SDS) ou le bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB). Le SDS s'est avéré être le meilleur pour ces réactions. L'activité du catalyseur est augmentée sans modification de l'énantiosélectivité. Toutefois, des essais de recyclages montrent que le catalyseur perd son activité à partir du deuxième recyclage (C= 8%).

De nombreux ligands de type aminoamides ont été développés pour les réactions de réduction par transfert d'hydrure dans l'eau. Ces ligands figurent parmi les ligands les plus efficaces pour la réduction de cétones prochirales que ce soit en termes de conversion ou de sélectivité (Figure 4). ^[45]

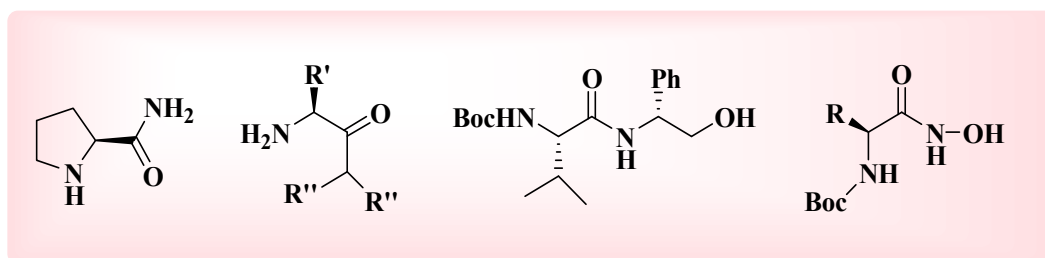


Figure 4. Ligands de type amino amides.

Zhou et coll ^[46], ont synthétisé des ligands chiraux de type amino amide chlorhydrate à base de la *L*-proline pour la réduction asymétrique des cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau, l'influence de la température et le rapport ruthénium/ ligand ont été également optimisés (température=40°C, rapport Ru (II)/L : 1/1). D'excellentes conversions (>99%) et de bonnes énantiosélectivités ont été obtenues pour la réduction de la *p*-methoxyacétophénone (ee= 76.9%) (Schéma 27).

^[44] Rhyoo, H.Y.; Park, H-J.; Suh, W.H.; Cheng, Y.Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 269-272.

^[45] Pelgatti, P.; Carcelli, M.; Calgiani, F.; Cassi, C.; Elviri, L.; Pelizzi, C.; Rizotti, U.; Rogolino, D. *Organometallics.* **2005**, 24, 5836-5844.

^[46] Zhou, Z.; Wu, L. *Catalysis Communications.* **2008**, 9, 2539-2542.

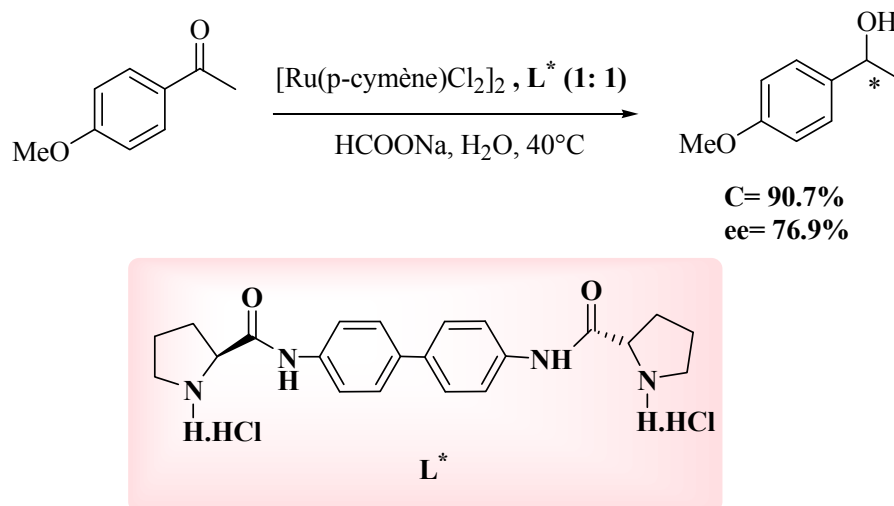


Schéma 27. Réduction asymétrique de la *p*-methoxyacétophénone dans l'eau.

L'utilisation des amides primaires dérivés des acides aminés et des acides hydroxamiques a été décrite par Adolfsson et coll ^[47]. Ils ont testé ces ligands en présence de deux précurseurs métalliques $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ ou $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$, pour la réduction asymétrique des cétones aromatiques dans l'eau. Plusieurs sources d'hydrure et surfactants ont été étudiés. Ce système catalytique s'est avéré être plus actif, en utilisant le formiate de lithium comme source d'hydrure et le SDS comme surfactant. La majorité des cétones ont été réduites avec des bonnes conversions et des énantiosélectivités élevées (Schéma 28).

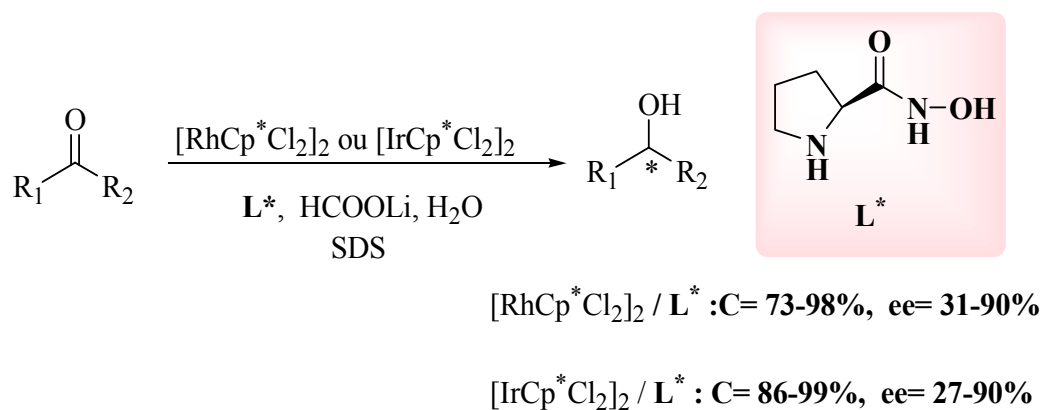


Schéma 28. Réduction de cétones prochirales par des ligands de type amino amides.

^[47] Ahlford, K.; Adolfsson, H. *Catalysis. Communication*. **2011**, *12*, 1118-1121.

II.2.2. Ligands de type aminoalcool

Ce type de ligands, a prouvé son grand potentiel en réduction énantiosélective par transfert d'hydrure dans l'eau. Ces derniers ont fournis des excellentes énantiosélectivités dans les réactions de réductions de cétones catalysées par des complexes de ruthénium (Figure 5).^[48]

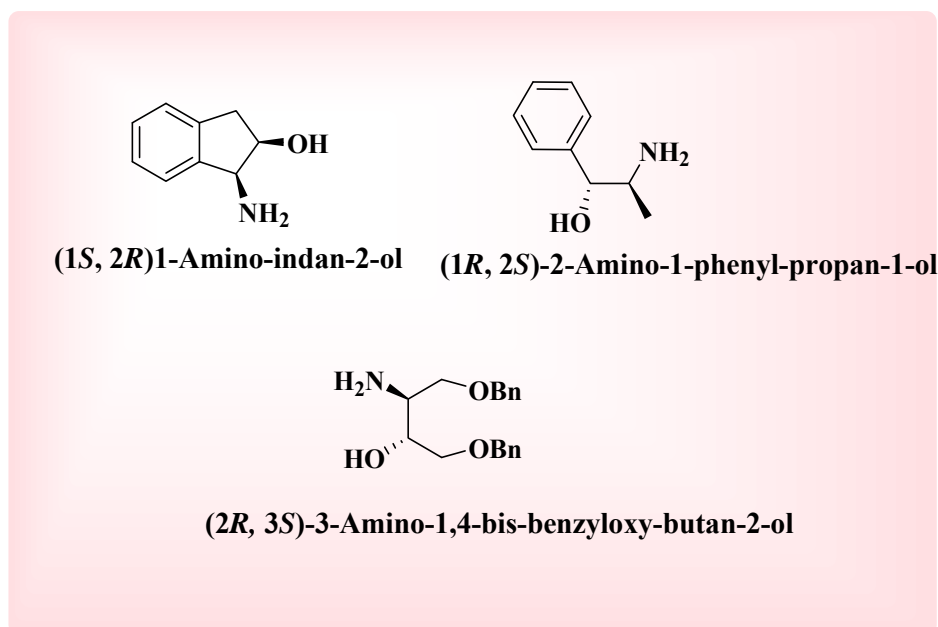


Figure 5. Ligands de type β -aminoalcools utilisés en réduction énantiosélective de cétones.

Des dérivés chiraux du chlorure d'éphédrines ont été employés pour la réduction asymétrique des cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans un milieu aqueux.^[49] Ce système catalytique a conduit aux alcools chiraux correspondants avec de bon rendements chimiques et des excès énantiomériques allant jusqu'à 83% (Schéma 29).

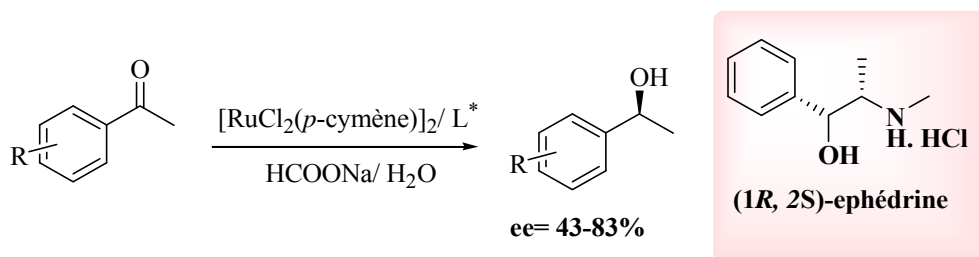


Schéma 29. Réduction asymétrique des cétones avec des chlorures d'éphédrines.

^[48] Christopher, C.; Thoniyot, P.; Cappuccio, F.; Verhagen, J.; Gallagher, B.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, 17, 1301-1307.

^[49] Mao, J.; Wan, B.; Wu, F.; Lu, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7341-7344.

Xiao et coll.^[50], ont étudié la combinaison «métal-ligand». Différents métaux ont été utilisés (Ru, Rh ou Ir) pour la réaction de réduction énantiosélective de l'acétophénone par transfert d'hydrure dans l'eau. En présence de ligands de type β -aminoalcools. Les auteurs ont prouvé que le système (Métal-ligand) montre une influence importante sur la réactivité et la sélectivité du catalyseur. L'augmentation de pH de la solution a amélioré la vitesse de la réaction ainsi que l'excès énantiomérique du 1-phényléthanol (Schéma 30).

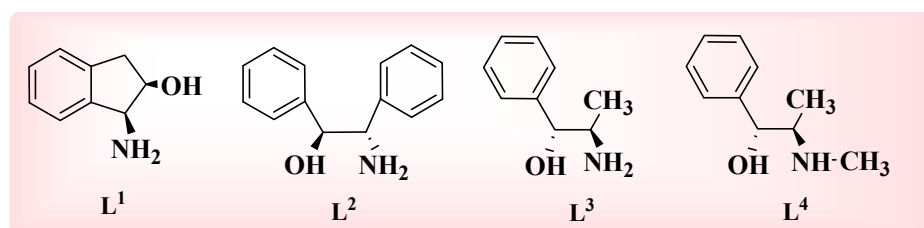
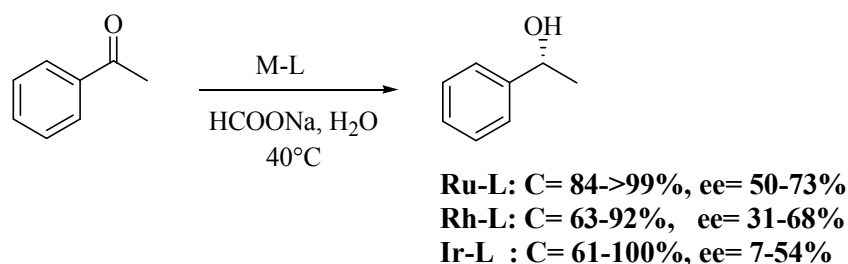


Schéma 30. Réduction de l'acétophénone en présence des amino alcools comme ligands.

II.2.3. Ligands de type diamine

Les ligands de type diamines, ont également été préparés et évalués pour la réduction asymétrique par transfert d'hydrure de cétones en milieu aqueux. La fonctionnalisation de ce type de ligands par des groupements sulfonates ou phosphonates est indispensables pour les rendre hydrosolubles^[51] (Figure 6).

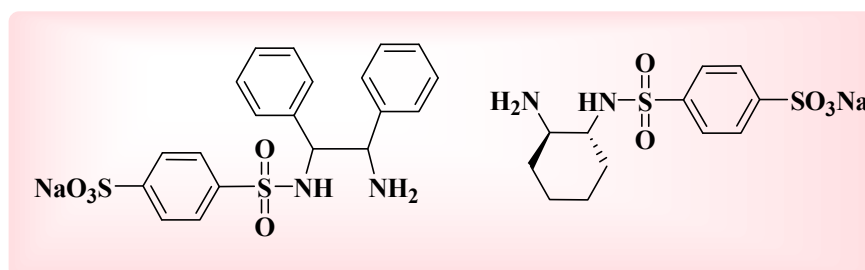


Figure 6. Ligands de type diamines fonctionnalisés.

^[50] Wu, X.; Li, X.; McConville, M.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A ; Chem.* **2006**, 247, 153-158.

^[51] (a) Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 2103 ; (b) Thorpe, T.; Blacker, J.; Brown, S-M.; Bubert, C.; Crosby, J.; Fitzjohn, S.; Muxworthy, J-P.; Williams, J-M-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4041-4043.

En 2004, Hems et coll ^[52] ont rapporté la réduction de cétones aromatiques, avec le complexe de ruthénium (II) coordonné au ligand TsDPEN dans l'eau, et en présence de formiate de sodium comme source d'hydrure. De bonnes activités et énantiosélectivités ont été obtenues (Schéma 31).

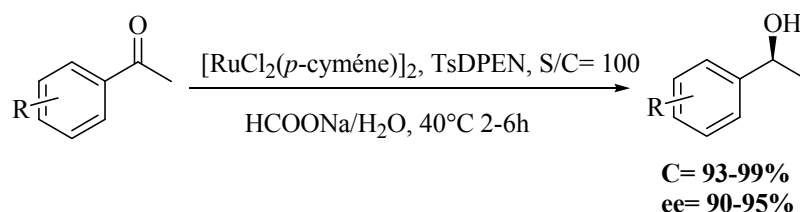


Schéma 31. Réduction asymétrique des cétones par transfert d'hydrure dans l'eau.

Le mécanisme proposé pour la réduction énantiosélective de cétones par le formiate de sodium en présence du système catalytique Ru-TsDPEN est présenté par le Schéma 32.

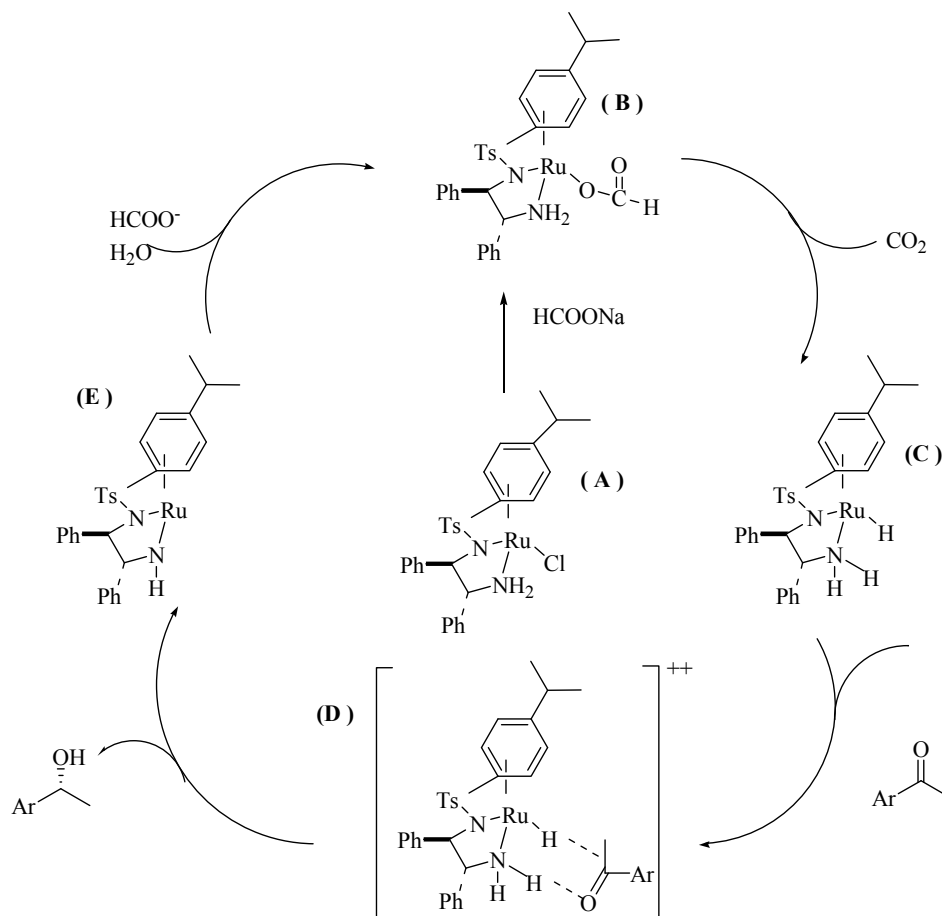


Schéma 32. Mécanisme proposé pour la réduction énantiosélective de cétones par le formiate de sodium en présence du système catalytique Ru-TsDPEN.

^[52] Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821.

Le précurseur catalytique **A** réagit avec le donneur d'hydrure (formiate de sodium) pour donner l'intermédiaire **B** qui évolue rapidement en complexe hydrure **C** catalytiquement actif (complexe jaune de Ru(II) à 18 électrons). Cette espèce **C** oriente et active le substrat dans un état de transition **D**. Cet état de transition est concerté et comprend six centres, dont le ruthénium, le proton et l'amine, l'oxygène du carbonyle, l'hydrure métallique et le carbone électrophile du substrat. L'espèce **D** évolue rapidement pour libérer le produit et l'intermédiaire réactionnel **E** (complexe de Ru(II) à 16 électrons). L'espèce **E** peut à son tour réagir avec la source d'hydrures pour régénérer le complexe hydrure **C** *via* l'intermédiaire **B**. Le mécanisme envisagé consiste en un double transfert de l'hydrure et d'un hydrogène porté par un azote sur la cétone.

Xiao et coll ^[53], ont montré plus tard que la réaction de réduction asymétrique de l'acétophénone avec le ligand (*R,R*)-TsDPEN (diamine monotosylé) associé aux Ru, Rh ou Ir dans l'eau s'est avérée être plutôt plus active que dans l'*isopropanol*. En présence du complexe Rh-TsDPEN dans l'eau, la conversion est quasi-totale (c= 99%) après une demi heure de réaction et une énantiosélectivité de 97% a été obtenue (Schéma 33, Tableau 1).

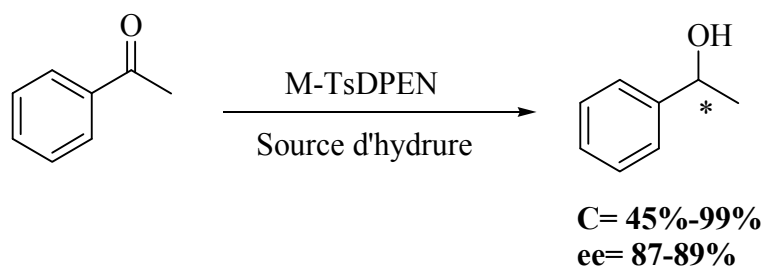


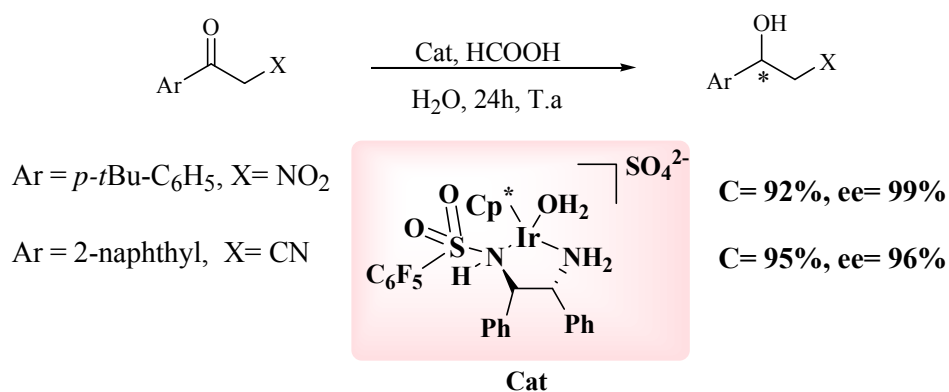
Schéma 33. Réduction asymétrique de l'acétophénone par le complexe M/TsDPEN.

^[53] Wu, X.; Li, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Pettman, A.; Liu, J.; Mills, A. J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209.

Tableau 1. Effet du précurseur métallique et la source d'hydrure sur la réduction asymétrique de l'acétophénone.

Source d'hydrure	Ru-TsDPEN			Rh-TsDPEN			Ir-TsDPEN		
	t(h)	C(%)	ee(%)	t(h)	C(%)	ee(%)	t(h)	C(%)	ee(%)
HCOONa/H ₂ O	1	99	95	0.5	99	97	3	99	93
<i>i</i> Propanol	24	81	89	24	45	89	24	48	87

L'équipe de Carreira, ^[54] a développé un système catalytique efficace pour la réduction par transfert d'hydrure des α -cyanocétones et α -nitrocétones. Ils ont utilisé un catalyseur à base d'iridium (III) coordonné à des diamines chirales. La réaction a été réalisée dans l'eau comme solvant et l'acide formique comme donneur d'hydrure. Les alcools chiraux ont été obtenus avec d'excellentes conversions et énantiosélectivités (Schéma 34).

**Schéma 34.** Réduction énantiosélective de cétones aromatiques.

^[54] Soltani, O.; Ariger, M.A.; Vasquez- Villa, H.; Carreira, E.M. *Org. Lett.* **2010**, *13*, 2893.

L'utilisation de polymères organiques comme support s'est largement développée en chimie organique, notamment pour l'immobilisation du catalyseur afin de permettre leur séparation aisée du milieu réactionnel et éventuellement leur recyclage. ^[55] (Figure 7).

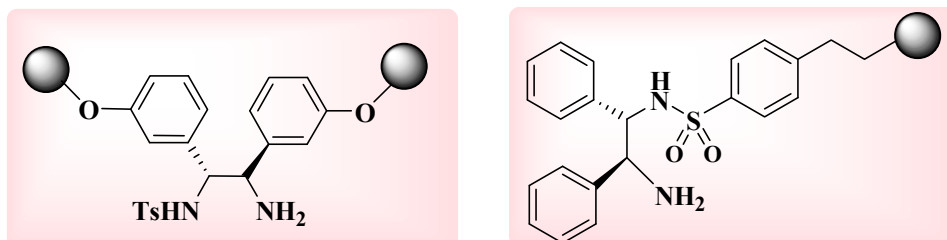


Figure 7. Structure des ligands chiraux de type diamine supportés sur polyéthylène glycol.

Un nouveau complexe de ruthénium coordonné avec un ligand chiral de type diamine dérivé de TsDPEN, supporté sur un polymère polyéthylène glycol, a été rapporté par Shan et coll ^[56] pour la réduction énantiosélective de cétones prochirales dans l'eau. Des rendements chimiques et des énantiosélectivités élevés ont été obtenus par ce système catalytique dans des conditions douces. En plus, le système catalytique a été recyclé huit fois pour la réduction de l'acétophénone sans perte ni son activité ni son énantiosélectivité ($C = >99\%$ $ee = 94\%$) (Schéma 35).

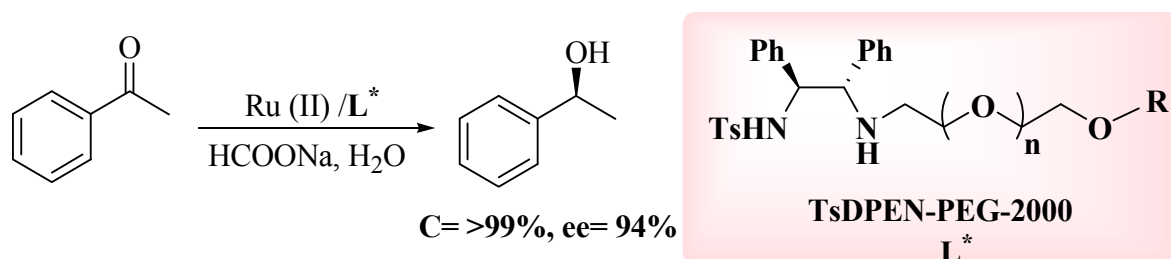


Schéma 35. Réduction asymétrique par transfert d'hydrure de l'acétophénone avec un catalyseur immobilisé.

^[55] (a) Liu, P.N.; Gu, M.; Feiw, Y.; Tu, Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 169-172 ; (b) Li, X.; Wu, X.; Chen, W.; Hancock, F.E.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3321-3324 ; (c) Zhou, H-F.; Fan, Q-H.; Huang, Y-Y.; Wu, L.; He, Y-M.; Tang, W-J.; Gu, L-Q.; Chan, A. S.C. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **2007**, *275*, 47-53 ; (d) Norma, A.C.; Aguirre, G.; Parr-Hake, M.; Somanathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2228-2231.

^[56] Shan, W.; Meng, F.; Wu, Y.; Mao, F.; LI, X. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1687-1690.

II.3. Travaux antérieurs du laboratoire en catalyse énantiosélective avec le complexe de Ru (II).

En 2006, Dr. S. ZEROR a montré que le catalyseur obtenu par l'addition *in situ* de *N*-phénylproline amide sur le $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ dans l'eau est un catalyseur réutilisable pour des réductions consécutives du même substrat aussi bien que pour des réductions de multi-substrats. ^[57] La réduction de l'orthométhoxyacétophénone par le Ru(II) coordonné par un ligand hydrosoluble le *N*-phénylprolinamide en présence de formiate de sodium comme source d'hydrure a conduit à un excellent excès énantiomérique (>99.5%), le catalyseur a été recyclé 15 fois sans perte d'activité ni d'énantiosélectivité (Schéma 36).

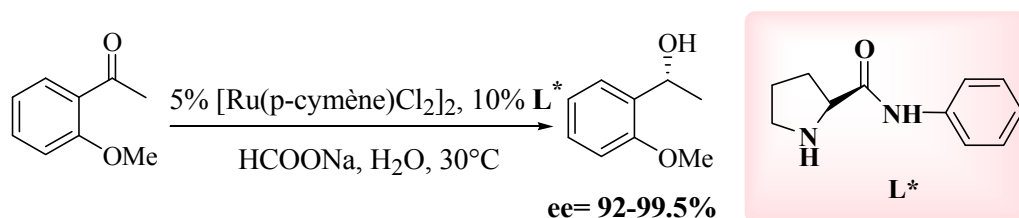


Schéma 36. Réduction asymétrique de l'*o*-méthoxyacétophénone dans l'eau avec le complexe de ruthénium.

En 2008, notre équipe a mis au point de la mesure simultanée des excès énantiomériques de six alcools par GC sur colonne chiral. ^[58] Deux séries de cétones ont été réduites en un seul pot avec le complexe de ruthénium coordonné par divers ligands de type proline amide ainsi que des amino alcools. Cette méthodologie de criblage multi-substrats a permis d'accéder facilement et de façon très économique à la sélection d'un ligand plus énantiosélectif, c'est le ligand proline amide de l' amino indanol (Schéma37).

^[57] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; A-Zouiouche, L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, 256, 85-89.

^[58] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; Aribi-Zouiouche, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 197-204

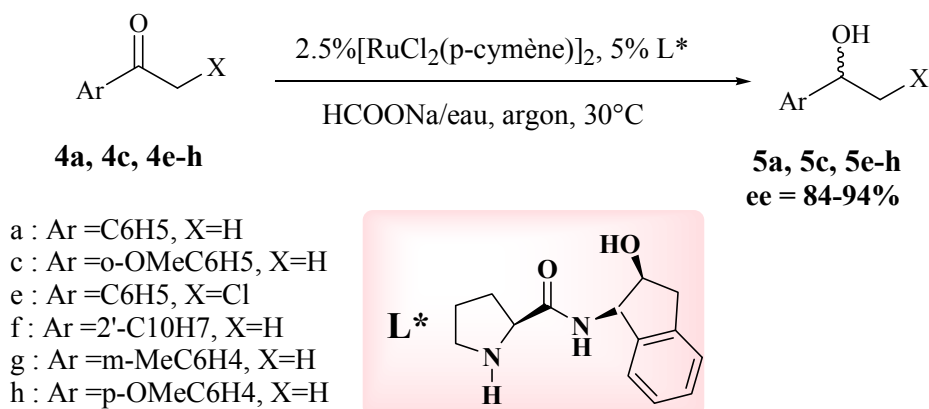


Schéma 37. Réduction d'une série de substrats catalysée par le Ru coordonné à la proline amide de l' amino indanol par transfert d'hydrure dans l'eau.

Dans le même concept, en 2011 Dr. M. Boukachabia a évalué des ligands chiraux de type proline amide et amino alcool pour la réduction énantiosélective de cétones aliphatiques dans l'eau par criblage multi-substrats. ^[59] Cette méthode a permis de sélectionner pour chaque famille de substrats, un ligand fournissant les meilleurs excès énantiomériques de façon très rapide (Schéma 38).

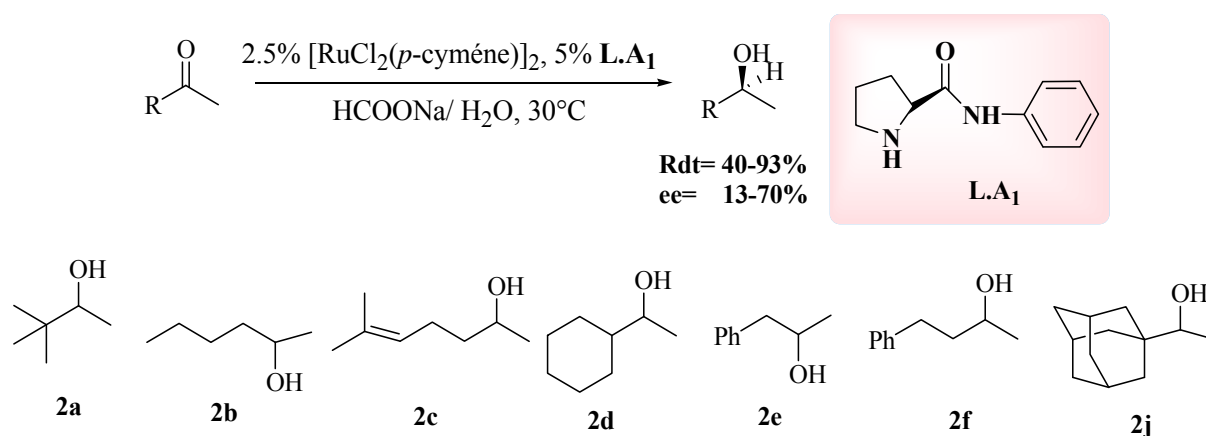


Schéma 38. Réduction asymétrique de cétones aliphatiques par le complexe [RuCl₂(p-cymène)]₂/ L.A₁

^[59] Boukachabia, M.; Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; Aribi-Zouiouche, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1485-1489.

II.4. Conclusion

Au cours de ces dernières années, la réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau est apparue comme l'un des outils incontournables de la synthèse organique pour l'obtention des alcools énantiomériquement enrichis. L'ensemble des données de la littérature présenté antérieurement montre que de nombreux métaux de transition coordonnés par différents types de ligands hydrosolubles ont été employés pour ce type de réaction et de bonnes activités et énantiosélectivités ont été obtenues. L'avantage de ce type de réduction est qu'il a lieu dans des conditions douces. L'utilisation de formiate de sodium comme source d'hydrure donne lieu à une réaction irréversible, il est compatible avec plusieurs types de ligands. Pour ces raisons, nous nous sommes intéressés à l'utilisation des complexes de ruthénium (II) dans la réaction de réduction asymétrique de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau.

III. Description de notre travail : Réduction énantiosélective de cétones aromatiques et hétérocycliques par transfert d'hydrure dans l'eau.

III.1. Introduction

La réduction asymétrique catalytique de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau permet de travailler dans le cadre des principes de «chimie verte » qui correspond à la mise au point de procédés propres et économiquement compétitifs. Donc fournir un simple chemin écologique et vert pour la production d'alcool chiraux. L'utilisation de l'eau comme solvant pour les réductions catalytiques permet une séparation aisée des catalyseurs ainsi leur recyclage ultérieur. Nous avons étudié la réduction énantiosélective de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau. Les catalyseurs étudiés sont des complexes chiraux de ruthénium (II) ligandés aux ligands hydrosolubles de type proline amide ou amino alcool. L'objectif de ce travail est de montrer l'efficacité de nos complexes sur une nouvelle série de cétones aromatiques et hétérocycliques. Les substrats cibles ont été choisis afin de montrer les effets de type structure/ sélectivité avec les ligands choisis.

III.2. Modèle de l'étude

III.2.1. Choix des substrats

Pour évaluer notre système catalytique, nous avons choisi les cétones aromatiques et hétérocycliques suivantes.

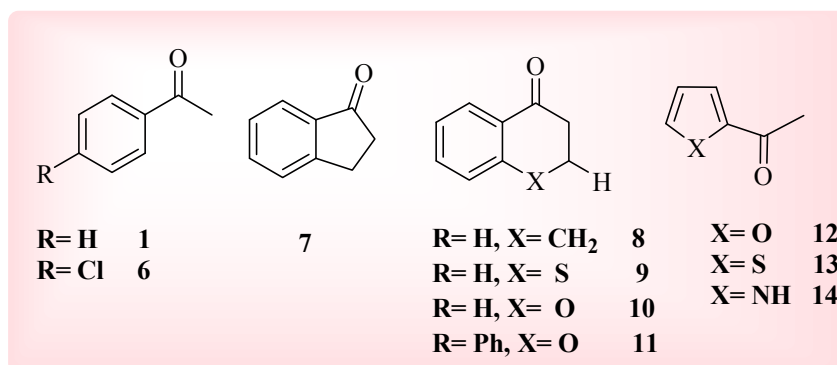


Figure 8. Cétones étudiées.

III.2.2. Système catalytique

Le système catalytique choisi est un catalyseur de ruthénium (II) hydrosoluble, basé sur le dimère $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ en combinaison avec ligand de type proline amide (L_1 , L_3 , L_4 , L_5 et L_6) qui ont été synthétisés au laboratoire ou un ligand commercial L_2 (Figure 9).

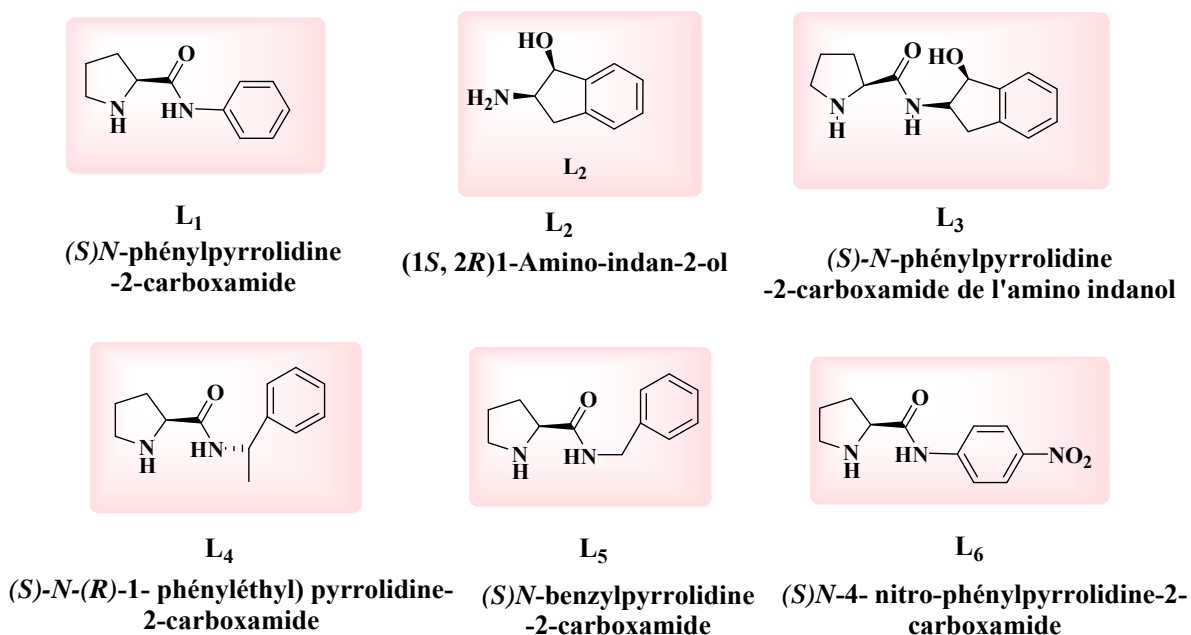


Figure 9. Structure de ligands choisis.

III.2.3. Synthèse de ligand

Les ligands chiraux de type proline amide (**L**₁, **L**₃, **L**₄, **L**₅ et **L**₆) ont été synthétisés selon le protocole décrit par Fu et coll ^[60]. La synthèse se déroulera en deux étapes : la première étape est la réaction d'amidation de 1-(tertiobutoxycarbonyl) pyrrolidine-2-acide carboxylique « (L)-Boc -proline » a été réalisée par l'addition de dicyclohexylcarbodiimine (DCC) dans le dichlorométhane, suivie d'addition de l'amine. Le produit intermédiaire est obtenu avec 70% de rendement. La deuxième étape est celle de la déprotection du produit intermédiaire en utilisant 30% de TFA dans le dichlorométhane à température ambiante. Le produit désiré est obtenu après une simple recristallisation (Schéma 39).

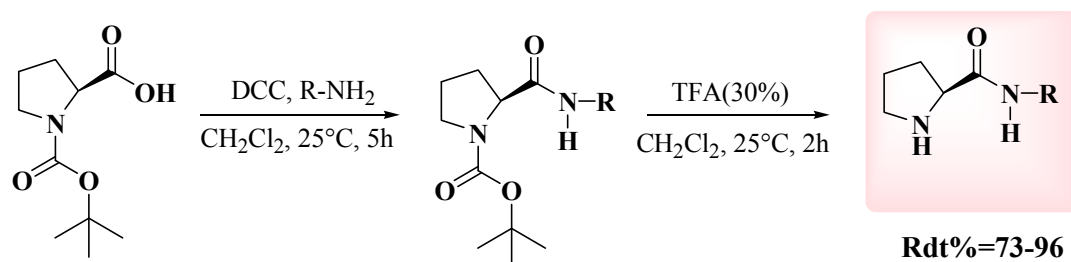


Schéma 39. Synthèse des ligands chiraux de type proline amide.

Les ligands sont obtenus avec de bons rendements dans des conditions qui ont été optimisées et adaptées.

III.3. Réduction asymétrique de cétones aromatiques par transfert d'hydrure dans l'eau

Pour réaliser la réduction énantiosélective des cétones aromatiques par transfert d'hydrure, nous avons utilisé un système catalytiques, à base d'un précurseur métallique dimère $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ coordonné par différents ligands de type proline amide (**L**₁, **L**₃, **L**₄, **L**₅ et **L**₆) ou l'amino indanol (**L**₂) (Schéma 40).

^[60] Fu, Y-Q.; Li, Z-C.; Dang, L-N.; Tao, J-C.; Zhang, S-H.; Tang, M-S. *Tetrahedron : Asymmetry*. **2006**, *17*, 3351-3357.

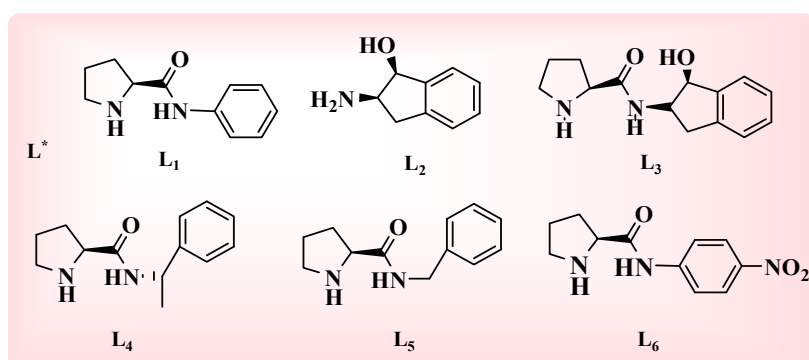
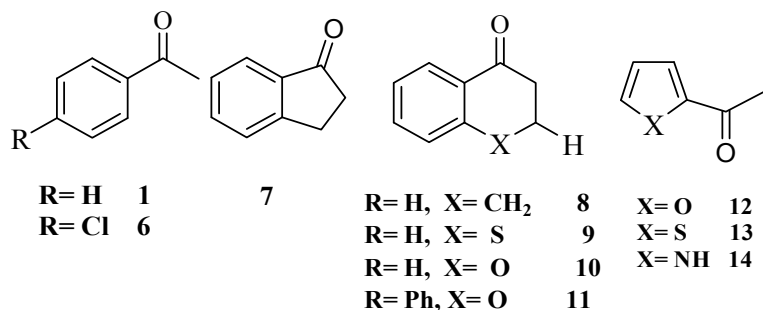
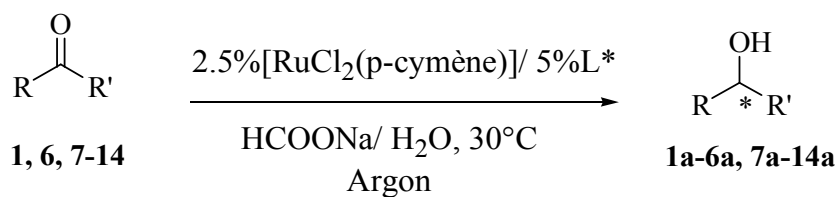
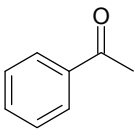
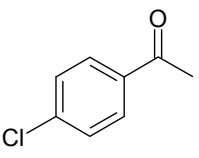
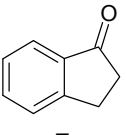
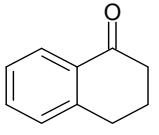
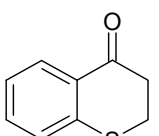
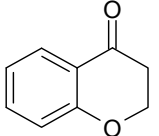
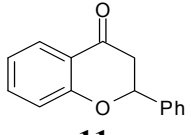
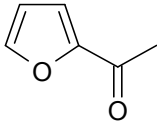
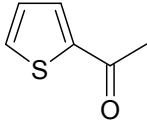


Schéma 40. Réduction asymétrique des cétones prochirales par le système catalytique $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2 / \text{L}^*$ dans l'eau.

Le ligand et le précurseur métallique $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$ sont dissous dans l'eau. Après une heure d'agitation, le formiate de sodium et le substrat sont ajoutés à la solution aqueuse. L'alcool formé est séparé du catalyseur par une simple extraction. Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon pour assurer la stabilité du système catalytique. Les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC ou GC chirale. Le Tableau 2 regroupe les résultats obtenus avec les différents substrats réduits par le complexe de Ru(II).

Tableau 2. Réduction énantiosélective de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau.

Entrée	Substrats	Catalyseur	t(h)	Rdt ^b (%)	Ee ^c (%)	Conf ^d
1		L ₁	4	75	63 ^e	(R)
2		L ₂	20	79	84 ^e	(S)
3		L ₃	24	80	74 ^e	(R)
4		L ₆	22	49	54	(R)
5		L ₁	12	82	60 ^e	(R)
6		L ₂	24	74	71	(S)
7		L ₃	40	78	87	(R)
8		L ₁	4	79	46 ^e	(R)
9		L ₂	4	87	81 ^e	(S)
10		L ₃	20	85	88 ^e	(R)
11		L ₁	4	68	77 ^e	(S)
12		L ₂	22	65	90	(R)
13		L ₃	20	82	94 ^e	(S)
14		L ₄	4jrs	94	---	---
15		L ₅	22	87	44	(S)
16		L ₆	26	55	43	(S)
17		L ₁	4	72	61 ^e	(R)
18		L ₂	22	43	64	(S)
19		L ₃	20	69	98 ^e	(R)
20		L ₄	20	76	96	(R)
21		L ₅	19	50	98	(R)
22		L ₆	22	89	33	(R)
23		L ₁	3	68	55 ^e	(R)
24		L ₂	24	49	87	(S)
25		L ₃	20	76	67 ^e	(R)
26		L ₄	20	73	98.5	(R)
27		L ₅	72	90	98	(R)
28		L ₆	26	60	24	(R)
29		L ₁	120	50	62 ^e	(-)
30		L ₃	144	46	83 ^e	(-)

31	 12	L₁	2	63	42	(<i>S</i>)
32		L₂	18	50	63	(<i>R</i>)
33		L₃	20	60	55	(<i>S</i>)
34		L₄	22	92	69	(<i>S</i>)
35		L₅	24	80	75	(<i>S</i>)
36		L₆	17	72	nd	nd
37	 13	L₁	2	82	11	(<i>S</i>)
38		L₂	18	55	40	(<i>R</i>)
39		L₃	20	60	83	(<i>S</i>)
40		L₄	20	89	45	(<i>R</i>)
41		L₅	22	72	43	(<i>R</i>)
42		L₆	24	80	40	(<i>R</i>)

^a1mmole du substrat avec 2.5% [RuCl₂(*p*-cymène)]₂ et 5% ligand dans 4ml d'eau à 30°C. ^bRendement en produit isolé. ^cee de l'alcool correspondant mesuré par HPLC ou GC chirale. ^d par mesure du pouvoir rotatoire. ^eS.Zeror et al .J.Collin,J-C Fiaud. L.A-Zouioueche. *Adv .Synth.Catal.* **2008**, 350, 197-204.

Les résultats montrent que le système catalytique est très actif, puisque dans tous les cas, les conversions sont totales. L'utilisation de ligand **L₁** a permis l'obtention des alcools avec un temps de réaction plus court comparés à ceux fournis par les autres ligands.

La réduction de l'acétophénone **1** a conduit à des excès énantiomériques modérés avec les deux ligands **L₁** et **L₆** (entrées 1 et 4) alors qu'avec **L₂** et **L₃** on observe une amélioration des excès énantiomérique pour ce substrat (entrées 2 et 3). Le substrat **6** a montré de bons excès énantiomériques avec les deux ligands amino indanol **L₂**, ee= 71% et le ligand **L₁**, ee= 60%, tandis qu'avec le **L₃** on observe une augmentation d'énantiosélectivité ee=87% (entrée 7). On peut dire que la substitution du groupe phényle en position para par un chlore influe sur l'énantiosélectivité de la réaction. L'énantiosélectivité est meilleure avec le ligand **L₂** pour le substrats **1** et pour la cétone **6** avec le ligand **L₃**. Donc, les énantiosélectivités varient selon le substrat et le ligand utilisé.

En présence de la *N*-phénylprolinamide **L₁** comme ligand, la réduction énantiosélective de l'indanone **7** a permis d'obtenir l'alcool correspondant avec un excès énantiomérique modéré (ee= 46%, entrée 8), tandis qu'avec les deux autres ligands **L₂** et **L₃**, une augmentation d'énantiosélectivité a été observée. Le meilleur excès énantiomérique a été obtenu en présence de **L₃** comme ligand (ee=88%, entrée10). La tétralone **8** est réduite avec des excès énantiomériques variables de ee= 77% en utilisant **L₁** à ee = 90% pour **L₂** alors qu'avec **L₃** l'excès énantiomérique est élevé ee = 94% (entrées 11-13). Ces excès énantiomériques de l'alcool **8a** sont plus élevés que ceux obtenus avec l'alcool **7a** en présence des trois ligands

L₁, **L**₂ ou **L**₃ (comparés les entrées 8-10 et 11-13). Donc la grosseur du cycle influe positivement l'énantiosélectivité de la réaction. Afin d'améliorer l'induction asymétrique de l'alcool **8a**, nous avons remplacé le groupe phényle du ligand **L**₁ par un groupe benzyle **L**₅. Malheureusement ce ligand a donné un faible excès énantiomérique de l'alcool **8a** (ee= 44%) comparé aux autres ligands (**L**₁, **L**₂ ou **L**₃). L'utilisation du ligand **L**₆ possédant un groupe attracteur a conduit à un faible excès énantiomérique de l'alcool **7a** (ee=43%, entrée 16).

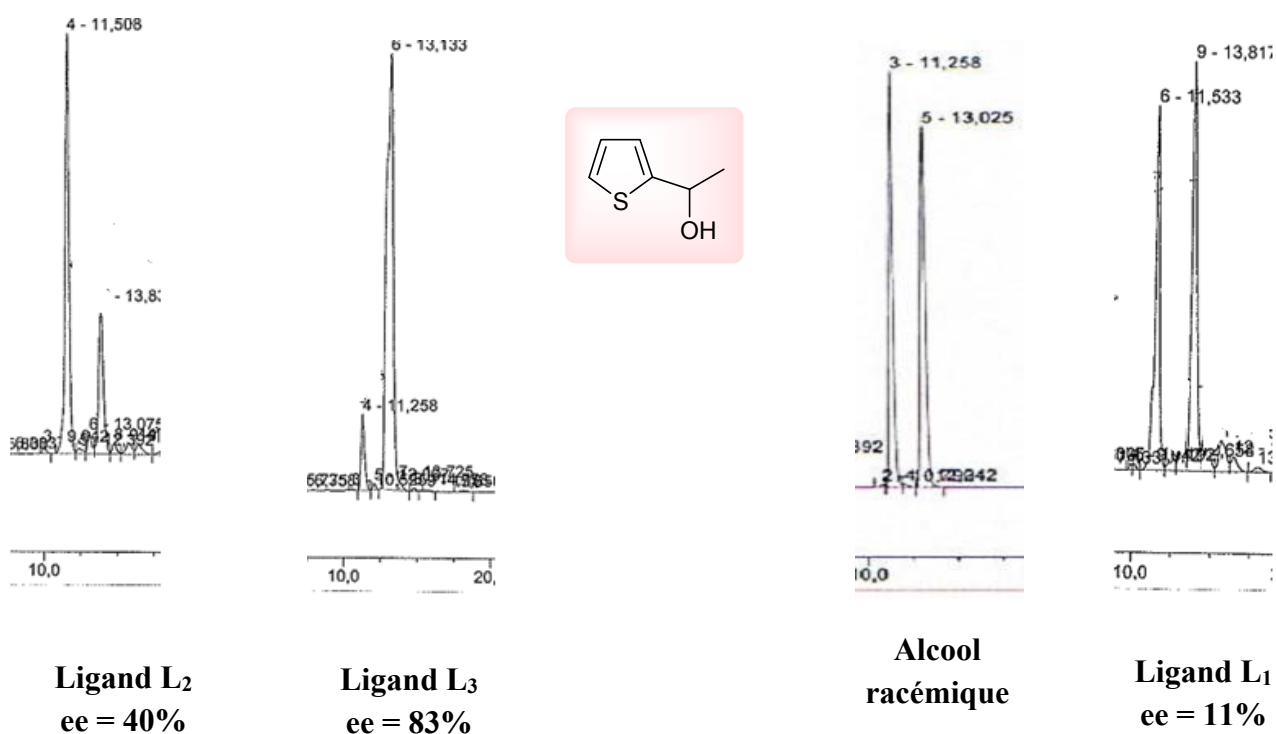
La thiochromanone **9** est réduite avec des excès énantiomériques inférieurs à ceux donnés par la tétralone **8** en présence des ligands **L**₁, **L**₂ ou **L**₆, tandis que les meilleures inductions asymétriques pour la cétone **9** ont été obtenues en présence des ligands **L**₃ et **L**₅ (ee= 98%). Pour améliorer l'induction asymétrique, nous avons induit un second centre asymétrique sur la partie amide du ligand **L**₅. L'utilisation du ligand **L**₄ a conduit à un excès énantiomérique semblable à celui donné en présence du ligand **L**₅ ou **L**₃ (entrée 20). On peut dire que l'influence sur l'énantiosélectivité de la présence du soufre dans le composé **9** est liée à la nature du ligand utilisé.

Pour la chromanone **10**, les excès énantiomériques sont inférieurs à ceux de la tétralone **8** avec **L**₁, **L**₂, **L**₃, **L**₆ (entrées 23-25, 28), tandis qu'avec le ligand **L**₅, un excès énantiomérique élevé ee= 98% est obtenu. Donc, la présence de l'oxygène dans le cycle influe positivement les énantiosélectivités avec les ligands **L**₄ et **L**₅. En présence du **L**₁, la flavanone **11** a donné un excès énantiomérique de 62% (entrée 29), qui est supérieur à celui obtenu avec la chromanone **10** (55%). Un effet semblable a été observé en présence du ligand **L**₃. L'encombrement du substrat augmente l'énantiosélectivité de la réaction.

Les cétones hétérocyclique à cinq chaînons ont été également réduites et ont présenté de bonnes énantiosélectivités. La réduction de l'acétyle furane **12** a donné des excès énantiomériques modérés 42% < ee < 55% avec les deux ligands **L**₁ et **L**₃ (entrées 31 et 33). Une augmentation d'induction asymétrique a été observée en utilisant **L**₂, **L**₄, ou **L**₅. Le meilleur excès énantiomérique a été fourni par le complexe de ruthénium coordonné par le ligand **L**₅ (ee= 75%, entrée 35). Dans ce cas, les résultats montrent une influence modérée du ligand sur les énantiosélectivités de la réaction. Le thiényléthanol **13a** est obtenu avec des excès énantiomériques variables de ee= 11% en utilisant **L**₁ à ee = 40%-45% pour **L**₂, **L**₄, **L**₅ ou **L**₆ ; alors qu'avec **L**₃ l'excès énantiomérique est élevé ee = 83% (entrée 39). Dans ce cas, la présence du soufre dans le cycle influe négativement sur les excès énantiomériques avec les ligands **L**₂, **L**₄, **L**₅ et **L**₆ et positivement pour le ligand **L**₃, ee = 83%.

L'utilisation du ligand **L₆** possédant un groupe attracteur a permis l'obtention des alcools avec un temps de réaction plus long, comparés à ceux fournis par le ligand **L₁**. Les excès énantiomériques de tous les alcools sont plus faibles. Par contre, l'excès énantiomérique de l'alcool **13a** est plus élevé que celui obtenu avec de la *N*-phényl proline amide **L₁** (entrées 37 et 42). Cette diminution d'énantiosélectivité a été déjà observée dans un travail antérieur de notre équipe en utilisant le ligand (4-trifluorométhyl phényl) prolinamide. On a essayé de réduire l'acétyle pyrrole **14**, mais la réaction n'a pas eu lieu en présence de tous les ligands.

Les configurations de tous les alcools **1a**, **6a**, **7a-10a** et **12a** obtenus par la réduction avec (1*R*, 2*S*)-cis-aminoindanol **L₂** sont opposées aux configurations des alcools formés dans les réactions impliquant les ligands **L₁**, **L₃**, **L₄**, **L₅** et **L₆** de type proline amides. Une énantiocomplémentarité ente les ligands **L₁**, **L₃** et les ligands **L₂**, **L₄**, **L₅**, **L₆** a été observée pour l'alcool **13a** (chromatogramme 1).



Chromatogramme 1. Réduction du substrat **13** avec le complexe de ruthénium coordonnés par les ligands **L₁**, **L₂** ou **L₃**.

Les points les plus significatifs que l'on peut relever de ces expériences sont :

- L'utilisation du ligand **L₃** est très favorable au système catalytique et permet d'obtenir des énantiosélectivités élevées avec la majorité des substrats étudiés (**6**, **7-9**, **11** et **13**). Le ligand **L₅** est efficace pour les cétones **9**, **10** et **12**
- L'introduction d'un hétéroatome tel le soufre ou l'oxygène dans le cycle et la grosseur du cycle influent sur l'énantiosélectivité de la réaction, elle est aussi liée à la nature du ligand utilisé.
- Des excellentes inductions asymétriques ont été obtenues avec la thiochromanone **9** et la chromanone **10** qui sont des substrats d'intérêt biologique.
- Une remarque importante est l'énantiocomplémentarité des ligands vis-à-vis des substrats, chaque ligand privilégie l'une des faces énantiotope du substrat et permet d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre des énantiomères majoritaire.

III.4. Réduction asymétrique des cétones aromatiques en présence de la *L*-proline comme ligand dans l'eau

Les résultats obtenus montrent que la réduction de cétone par catalyse avec le complexe de Ru (II) est une méthode efficace permettant d'avoir de molécules de haute pureté optique avec de bons rendements chimiques. Dans ce travail, nous avons cherché à mettre au point des réactions de réduction énantiosélective de cétones avec un catalyseur facile à mettre en œuvre. Il nous a paru intéressant de poursuivre cette étude en examinant l'activité et la sélectivité d'un nouveau système catalytique sur une gamme de substrats. Nous avons choisi un ligand naturel la (*L*)-proline qui n'a jamais été testé dans ce type de réaction. Différentes cétones aromatiques et hétérocycliques ont été réduites avec le complexe de ruthénium coordonné par la (*L*)-proline. Nous avons suivi le même protocole opératoire décrit auparavant, pour réaliser ces réductions asymétriques (Schéma 41). L'ensemble des résultats obtenus est consigné dans le tableau 3.

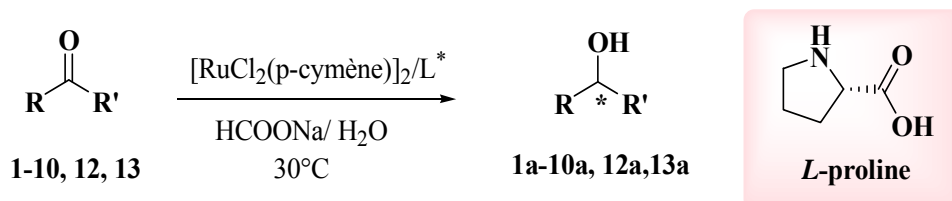
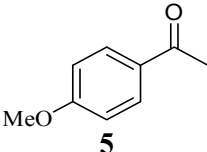
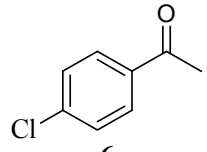
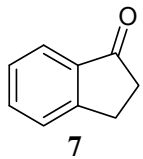
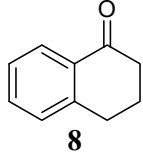
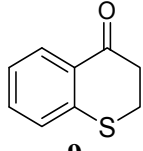
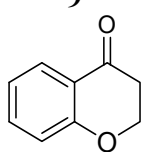
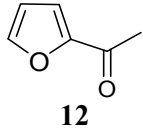
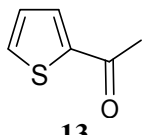


Schéma 41. Réduction asymétrique des cétones aromatiques par le système catalytique $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2/\text{L-proline}$ dans l'eau.

5		24	80	48	(R)	24	49	68 ^d	(R)
6		24	85	45	(R)	12	82	60 ^d	(R)
7		24	81	56	(R)	4	79	46 ^d	(R)
8		24	82	88	(R)	4	68	77 ^d	(S)
9		24	92	91	(R)	4	72	61 ^d	(R)
10		24	99	78	(R)	3	86	55 ^d	(R)
11		24	60	7	(R)	2	63	42	(S)
12		24	80	60	(R)	2	82	11	(S)

^aRendement en produit isolé. ^bee de l'alcool correspondant mesuré par HPLC ou GC chirale. ^c par mesure du pouvoir rotatoire. ^dS.Zeror et al .J.Collin.J-C Fiaud. L.A-Zouioueche. *Adv .Synth.Catal.* **2008**, 350, 197-204. .

Les résultats montrent que le système catalytique est très actif, puisque dans tous les cas, les conversions sont totales. L'utilisation de ligand la (*L*)-proline a permis l'obtention des alcools avec un temps de réaction plus long comparés à ceux fournis par **L**₁.

L'acétophénone **1** a été réduite en 24 heures de temps avec un bon rendement chimique (97%) et un excès énantiomérique modéré (ee=39%) en présence de la (*L*)-proline comme ligand (entrée 1). Le substrat **2** a montré un excès énantiomérique modéré similaire à celui donné par l'acétophénone **1** (comparer entrées 1 et 2). On peut dire que la substitution de la cétone par un chlore en position *ortho* n'améliore pas l'induction asymétrique de la réaction. L'alcool **3a** est obtenu avec un excès énantiomérique de 61% supérieur à celui donné par l'alcool **2a** (comparer les entrées 2 et 3). La présence d'un groupe donneur influe positivement l'énantiosélectivité de la réaction. La 3-méthoxylacétophénone **4** possédant un groupe attracteur a conduit à un excès énantiomérique plus élevé que ceux fournis par les substrats **1** et **2** (comparer l'entrée 1, 2 et 4). La substitution en position *méta* influe positivement l'énantiosélectivité de la réaction. L'alcool **5a** formé dans la réaction de réduction a donné un excès énantiomérique modéré (ee=48%) inférieur à celui fournit avec le substrat **4** ou le groupe méthoxy est substitué en position *méta* (comparer les entrées 4 et 5). La réduction de la cétone **6** a fourni un excès énantiomérique modéré avec le complexe de ruthénium coordonné par la (*L*)-proline (ee =45%). Cette induction asymétrique est similaire à celle fournit par l'*ortho*-chloroacétophénone **2** (entrées 2 et 6). Donc le changement de la position de la substitution du groupe chlore en *para* ou *ortho* n'a aucun effet sur la sélectivité de la réaction. Un excès énantiomérique semblable a été observé pour le substrat **5** dans lequel le groupe chlore est remplacé par le groupe méthoxy (comparer les entrées 5 et 6). Les inductions asymétriques obtenues lors des réductions des dérivés de l'acétophénone **1-6** en présence du ligand **L**₁ sont plus élevées que celles fournies avec le ligand (*L*)-proline. L'amidation de la proline a une influence positive sur la réduction énantioselective des cétones **1-6** dans l'eau. Tous les alcools **1a-6a** ont la même configuration avec les deux ligands. La réduction de l'indanone **7** avec la (*L*)-proline, a permis d'obtenir l'alcool correspondant avec un excès énantiomérique modéré (ee=56%, entrée 7), tandis qu'avec la tétralone **8**, une augmentation de l'énantiosélectivité a été observée (ee=88%). Avec la (*L*)-proline, la thiochromanone **9** a été réduite avec un excellent excès énantiomérique (ee=91%) plus élevé que celui obtenu par la réduction asymétrique de la chromanone **10**. Le ligand (*L*)-proline a permis d'obtenir les alcools **7a-10a** avec des excès énantiomériques plus élevés que ceux obtenus avec le ligand **L**₁. Les alcools **7a**, **9a** et **10a** formés dans la réaction catalysée avec le ligand (*L*)-proline ont

la même configuration que celle donnée par la catalyse avec le complexe de ruthénium coordonné par le ligand **L₁**. Par contre, la configuration de l'alcool **8a** obtenu par la réduction avec (*L*)-proline est opposée à la configuration de l'alcool formé dans la réaction impliquant le *N*-phenylprolinamide **L₁**. Une faible énantiosélectivité a été observée pour le substrat **12** en présence de la (*L*)-proline. Cet excès énantiomérique est inférieur à celui donné par le ligand **L₁** (entrée 12). Une augmentation d'induction asymétrique a été observée pour la cétone **13** avec la (*L*)-proline. L'excès énantiomérique de alcool **13a** est moins élevé avec le ligand **L₁** (ee=11%, entrée 13). Dans ce cas, les résultats montrent que la présence d'un hétéroatome tel le soufre ou l'oxygène dans le cycle influe sur l'énantiosélectivité de la réaction (entrées 11 et 12). Les configurations des deux alcools **12a–13a** obtenus par la réduction avec (*L*)-proline sont opposées aux configurations des alcools formés dans les réactions impliquant le ligand **L₁**.

Les meilleurs excès énantiomériques pour les dérivés de l'acétophénone ont été obtenus avec le complexe de Ru(II)-**L₁**. L'utilisation de la (*L*)-proline comme ligand est très favorable au système catalytique et permet d'obtenir des énantiosélectivités élevées avec les cétones aromatiques hétérocycliques (**8**, **9** et **10**).

III.5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons utilisé le Ru (II) coordonné par différents ligands de type proline amide et aminoalcool pour la réduction de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau. Différentes cétones aromatiques ont été réduites en présence de formiate de sodium comme donneur d'hydrure avec un bon rendement chimique et une bonne énantiosélectivité pour un certain nombre d'entre elles. Nos résultats font apparaître l'efficacité du ligand prolinamide de l'aminoindanol **L**₃ pour la majorité de cétones aromatiques. On constate que l'énantiosélectivité de la réaction est variable, elle dépend de la nature du ligand et de la structure du substrat. On montre également que la nature des ligands permet d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre des énantiomères majoritaire. La possibilité d'utiliser la (*L*)-proline comme ligand a été également mise en évidence. Ces réductions sont décrites pour la première fois. Nos résultats montrent que le catalyseur Ru(II)- (*L*)-proline est particulièrement efficace pour la réduction des cétones aromatiques hétérocycliques (**8**, **9** et **10**). Cependant les excès énantiomériques obtenus par la réduction de l'acétophénone et ses dérivés sont moins bons.

L'un des buts de ce travail est de chercher un catalyseur capable de réaliser un certain nombre de réactions clés, de manière la plus efficace et la plus sélective possible, dans des conditions de la chimie verte. Ces propriétés sont l'apanage des enzymes qui catalysent en milieu biologique différentes réactions et assurent la transformation spécifique de leur substrat. Ces bioréductions seront détaillées dans la partie suivante.

Deuxième partie

*Réduction énantiosélective des cétones prochirales
par biocatalyse*

Chapitre I

Etude bibliographique des réactions de bio-réductions asymétriques de cétones prochirales

Etude bibliographique des réactions de bio-réductions asymétriques de cétones prochirales

I. Généralités sur la bioréduction de cétones prochirales

I.1. Introduction

La chimie organique a connu depuis quelques décennies des avancées attractives dans le domaine de la synthèse de molécules énantiomériquement pures.^[68] Les complexes organométalliques sont très utilisés comme catalyseurs chiraux en synthèse énantiosélective. En revanche, les biocatalyseurs^[69] qui sont habituellement des enzymes à divers stade de purification ou des microorganismes entiers,^[70] sont entrées en compétition avec les métallocatalyseurs et aussi les organocatalyseurs.^[71]

Actuellement, le nombre de procédés industriels faisant appel à la biocatalyse enzymatique pour la synthèse de nombreux secteurs : pharmaceutique, alimentaire ou des parfums ne cesse d'augmenter. Les avantages de la biocatalyse sont liés à la facilité de mise en œuvre de la réaction (température et pression ambiantes), à l'obtention de forte sélectivité (chimio, régio et stéréosélectivité) et aux possibilités de travailler dans un milieu aqueux. La sélectivité des biocatalyseurs représente une caractéristique remarquable et essentielle pour leurs utilisations en synthèse organique puisqu'elle réduit la formation de produits secondaires et en simplifie les opérations de purification. Dans cette partie de travail, nous nous sommes intéressés à la bioréduction de cétones prochirales à l'aide de différents biocatalyseurs.

I.2. Généralités sur les biocatalyseurs

La synthèse asymétrique par voie biotechnologique, reposant sur l'utilisation de transformations enzymatiques ou microbienne a connue un développement notable puisqu'elle permet de créer de manière sélective des molécules chirales sous forme d'un seul énantiomère.^[72]

^[68] (a) Harade, F.; Nishimura, S. *Biochemistry*. **1972**, *11*, 301-308; (b) J. Farkas, W. R. *J. Biol. Chem.* **1980**, *225*, 6832-6835; (c) Kim, K.-H.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4571-4573.

^[69](a) Lehmane. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *123*, 171-776; (b) Klepper, F.; Jahn, E.-M.; Hickmann, V.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2325-2327; (c) Kapitaïn, P.; Gracza, T.; *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, *19*, 38-44.

^[70] Martinez, C.A.; Hu, S.; Dumond, Y.; Tao, J.; Kelleher, P.; Fully, L. *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 392-398.

^[71] Ohgi, T.; Kondo, T.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3629-3633.

^[72] Yang, F.X.; Russel, A.J. *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, *49*, 700.

Les biocatalyseurs destinés à la réduction des groupements carbonyle sont en général des enzymes pures ou entières, de type déshydrogénase et réductase.^[73] Ils sont classés dans la classe (E.C.1.1.1). Pour que l'enzyme présente son activité catalytique, elle nécessite un coenzyme réduit (NADH ou NADPH) qui génère un hydrure, transféré ensuite sur la fonction carbonyle du substrat. Le transfert d'hydrure à partir du coenzyme (NADPH) vers le substrat, peut s'effectuer par quatre modes stéréochimiques.^[74] Comme représenté sur la figure 10, pour les enzymes E_1 ^[75] (alcool déshydrogénase : *Pseudomonas* sp, *lactobacillus Kefir*) et E_2 ^[76] (glycérol déshydrogénase : *Geotrichum candidum*, réductase dihydroxyacétone : *Mucor javanicus*) l'attaque de l'hydrure sur le groupement carbonyle se fait par la face-Si, alors que pour E_3 ^[77](alcool déshydrogénase de la levure, alcool déshydrogénase : *Moraxella* sp.) et E_4 l'attaque se fait par la face-Re.

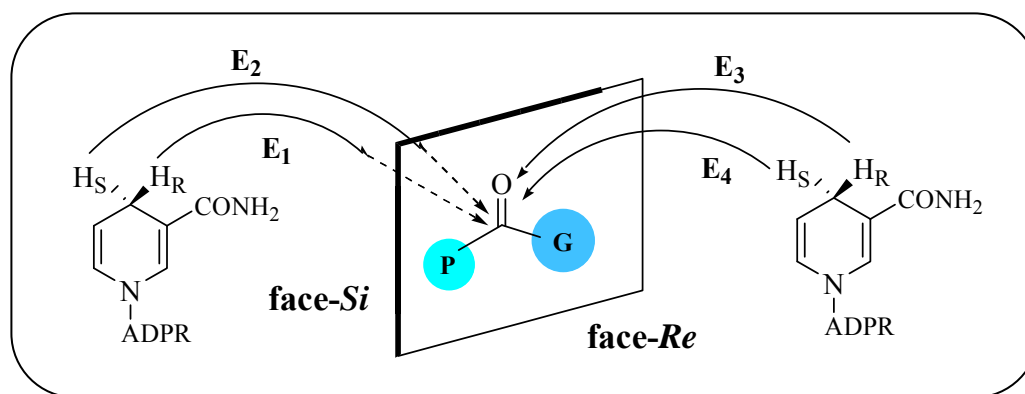


Figure 10. Stéréochimie du transfert d'hydrure du coenzyme vers un composé carbonylé.

^[73] (a) Faber, K. *In Biotransformation in Organic Chemistry*, 2nd. Springer-Verlag: Berlin. **1995**, pp. 145-180; (b) Nakamura, K.; Matsuda, T.; In *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis. A comprehensive Handbook*; Drauz, K.; Waldmann, H. Eds. Wiley-VCH: Weinheim. 2002, pp. 991-1047.

^[74] Nakamura, K.; Yamanak, R.; Matsuda, T.; Tadao, H. *Tetrahedron : Asymmetry*. **2003**, *14*, 2659-2681.

^[75] (a) Bradshaw, C.W.; Fu, H.; Shen, G.-J.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1526-1532; (b) Bradshaw, C.W.; Hummel, W.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1532-1536.

^[76] (a) Nakamura, K.; Shiraga, T.; Miyati, T.; Ohno, A.; *Buel. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1735-1737; (b) Dutler, H.; Van Der Baan, J. L.; Hochuli, E.; Kis, Z.; Taylor, K. E.; Prelog, V. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *75*, 423-432.

^[77] (a) Jones, J. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351-3403; (b) Davies, J.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5405-5410; (c) Lam, L. K. P.; Gain, I. A.; Jones, J. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1611-1615.

I.3. Réduction asymétrique du groupe carbonyle par différents biocatalyseurs

Les biocatalyseurs utilisés pour la réduction asymétrique de groupe carbonyle, sont des enzymes commerciales ou des enzymes pures, leur origine peut être animal ou végétal. ^[78] (Figure 11).

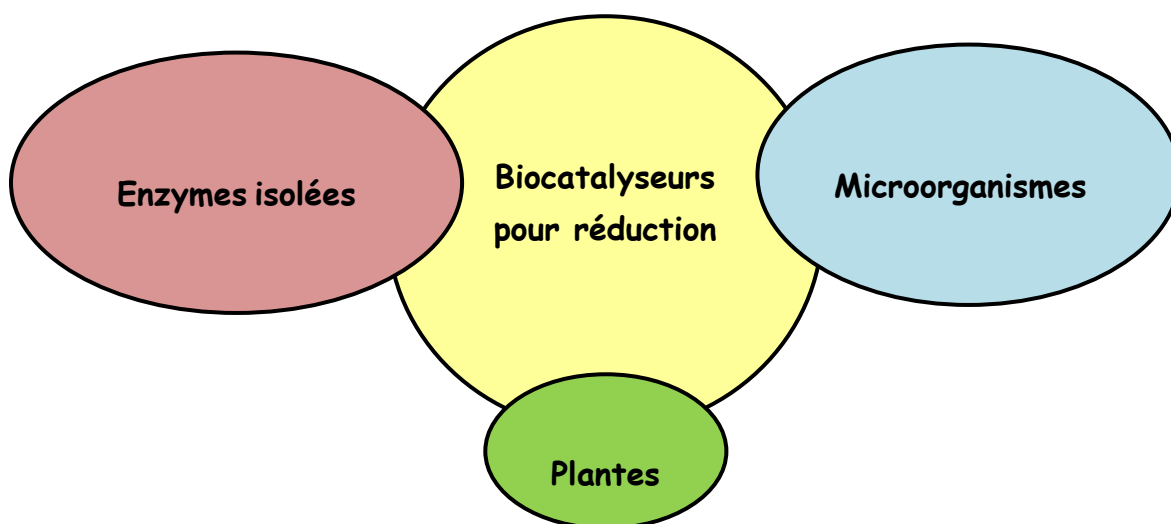


Figure 11. Biocatalyseurs pour la réduction asymétrique du groupe carbonyle.

I.3.1. Réduction de cétones aromatiques en présences des microorganismes

Les champignons de cellules entières sont l'un des systèmes les plus étudiés pour les réactions de biotransformation. Très peu d'espèces fongiques existantes connues. ^[79] L'utilisation de cellules microbiennes entières est particulièrement favorable pour la réalisation de la réduction énantiométrique des cétones. Puisque elles ne nécessitent pas l'addition de cofacteurs pour la régénération du coenzyme réduit. De nombreux travaux ont été effectués sur la réduction du groupe carbonyle en présence des microorganismes. Ces bioréductions sont les plus utilisées, car elles sont très efficaces et applicables à un grand nombre de substrats

^[78] Ni, Y.; Xu, J-H. *Biotechnologie Advances*. **2012**, *30*, 1279-1288.

^[79] Borges, K. B.; Borges, W.S.; Patrón, R.D.; Pupo, M.T.; Bonato, P.S.; Collado, I.G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 385-397.

Différents microorganismes tels que *Rhodotorula minuta* IFO 0920, *Candida parapsilosis* IFO 0708 et *Aspergillus niger* ont été employés pour la bioréduction de la cétopentolactone. [80] Ces réductions ont été réalisées dans un milieu de culture du microorganisme ensemencé et ont donné le produit désiré avec de bons excès énantiomériques (Schéma 42).

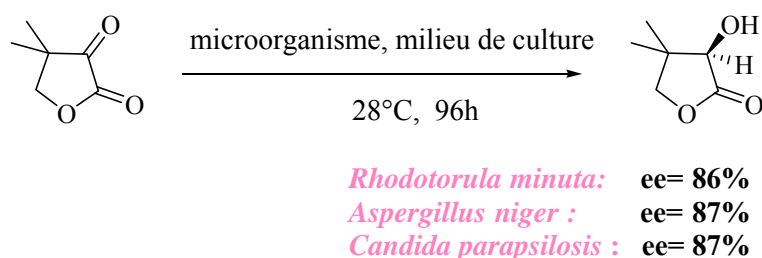


Schéma 42. Réduction de la cétopentolactone par différents microorganismes.

Il a été supposé que l'enzyme responsable de cette bioconversion est la cétopentolactone réductase (E C.1.1.1.168).

La levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*) sous sa forme compressé commerciale peut assurer la bioréduction et la régénération du coenzyme, les équivalents réducteurs étant apportés par un substrat fermentescible tel que le saccharose. Cette bioconversion est couramment employée pour la réduction de cétones très diverses, simples ou fonctionnalisées.

En 2001, Medson et coll [81] ont rapporté la réduction des β -cétoesters par *Saccharomyces cerevisiae* dans un solvant organique. Les β -hydroxy esters correspondants ont été obtenus avec des excellents excès énantiomériques (>99%), et des très bons rendements (96%) (Schéma 43).

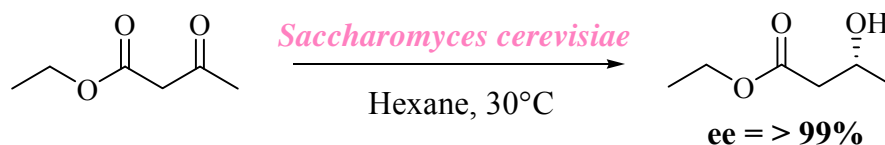


Schéma 43. Réduction d'ethyl-3-oxobutanoate par *Saccharomyces cerevisiae*.

[80] Shimizu, S.; Hata, H.; Yamada, H. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2285-2291.

[81] Medson, C.; Smallridge, A.J.; Trehwella, M.A. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* **2001**, *11*, 897-903.

L'équipe de Vitale ^[82], ont rapporté l'utilisation d'une souche de levure cultivée la *Kluyveromyces marxianus*, pour la réduction énantiosélective des aryl cétones différemment substitués dans des conditions réactionnelle très douce. La réduction de *p*-nitroacétophénone a fournis l'alcool correspondant avec un excellent excès énantiomérique de 96% (Schéma 44). Les résultats obtenus montrent que le microorganisme *Kluyveromyces marxianus*, représente un biocatalyseur de choix pour ce genre de réaction.

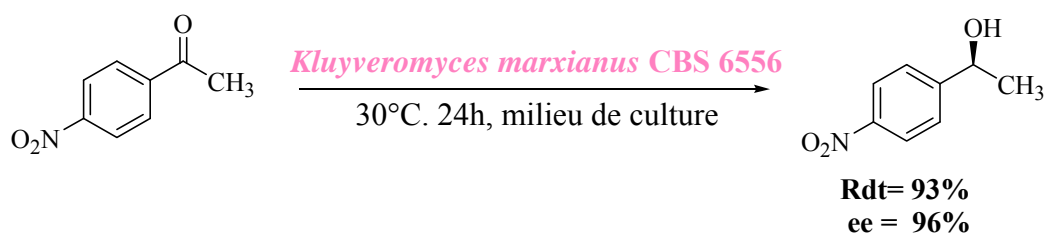


Schéma 44. Réduction énantiosélective de la *p*-nitroacétophénone par un microorganisme.

Deux microorganismes *Aspergillus terreus* et *Rhizopus oryzae* ont été évalués pour la bioréduction des cétones aromatiques, par Andrade et coll.^[83] Les auteurs ont examiné l'influence de la nature du co-solvant sur l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction. Comparés aux autres co-solvants testés (THF, éther diéthylique, toluène, DMSO et acétonitrile) le glycérol s'est avéré être le meilleur co-solvant pour cette réaction. Des conversions allant jusqu'au 99% et des énantiosélectivités de l'ordre de 99% ont été obtenues. Les deux champignons (*Aspergillus terreus* et *Rhizopus oryzae*) ont permis l'obtention des alcools secondaires désirés avec d'excellentes inductions asymétriques (Schéma 45).

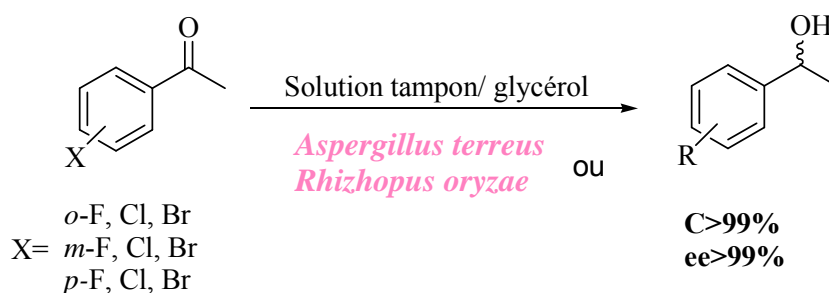


Schéma 45. Bioréduction des dérivés halogénés de l'acétophénone par *Aspergillus terreus* ou *Rhizopus oryzae* dans le système solution tampon/ glycérol.

^[82] Vitale, P.; D'Introno, C.; Perna, F.M.; Perrone, M.G.; Scilimati, A. *Tetrahedron : Asymmetry*. **2013**, *24*, 389-394.

^[83] Andrade, L.H.; Piovan, L.; Pasquini, M.D. *Tetrahedron : Asymmetry*. **2009**, *20*, 1521-1525.

En 2012, Pal et coll ^[84] ont décrit la réduction asymétrique par biocatalyse de cétones hétéro aryle en utilisant trois nouvelles souches fongiques : *Penicillium sp*, *Alternaria alternata* et *Talaromyces flavus*. Les alcools hétéro aryle souhaités qui sont des intermédiaires importants en chimie médicinale ont été obtenus avec des excès énantiomériques élevés et de très bons rendements.

L'addition de glucose, l'acide glutamique, le 2-propanol ou l'éthanol en tant que co-substrats pour la régénération de cofacteur de la *Penicillium sp*, a été examiné. Bien que la régénération du coenzyme en présence du 2-propanol a été légèrement inférieure par rapport aux autres cosubstrats, les auteurs ont choisi le cosubstrat (*isopropanol*) dont le produit est facilement éliminable (Schéma 46).

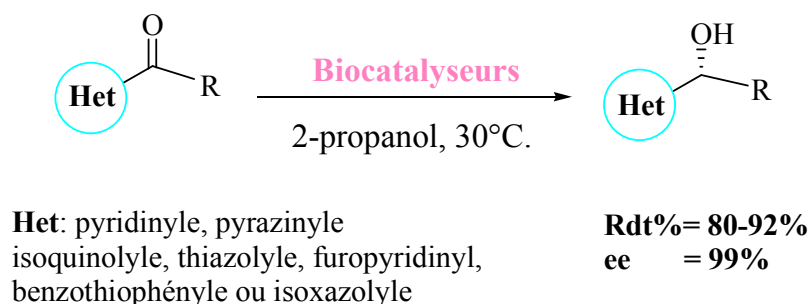


Schéma 46. Réduction asymétrique des cétones hétéro aryle par des souches fongiques.

La réduction énantiosélective des cétones prochirales par les microorganismes et spécialement par la *Saccharomyces cerevisiae*, fournit les alcools correspondants optiquement actifs avec des excès énantiomérique modérés à excellents. Cependant ce système catalytique présente des inconvénients comme : la récupération difficile du produit désiré et que parfois la réduction des fonctions carbonylées par les microorganismes nécessitent l'addition des coenzymes (NADH et NADPH) qui sont en général coûteux.

^[84] Pal, M.; Srivastava, G.; Moon, L.S.; Jolly, R.S. *Bioresource Technology*. **2012**, *118*, 306-314.

Les alcools secondaires ont été récupérés avec des rendements modérés à excellents et d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 98%. Ils ont également effectué la réduction de certaines cétones dans un système biphasique (aqueux-organique). Les auteurs ont remarqué que l'addition d'un solvant organique non miscible à l'eau diminue significativement l'activité du biocatalyseurs et les alcools sont obtenus avec de faible rendement. En effet cette addition peut détruire la couche lipidique de la cellule microbienne et donc diminuer son activité (Schéma 48). Un essai de recyclage de *Daucus carota* a été réalisé, l'acétophénone a été réduite avec seulement 20% de conversion après dix jours de réaction.

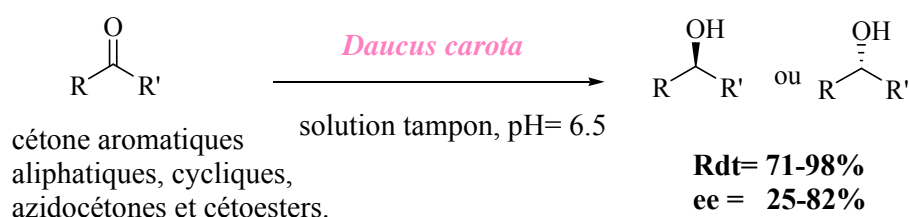


Schéma 48. Réduction énantiosélective de différentes cétones par la racine de *Daucus carota*.

Par la suite, ils ont réduit différentes cétones prochirales (indanone, tetralone et les monoterpènes) en alcools correspondants énantiomériquement enrichis ayant un potentiel biologique. En utilisant les carottes (*Daucus carota*) ou *Saccharomyces cerevisiae*.^[92] Les cétones étudiées, ont été réduite avec d'excellentes énantiosélectivités (ee= 70-99%). Les résultats montrent que la biocatalyse est une méthode de choix en terme de simplicité, d'efficacité et de coût (ne nécessite pas l'ajout d'un coenzyme NAD(P)H au milieu réactionnelle) (schéma 49).

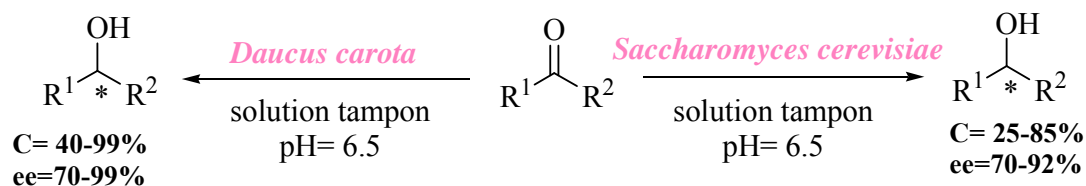


Schéma 49. Réduction énantiosélective des cétones prochirales par *Daucus carota* et *Saccharomyces cerevisiae*.

^[92] Yadav, J.S.; Reddy, G.S.K.K.; Sabitha, G.; Krishna, A.D.; Prasad, A.R.; Rahaman, H.-U-R-R.; Rao, K.V.; Rao, A.B. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 717-723.

En 2006, l'équipe d'Andrade^[93] a évalué la bioréduction des cétones aromatiques ainsi que la biooxydation des alcools secondaires. Seize plantes ont été utilisées pour effectuer les réactions de biooxydo-réduction, qui sont : Les racines de bardane, patate douce blanc, tubercules de patate douce rouge, tubercules de pommes de terre, betteraves, tubercules d'igname, racines de ciboulette, racines de coriandre, racines de gingembre, tubercules de taro, racines de lotus, racines de manioc, arracacha racines, racines de navet, racines de radis et racines de yacón. Les racines d'arracacha comparés aux autres plantes sont avérés le meilleur biocatalyseur pour ce type de réaction (ee= 98%). Les auteurs ont également montré qu'à partir d'un mélange racémique d'alcool, l'un des deux énantiomères est biooxydé sélectivement à la cétone correspondante qui est réduite en deuxième étape en présence d'une autre enzyme redox, en fournissant l'alcool correspondant avec une énantiosélectivité bien définie (Schéma 50).

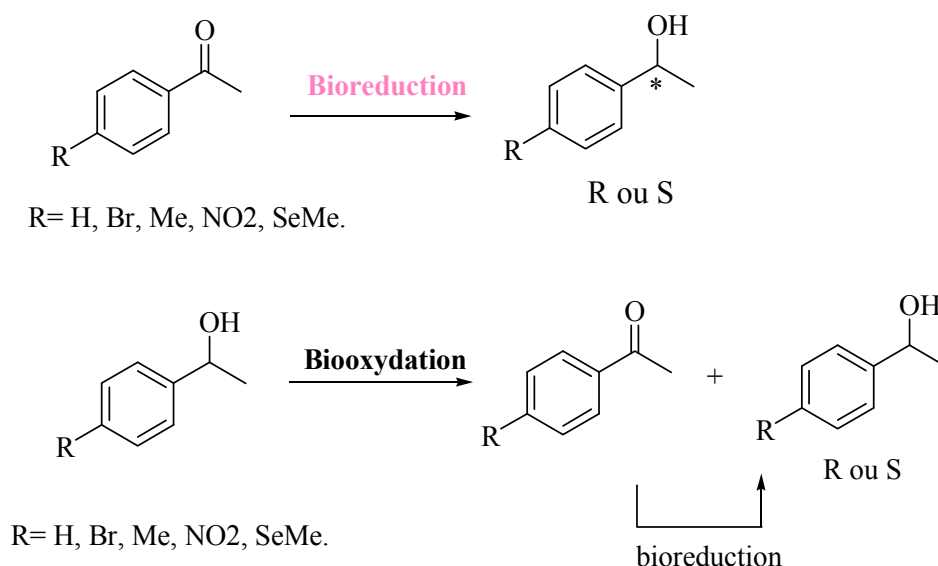


Schéma 50. Bioréduction de cétones aromatiques et biooxydation des alcools secondaire.

^[93] Andrade, L.H.; Utsunomiya, R.S.; Omori, A.T.; Porto, A.L.M.; Comasseto, J.V. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *38*, 84-90.

L'étude de la régio et l'énantiosélectivité de la réaction de la réduction de dicétones en présence de biocatalyseurs a été également étudiée.^[94] Utsukihara et coll ^[95], ont choisi les légumes suivants : carotte, pomme de terre, patate douce, pomme, radis japonais, concombre, bardane et l'oignon pour réaliser la bioréduction de la (+) et (-)-camphorquinone. Ce processus catalytique est avantageux parce que ces légumes peuvent être obtenus dans toutes les saisons, en plus ils ne coutent pas cher. La réduction de la (+)-camphorquinone par la bardane (*Articum lappa*) a fourni l'alcool (-)-3-exo-hydroxycamphore comme produit majeur avec une excellente sélectivité. La meilleure stéréosélectivité pour la réduction de la (-)-camphorquinone (ee= 85%) a été obtenue en utilisant l'oignon (*Allium cepa*) comme biocatalyseur (Schéma 51).

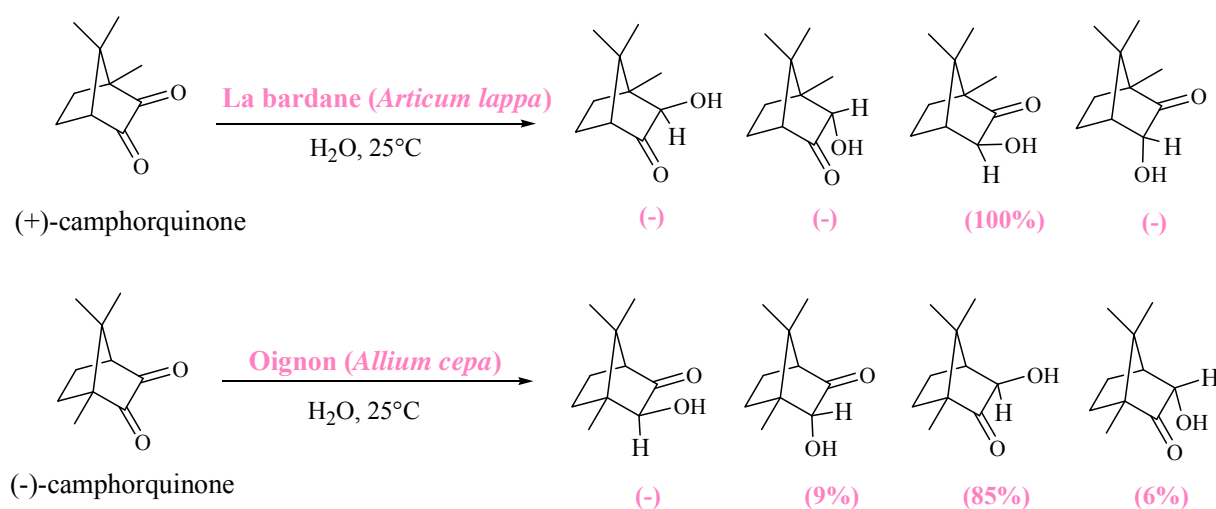


Schéma 51. Biotransformation de la (+)-camphorquinone et la (-)-camphorquinone par les légumes.

^[94] (a) Drochner, D.; Müller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 211-215; (b) Mori, K.; Mori, H. *Org. Synth.* **1993**, 8, 312-315; (c) Mori, K.; Takayama, S.; Yoshimura, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 91-95; (d) Fuhshuku, K.; Funa, N.; Akeboshi, T.; Ohta, H.; Ohta, S.; Sugu, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 129-135.

^[95] Utsukihara, T.; Watanabe, S.; Tomiyama, A.; Chai, W.; Horiuchi, C.A. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, 41, 103-109.

Un autre exemple de la bioréduction de dicétones aromatiques polycycliques a été publié par Tong et coll. ^[96] Ils ont examiné la régio et l'énantiosélectivité de la réduction de l'acénaphthénquinone substituée, catalysée par des plantes dans des conditions réactionnelles douces (Schéma 52). Parmi quinze légumes et fruits utilisés, les deux plantes qui ont permis d'obtenir respectivement le (+) et (-) monohydroxyacénaphthénones avec une conversion élevée et une très bonne induction asymétrique sont les pêches (*Prunus persica* (L.) Batsch., C= 98%, ee= 71%) et les carottes (*Daucus carota* L., C= 95%, ee= 81%) (figure12). Une énantiocomplémentarité de ces deux biocatalyseurs a été observée.

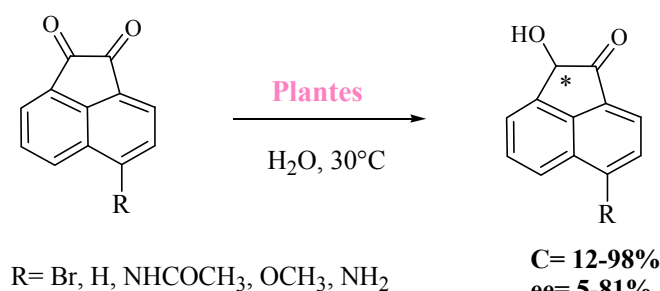


Schéma 52. Bioréduction de l'acénaphthénquinone substituée par différentes plantes.

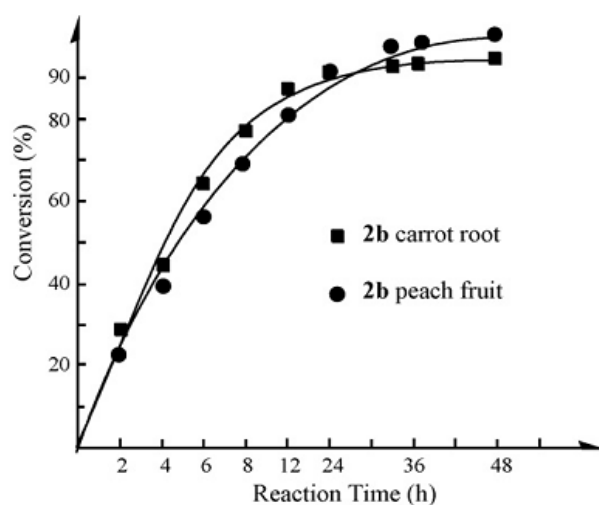


Figure 12. Etude de la conversion de la réaction en fonction du temps pour la réduction de l'acénaphthénquinone catalysée par les carottes et les pêches.

^[96] Tong, L.P.; Cui, J.N.; Ren, W.M.; Wang, X.Y.; Qian, X.H. *Chinese Chemical Letters*. 2008, 19, 1179-1182.

Xie et coll ^[97] ont décrit la réaction de la bioréduction de fluorénones substituées en présence d'additif. La réaction est catalysée avec différents fruits et légumes (raisins, pomme, banane, orange, pomme de terre, fraise, l'ail, l'oignon et cerise) dans un milieu aqueux. Les auteurs ont montré que le meilleur excès énantiomérique (ee= 99%) a été fourni par les raisins (*Vitis spp*) (Schéma 53). Différents surfactants ont été testés (SDS, Tween-20 et le Triton X-100). La meilleure conversion (C= 97%) a été obtenue en présence de Triton X-100 (1%) comme surfactant (Figure13). Lors de cette étude, ils ont également observé que les meilleures énantiométries ont été fournies avec les cétones substituées par des groupements électro-attracteurs.

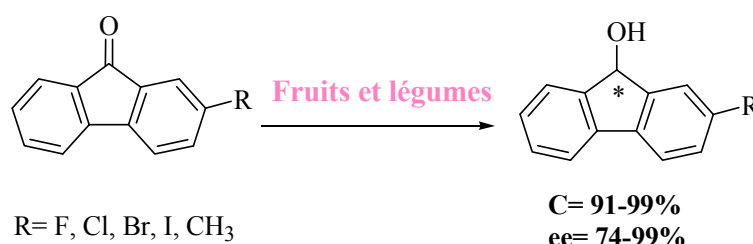


Schéma 53. Réduction énantiosélective de différentes fluorénones par les légumes.

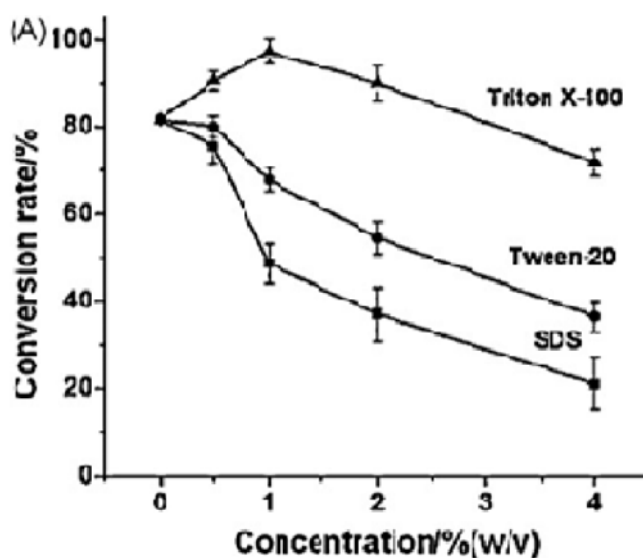


Figure 13. Effet de surfactant sur la conversion de la réaction de bioréduction.

^[97] Xie, B.; Yang, J.; Yang, Q.; Yuan, W. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, *61*, 248-288.

Dans le même contexte, Xu et coll.^[98] ont étudié la réduction asymétrique de l'acétophénone par des légumes qui sont : **pommes** (*Malus pumila*), **carottes** (*Daucus carota*), **concombre** (*Cucumis sativus*), **l'oignon** (*Allium cepa*), **pommes de terre** (*Solanum tuberosum*), **radis** (*Raphanus sativus*), et **patate douce** (*Ipomoea batatas*). Les meilleurs résultats ont été fournis en utilisant les carottes (ee= 96%) et les pommes de terres (ee= 93%). Ensuite, ils ont examiné l'influence du pH sur la réactivité et l'énantiosélectivité du biocatalyseur. Les meilleurs excès énantiomériques et rendements ont été obtenus à un pH=7. Les bons résultats obtenus prouvent l'efficacité de ce système catalytique pour ce genre de réaction (Schéma 54).

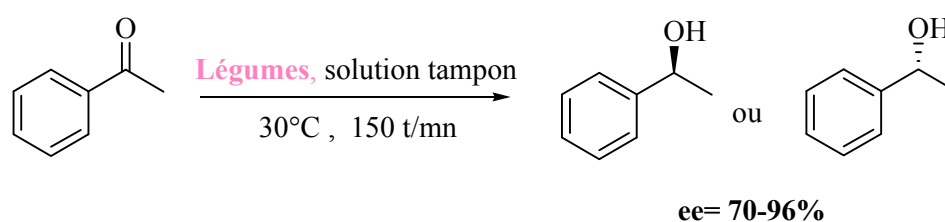


Schéma 54. Réduction asymétrique de l'acétophénones catalysée par les légumes.

Récemment, l'équipe de Phukan et coll.^[99] ont décrit une méthode simple et efficace pour la bioréduction d'un ensemble de composés carbonyles, en utilisant la tomate fraîche (*Lycopersicon esculentum*). La réaction a été réalisée à température ambiante et dans un milieu aqueux. Les alcools désirés sont obtenus en générale après 25 à 35 heures de réaction. Les auteurs ont constaté que le système catalytique est régéosélectif puisque les liaisons C=C n'ont pas été réduites et que les cétones à la fois cycliques ou acycliques sont réduites en alcools chiraux avec de bons rendements chimiques (Rdt=70-95%) et d'excellentes énantiiosélectivités (ee=92-99%) (Schéma 55).

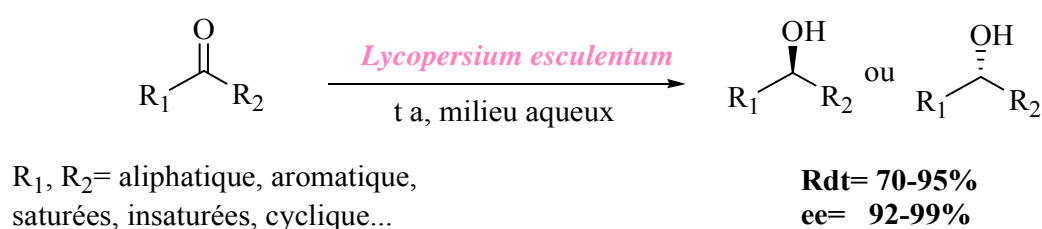


Schéma 55. Bioréduction de composés carbonyles par la tomate fraîche (*Lycopersicon esculentum*).

^[98] Xu, C.; Zhonghua, Y.; Rong, Z.; Gai, Y.; Jiabao, Y. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. **2010**, *18*, 1029-1033.

^[99] Phukan, K.; Devi, N. *International Journal of ChemTech Research*. **2012**, *4*, 203-207.

Récemment, la première réaction de bioréduction par des tissus végétaux dans un solvant organique a été décrite par Majewska et coll ^[100]. Les auteurs ont réalisé la réduction de la trans-4-phénylbut-3-én-2-one, en utilisant les racines de carotte (*Daucus carota* L.), céleri-rave (*Apium graveolens* L. var. *rapaceum*) ou betterave (*Beta vulgaris* L. subsp. *Vulgaris*) dans l'isooctane. L'alcool chiral (*S*)-trans-4-phénylbut-3-en-2-ol a été obtenu avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques élevés. La réaction par ce système catalytique a été régiosélective, puisque la réduction s'est produite seulement pour la fonction carbonylée. La biotransformation de cette cétone a été également effectuée dans des solvants polaires tels que l'eau et l'acétonitrile, aucune réduction n'a été observée, probablement due à l'insolubilité du substrat dans les solvants polaires (Schéma 56).

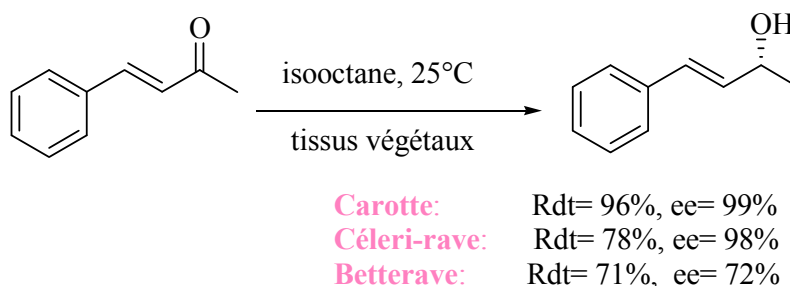


Schéma 56. Réduction de la trans-4-phénylbut-3-én-2-one par les légumes dans l'isooctane.

I.4. Conclusion

Ce résumé bibliographique concernant la réduction asymétrique par biocatalyse montre que c'est une méthode particulièrement intéressante et universelle. Elle présente plusieurs avantages ; simple à mettre en œuvre, génère peu de produits secondaires et elle est chimio-, régio- et énantiosélective. Ces systèmes enzymatiques écologiques, sont disponibles à un faible coût et ils ont souvent lieu dans des conditions très douces.

La recherche de nouveaux biocatalyseurs énantiosélectifs et d'accès facile, reste toujours un des objectifs majeurs : le chapitre suivant présentera les résultats obtenus en bioréduction des cétones aromatiques, en utilisant des nouveaux biocatalyseurs.

^[100] Majewska, E.; Kozłowska, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6331-6332.

Chapitre II

*Réduction énantiosélective de cétones aromatiques par le
Gingembre et différents fruits dans l'eau*

Réduction énantiosélective de cétones aromatiques par le Gingembre et différents fruits dans l'eau.

II.1. Introduction

Les tissus végétaux sont des biocatalyseurs potentiels pour la réaction de réduction asymétrique. Puisque de nombreuses cellules végétales contiennent une variété d'enzymes de type oxydo-réductases et un système de régénération de cofacteur. La réduction asymétrique, catalysée par ce type de biocatalyseurs offre d'excellents résultats. ^[101] Plusieurs travaux ont prouvé que les cétones simples peuvent être réduites par les plantes avec une excellente énantiosélectivité ^[102], Cependant peu d'articles sont publiés pour la réduction des cétones aromatiques simples prochirales catalysées par des cellules végétales, pour cela il est important d'explorer ce type de catalyse. Dans cette partie nous allons étudier la réaction de réduction énantiosélective de cétones aromatiques prochirales catalysées par divers fruits et plante endémiques.





II.2. Choix des biocatalyseurs et des substrats

Pour réaliser ce travail nous avons choisi trois fruits frais de notre région ; les nèfles (*Mespilus germanica* L.), la mandarine (*Citrus reticulata*) et l'arbousier de chypre (*Arbutus andrachne* L.) ce dernier est un fruit sauvage qui pousse dans les montagnes. Nous avons utilisé aussi les racines du gingembre (*Zingiber officinale*) (Tableau 4).

^[101] Nagaki, M.; Imaruka, H.; Kawakami, J.; Saga, K.; Kitahara, H.; Sagami, H.; Oba, R.; Ohya, N.; Koyama, T. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2007**, *47*, 33-36.

^[102] Yang, Z.H.; Zeng, R.; Yang, G.; Wang, Y.; Li, L.Z.; Lü, Z.S.; Yao, M.; Lai, B. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *35*, 1047-1051.

Tableau 4. Biocatalyseurs choisis.

Biocatalyseurs	Noms communs	Noms Scientifiques	Famille
	Les nèfles	<i>Mespilus germanica</i>	Rosacées
	Mandarine clémentine	<i>Citrus reticulata</i>	Aurantiacées
	Arbousier de chypre	<i>Arbutus andrachne</i>	Ericaceae
	Gingembre	<i>Zingiber officinale</i>	Zingibéracées

Pour évaluer notre système catalytique, nous avons utilisé les cétones aromatiques et hétérocycliques suivantes :

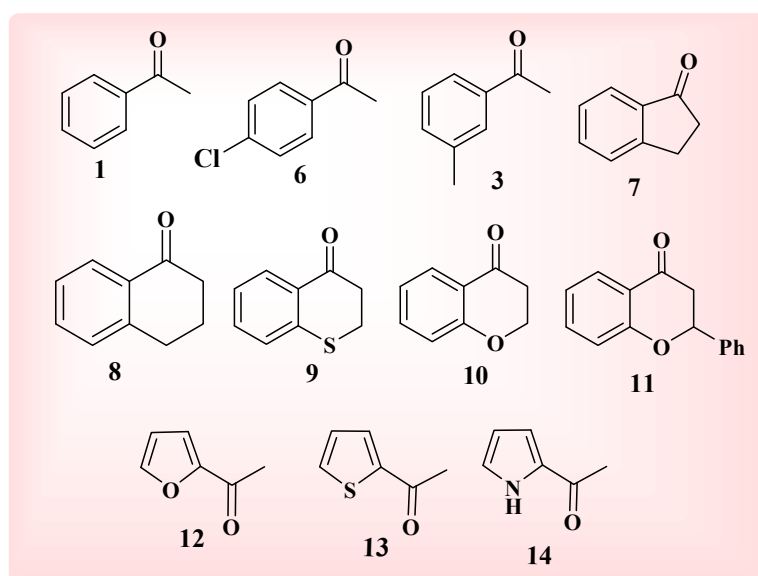


Figure 14. Cétones aromatiques et hétérocycliques choisies.

II.3. Réduction asymétrique de cétones aromatiques prochirales par différents fruits et plante

Après l'étude bibliographique présentée précédemment, nous avons pu constater que la réduction des cétones prochirales par des légumes donne d'excellents résultats. Nous avons donc, au cours de ce travail, examiné l'activité et l'énantiosélectivité de quelques biocatalyseurs endémiques pour la réduction asymétrique de cétones prochirales dans l'eau (Schéma 57).

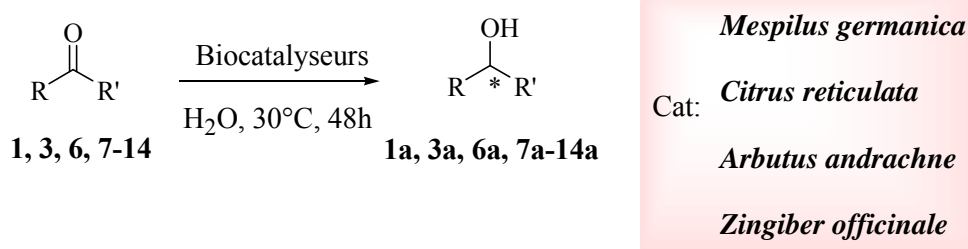


Schéma 57. Réduction énantiosélective de cétones aromatiques par biocatalyse.

II.3.1. Optimisation des conditions de la réaction de bioréduction

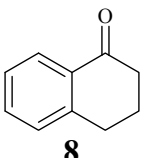
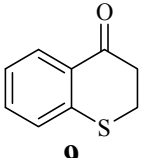
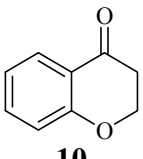
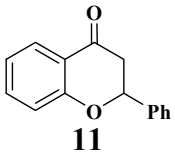
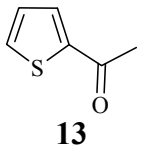
Afin d'optimiser les conditions de la réaction de biotransformation, nous avons tenté dans un premier temps de réduire l'acétophénone par divers légumes. Pour réaliser notre étude, nous avons suivi le protocole opératoire décrit par L.H. Andrade et coll.^[96] On a commencé par les carottes puisque de nombreux travaux ont été rapportés pour ce biocatalyseur. La réaction a été réalisée dans l'eau à température ambiante, après 6 jours de faible conversion a été obtenue. Par la suite, nous avons essayé d'utiliser d'autres végétaux comme; les chou blanc et rouge, la tomate, l'oignon et les pommes. En utilisant le même protocole opératoire, mais aucune réduction n'a été observée sauf avec les chou rouge où une faible conversion a été observée. Par la suite, Nous avons cherché à optimiser la réaction de bioréduction asymétrique de l'acétophénone par les carottes. Nous avons examiné l'effet du milieu réactionnel, la température, la quantité du biocatalyseur et le temps de la réaction sur l'activité de la réaction. Le mélange est agité à 30°C, après 48 heures, la conversion de la réaction est constante, indiquant que la réaction atteint son équilibre. Nous avons effectué cette biotransformation dans les deux milieux (l'eau et une solution tampon pH=7). Les mêmes conversions ont été obtenues. A partir de ce résultat nous avons décidé de continuer notre étude dans l'eau distillée.

Après les tests catalytiques que nous avons effectués, nous avons décidé d'évaluer des fruits de notre région. Dans un premier temps, nous avons examiné l'activité et l'énantiosélectivité des nèfles (*Mespilus germanica* L.) endémique en tant que biocatalyseur pour la réduction asymétrique de cétones dans l'eau. Ces fruits sont très répandus en Algérie. Il est habituel de trouver un néflier dans les jardins des maisons. Les nèfles n'ont jamais été testées pour la réduction énantiosélective de cétones prochirales. Par la suite, la mandarine, l'arbousier de chypre et enfin le gingembre ont été également testés pour ce type de réaction.

Le fruit est épluché et coupé en petits morceaux dans l'eau, le substrat est ajouté à la solution aqueuse. Après 48 heures, l'alcool formé est séparé du biocatalyseur par filtration suivie d'une simple extraction. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 5.

Tableau 5. Réduction énantiosélective des cétones aromatiques par différents biocatalyseurs.

Entrée	Substrats	Biocatalyseurs ^a	t(h)	Rdt ^b (%)	Ee ^c (%)	Conf ^d
1	 1	<i>Mespilus germanica</i>	48	80	62	(S)
2		<i>Citrus reticulata</i>	48	---	---	---
3		<i>Arbutus andrachne</i>	48	32	29	(R)
4		<i>Zingiber officinale</i>	48	39	79	(S)
5	 6	<i>Mespilus germanica</i>	48	34	85	(S)
6		<i>Citrus reticulata</i>	48	41	23	(S)
7		<i>Arbutus andrachne</i>	48	32	33	(S)
8		<i>Zingiber officinale</i>	48	40	83	(S)
9	 3	<i>Zingiber officinale</i>	48	32	63	(-)
10	 7	<i>Mespilus germanica</i>	48	38	25	(R)
11		<i>Citrus reticulata</i>	48	43	94.9	(S)
12		<i>Arbutus andrachne</i>	48	---	---	---
13		<i>Zingiber officinale</i>	48	36	26	(S)

14	 8	<i>Mespilus germanica</i>	48	34	89	(R)
15		<i>Citrus reticulata</i>	48	30	99	(R)
16		<i>Arbutus andrachne</i>	48	36	95	(R)
17		<i>Zingiber officinale</i>	5jrs	---	---	---
18	 9	<i>Mespilus germanica</i>	48	35	98	(R)
19		<i>Citrus reticulata</i>	48	29	86	(S)
20		<i>Arbutus andrachne</i>	48	31	28	(S)
21		<i>Zingiber officinale</i>	48	32	70	(S)
22	 10	<i>Mespilus germanica</i>	48	41	83	(S)
23		<i>Citrus reticulata</i>	48	35	31	(S)
24		<i>Arbutus andrachne</i>	48	32	23	(S)
25		<i>Zingiber officinale</i>	48	61	36	(S)
26	 11	<i>Mespilus germanica</i>	48	41	34	(-)
27	 13	<i>Mespilus germanica</i>	48	51	51	(R)
28		<i>Citrus reticulata</i>	48	---	---	---
29		<i>Arbutus andrachne</i>	48	30	64	(S)
30		<i>Zingiber officinale</i>	48	29	15	(S)

^a Immoles du substrat avec 100g du biocatalyseurs dans 200mL d'eau à 30°C. ^bRendement en produit isolé. ^cee de l'alcool correspondant mesuré par HPLC ou GC chirale. ^d par mesure du pouvoir rotatoire.

II.4. Résultats et discussion

La réduction asymétrique des cétones aromatiques par des biocatalyseurs est reconnue dans ces dernières années comme une méthode de choix pour leur disponibilité et d'autant plus pour leur grande sélectivité. Dans ce travail nous avons tenté de réduire une série de cétones aromatiques et hétérocycliques par des fruits et plante (les nèfles (*Mespilus germanica* L.), la mandarine (*Citrus reticulata*), l'arbousier de chypre (*Arbutus andrachne* L.) et le gingembre (*Zingiber officinale*)). Les réactions ont été effectuées dans un milieu aqueux. Des conversions modérées ont été obtenues dans la majorité des cas.

La bioréduction de l'acétophénone **1** a conduit à des bons excès énantiomériques avec les deux biocatalyseurs le gingembre et les nèfles (entrées 1 et 4) alors qu'avec l'arbousier de chypre on observe une diminution de l'excès énantiomérique pour ce substrat (entrée 3). L'alcool formé **1a** dans la réaction catalysée avec les nèfles a la même configuration que celle donnée par la catalyse avec le gingembre et opposée à celle fournie par l'arbousier de chypre. En présence du gingembre, la réduction énantiosélective de la *m*-méthylacétophénone **3** a permis d'obtenir l'alcool correspondant avec un bon excès énantiomérique (ee=63%, entrée 5). Cet excès énantiomérique de l'alcool **3a** est inférieur à celui obtenu avec l'alcool **1a**. La présence d'un groupe donneur méthyle en position *mé*ta influe négativement l'énantiosélectivité de la réaction catalysée par le gingembre. Le substrat **6** a montré d'excellents excès énantiomériques avec le gingembre et les nèfles (ee= 83-85%). Des faibles énantiosélectivités ont été obtenus en présence des deux biocatalyseurs l'arbousier de chypre et la mandarine (entrées 7 et 8). On peut dire que la substitution du groupe phényle en position para par un groupe chlore améliore l'énantiosélectivité de la réaction. L'énantiosélectivité est meilleure avec le gingembre pour le substrat **1** et pour la cétone **6** avec les nèfles. Pour l'alcool **6a**, la même configuration a été obtenue avec les quatre biocatalyseurs. La biotransformation de l'indanone **7** par la *Citrus reticulata* a montré une excellente énantiosélectivité (ee=95%, entrée 11) tandis qu'avec la *Mespilus germanica* L. et *Zingiber officinale* des faibles excès énantiomériques ont été obtenus (entrées 10 et 13). L'alcool formé **7a** dans la réaction catalysée avec la mandarine a la même configuration que celle donnée en présence de l'arbousier de chypre et opposée à celle fournie par les nèfles. La tétralone **8** est réduite avec des excès énantiomériques variables de ee= 89% en utilisant les nèfles à ee = 95% pour l'arbousier de chypre alors qu'avec la mandarine l'excès énantiomérique est le plus élevé ee = 99% (entrées 14-16). Avec le *Zingiber officinale* aucune réduction n'a été observée après cinq jours de réaction. L'alcool **8a** a la même

configuration (*R*) avec les trois biocatalyseurs. Les excès énantiomériques de l'alcool **8a** sont plus élevés que ceux obtenus avec l'alcool **7a** en présence des nèfles et la mandarine (comparés les entrées 10-11 et 14-15). Donc la grosseur du cycle influe positivement l'énantiosélectivité de la réaction. Nous avons également étudié l'influence d'un hétéroatome dans le cycle. La thiochromanone **9** est réduite avec un excès énantiomérique inférieur à celui donné par la tétralone **8** en présence de l'arbousier de chypre (entrées 16 et 20), tandis que les meilleures inductions asymétriques pour la cétone **9** ont été obtenues en présence des nèfles (ee= 98%) et la mandarine (ee=86%). L'alcool formé **9a** en utilisant la mandarine a la même configuration que celle donnée en présence de l'arbousier de chypre et le gingembre et opposée à celle fournie par les nèfles. Pour la chromanone **10**, les excès énantiomériques sont inférieurs à ceux de la tétralone **8** avec les trois biocatalyseurs la mandarine, le gingembre et l'arbousier de chypre (entrées 23-25), tandis qu'avec les nèfles, un excès énantiomérique élevé ee= 83% est obtenu. Ces excès énantiomériques sont inférieurs à ceux obtenus avec l'alcool **9a**. L'alcool **10a** a la même configuration (*S*) avec les quatre biocatalyseurs. En présence des nèfles, la flavanone **11** a donné un excès énantiomérique de 34% (entrée 26), qui est inférieur à celui obtenu avec la chromanone **10** (83%). L'encombrement du substrat diminue l'énantiosélectivité de la réaction. Les cétones hétérocycliques à cinq chaînons ont été également réduites. Le thiényléthanol **13a** est obtenu avec des excès énantiomériques variables de ee= 15% en utilisant gingembre à ee= 51% pour les nèfles; alors qu'avec l'arbousier de chypre l'excès énantiomérique est élevé ee = 64% (entrée 29). L'alcool formé **13a** dans la réaction catalysée avec le gingembre a la même configuration que celle donnée en présence de l'arbousier de chypre et opposée à celle fournie par les nèfles. Pour l'acétyle furane **12** et l'acétyle pyrrole, les réactions de réductions n'ont pas eu lieu. Dans ce cas, la présence du soufre dans le cycle influe l'activité et l'énantiosélectivité de la réaction. Nos résultats montrent qu'il y a une affinité biocatalyseur/substrat lors de la réaction de réduction énantiosélective de cétones prochirales. Les meilleures énantiosélectivités sont obtenues par différents biocatalyseurs selon la structure du substrat, les nèfles pour les cétones **6**, **9** et **10**, la mandarine pour les substrats **7** et **8**, le gingembre pour la *p*-chloroacétophénone **6** et l'arbousier de chypre pour la 2-acétyle thiophène **13**. Une énantiocomplémentarité entre les différents biocatalyseurs a été observée dans certains cas. Les configurations de tous les alcools **1a**, **7a**, **9a** et **13a** obtenus par la réduction avec les nèfles sont opposées aux configurations des alcools formés dans les réactions impliquant les autres biocatalyseurs.

II.5. Bioréduction énantiosélective de la chroman-4-one avec les différents états et parties des nèfles

Nos résultats font apparaître l'efficacité des nèfles (*Mespilus germanica* L.) comme biocatalyseur notamment pour la réduction des cétones aromatiques hétérocyclique à six chaînons. Nous avons essayé de valoriser le fruit pourri en l'utilisant comme biocatalyseur pour la réduction du substrat modèle la chromanone **10**. Les nèfles ont été laissées en dehors du réfrigérateur pendant 30 jours. Ces dernières ont été ensuite utilisées pour réduire le substrat **10**. L'alcool isolé est obtenu avec un rendement modéré et un excès énantiomérique similaire à celui fourni par le fruit frais (tableau 6, entrée 2). Ce résultat prouve la capacité des nèfles pourries de réduire la chromanone sans changement significatif dans l'excès énantiomérique en comparaison avec les nèfles fraîches. Pour déterminer quelle partie de nèfle agit en tant que bio système catalytique, nous avons également effectué la réduction de la chromanone **10** dans l'eau en présence de différentes parties du fruit et avons comparé leurs activités et énantiosélectivités à celles données par le fruit entier. A cet effet, nous avons réalisé les réductions dans le jus de fruit, la chair qui a été obtenue après avoir essoré le fruit et enfin la chair des nèfles séchées. (Schéma 58). L'ensemble des résultats obtenus sont résumés dans le tableau 6.

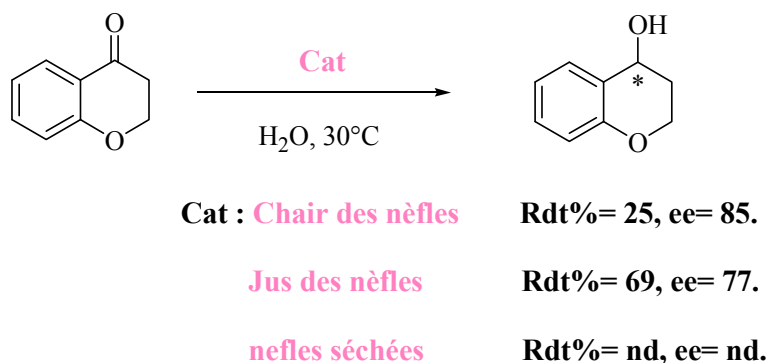


Schéma 58. Bioréduction énantiosélectives de la chroman-4-one par les différentes parties des nèfles.

Tableau 6. Bioréduction asymétrique de la chroman-4-one par les différentes parties des nêfles et le fruit pourri

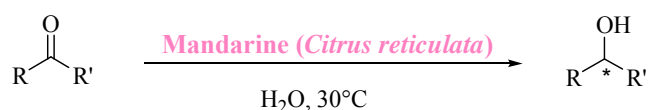
Entrée	Etats des nêfles ^a	t(h)	Rdt (%)	ee(%)	Conf
1	Fraîches (entières)	48	31	83	(S)
2	Pourries	48	39	75	(S)
3	Chair	48	25	85	(S)
4	Jus	48	69	77	(S)
5	séchée	120	nd	nd	nd

^anêfles séchées : après avoir séparé le jus de la chair du fruit, nous avons mis la chair à l'étuve pendant 48h à 40°C.

La réduction du chromanone **10** utilisant la chair de fruit a été effectuée. L'alcool isolé a été obtenu avec un faible rendement chimique (25%) et un excès énantiomérique semblable à celui fourni par le fruit entier (ee= 85%, entrée 3). Le jus de fruit a été examiné et a permis de réduire la chromanone **10** sans changement significatif dans l'excès énantiomérique. L'alcool **10a** a été isolé avec un rendement (69%) plus élevé que ceux obtenus avec le fruit entier et la chair des nêfles (entrées 1, 3 et 4). L'utilisation du jus de nêfles comme biocatalyseur améliore le rendement chimique de la réaction. En revanche, aucune réaction de réduction n'a été observée en utilisant les nêfles séchées (entrée 5). La diminution du rendement en présence du fruit entier ou la chair du fruit est due probablement à la présence de la chair dans le milieu réactionnel qui empêche l'avancement de la réaction probablement parce que le substrat est partiellement collé sur la chair du fruit. Donc, L'activité de la bioréduction dépend de la concentration du jus dans chaque partie des nêfles.

II.6. Bioréduction de cétones avec la *Citrus reticulata* d'Annaba et de Skikda.

Nous avons élargi notre étude, en utilisant deux différents lots de *Citrus reticulata* de deux régions de notre pays. Le premier lot examiné est celui de la région d'Annaba, le deuxième provenant de la région de Skikda. Des bioréductions de substrats **1**, **9** et **10** ont été effectuées en présence de la mandarine d'Annaba. Des essais comparatifs ont été réalisés sur les mêmes cétones en utilisant la mandarine de Skikda (Schéma 59). Ces essais visent à déterminer si les lots provenant de différentes régions de production présentent des différences significatives au niveau de l'activité et l'énantiosélectivité du fruit utilisé tant que biocatalyseur et, le cas échéant, quels facteurs sont responsables de ces différences. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 7.

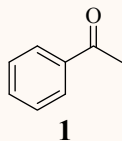
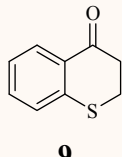
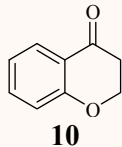


Cat: **Mandarine d'ANNABA** Rdt= 29-35%, ee=31-86%

Mandarine de SKIKDA Rdt= 39-49%, ee=70-93%

Schéma 59. Bioréduction de cétones aromatiques par la mandarine de deux différentes régions.

Tableau 7. Bioréduction de cétones par la *Citrus reticulata* d'Annaba et de Skikda.

Entrée	Substrats	Biocatalyseurs ^a							
		Mandarine d'Annaba				Mandarine de Skikda			
		t(h)	Rdt ^b (%)	Ee ^c (%)	Conf ^d	t(h)	Rdt ^b (%)	Ee ^c (%)	Conf ^d
1		48	---	---	---	48	49	93	(S)
2		48	29	86	(S)	48	43	92	(S)
3		48	35	31	(S)	48	39	70	(S)

^a 1mmole du substrat avec 100g du biocatalyseurs dans 200mL d'eau à 30°C. ^b Rendement en produit isolé. ^c ee de l'alcool correspondant mesuré par HPLC ou GC chirale. ^d par mesure du pouvoir rotatoire.

La réduction de l'acétophénone **1** en utilisant la mandarine d'Annaba comme biocatalyseur n'a pas eu lieu, cependant en utilisant celle de Skikda l'alcool désiré a été obtenu après 48 heures avec un rendement modéré une excellente pureté optique $ee = 93\%$ (entrée 1). La thiochromanone **9** a été réduite avec un faible rendement chimique et un bon excès énantiomérique en présence de la mandarine d'Annaba ($ee = 86\%$) ; tandis qu'avec celle de Skikda, le rendement de l'alcool isolé est modéré et on observe une augmentation d'excès énantiomérique de l'alcool $ee = 92\%$ (entrée 2). Le substrat **10** a montré un faible excès énantiomériques avec la mandarine d'Annaba ($ee = 31\%$), tandis qu'avec la mandarine de Skikda on observe une remarquable augmentation d'énantiosélectivité $ee = 70\%$ (entrée 3). Ces excès énantiomériques sont inférieurs à ceux fournis par l'alcool **9a** (comparer entrées 2 et 3). Chaque région a une composition de sol agricole différente qui influence le goût et la qualité du fruit de façon primordiale. On peut dire que les rendements et les excès énantiomériques changent si l'on utilise le fruit d'une autre région, et l'énantiosélectivité est meilleure avec la mandarine de Skikda (entrées 1, 2 et 3). Cette étude mérite d'être développée pour déterminer les vrais facteurs responsables de ces différences.

II.7. Conclusion

Les meilleures énantiosélectivités sont obtenues par différents biocatalyseurs selon la structure du substrat, les nèfles pour les cétones **6**, **9** et **10**, la mandarine pour les substrats **7** et **8**, le gingembre pour la *p*-chloroacétophénone **6** et l'arbousier de chypre pour la 2-acétylthiophène **13**. Une énantiocomplémentarité entre les différents biocatalyseurs a été observée dans certains cas. Les nèfles pourries ont été utilisées et ont prouvé leur capacité de réduire la chromanone **10** sans changement significatif dans l'excès énantiomérique en comparaison avec les nèfles fraîches. Nous avons également montré que l'utilisation du jus de nèfles comme biocatalyseur améliore le rendement chimique de la réaction et que les excès énantiomériques et les rendements chimiques changent si l'on utilise le fruit d'une autre région. Les résultats obtenus montrent que la bioconversion est une méthode efficace permettant d'avoir des molécules de haute pureté optique dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement.

III. Etude comparative des deux systèmes catalytiques (biocatalyse et catalyse avec le complexe du ruthénium)

N. Blanchard et P. Van de Weghe ont publié une revue concernant les réductions de cétones par des systèmes biocatalytiques (*Daucus Carota*, et *Saccharomyces cerevisiae*) et différents systèmes organométalliques à base de borane et de métaux de transition.^[97a] Les agents réducteurs chimiques sont efficaces en terme d'énantioselectivité. Cependant un excès énantiomérique inférieur est généralement obtenu comparé au processus de bioréduction. Les aryl et dialkyl cétones prochirales ont été énantiosélectivement réduites par les cellules entières du *white-rot fungus Merulius tremellosus ono991* et les complexes de ruthénium(II)-amino alcool et iridium(I)- amino sulfide. La comparaison des résultats a montré que les alcools chiraux correspondants sont obtenus avec des énantioselectivités modérées à élevées. Les deux approches biocatalytiques et organométallique semblent être complémentaires.^[103b]

En 2010, notre équipe ^[98] a réalisé une étude comparative, en effectuant la réduction énantiosélective des β -cétosters par deux systèmes catalytiques ; le complexe de ruthénium ligandé par différents ligands hydrosolubles et le biocatalyseur *Saccharomyces cerevisiae*. Ces deux systèmes catalytiques ont été effectués dans un milieu aqueux. Une excellente activité catalytique a été obtenue avec les deux systèmes, cependant, l'énantioselectivité a été meilleure avec *Saccharomyces cerevisiae* dans certains cas. Une énantiocomplémentarité des deux systèmes catalytique a été observée (Schéma 60).

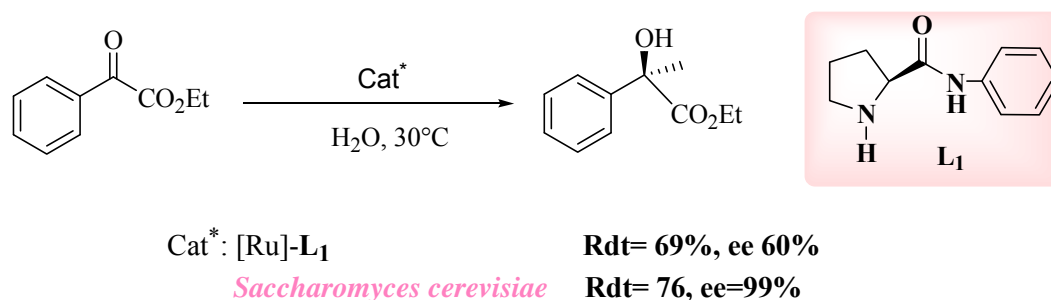


Schéma 60. Réduction énantiosélective de α -cétostère par le complexe de ruthénium et *Saccharomyces cerevisiae*.

^[97] (a) N. Blanchard, P. Van de Weghe, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2348-2353; (b) Hage A, Petra D. G. I, Field J A, Schipper D, Wijnberg J B P A, Kamer P C J, Reek J N H, van Leeuwen P W N M, Wever R, Schoemaker H E. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*: 1025-1034.

^[98] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; A-Zouioueche, L. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, *21*, 1211-1215.

Ces études soulignent l'intérêt croissant des méthodes biochimiques. Nous avons essayé de faire une comparaison analogue pour la réduction des cétones aromatiques par les deux différents systèmes catalytiques organométallique et biocatalyse (cellules végétaux). Pour réaliser cette étude, les meilleurs ligands ont été comparés aux meilleurs biocatalyseurs.

Dans la première partie de cette thèse, une comparaison de l'effet de ligands dans les réactions de réduction, permet de sélectionner la proline amide de l'indanol **L**₃ qui a donné les meilleures énantiosélectivités pour la majorité des substrats. Cependant les meilleurs excès énantiomériques des alcools **1a** et **10a** ont été obtenus avec respectivement des ligands **L**₂ et **L**₄. Dans la partie biocatalyse, les meilleures énantiosélectivités sont obtenues par différents biocatalyseurs selon la structure du substrat, les nèfles pour les cétones **6**, **9** et **10**, la mandarine pour les substrats **7** et **8**, le gingembre pour la *p*-chloroacétophénone **6** et l'arbousier de chypre pour la 2-acétyl thiophène **13**. Lors de la réduction des cétones, nous avons comparé les résultats obtenus avec les biocatalyseurs sélectionnés et les complexes de ruthénium coordonnés aux ligands les plus énantiosélectifs (Schéma 61).

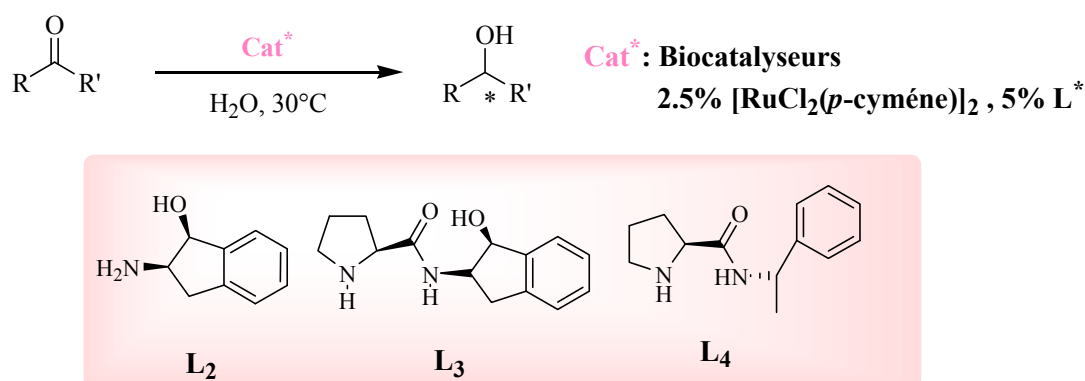
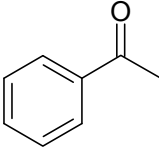
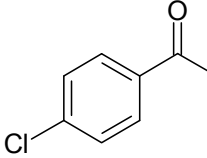
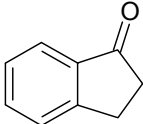
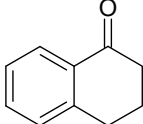
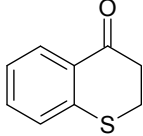
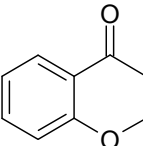
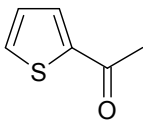


Schéma 61. Réduction des cétones aromatiques par les deux systèmes catalytiques (biocatalyse et catalyse organométallique).

Tableau 8. Récapitulatif des résultats obtenus par les deux systèmes catalytiques.

Entrée	Substrat	Catalyseur ^a	t(h)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)	Conf ^d
1	 1	<i>Zingiber officinale</i>	48	39	79	(S)
2		L ₂	20	79	84 ^e	(S)
3		L ₃	24	80	74 ^e	(R)
4	 6	<i>Mespilus germanica</i>	48	34	85	(S)
5		L ₃	40	78	87	(R)
6	 7	<i>Citrus reticulata</i>	48	43	94.9	(S)
7		L ₃	20	85	88 ^e	(R)
8	 8	<i>Citrus reticulata</i>	48	30	99	(R)
9		L ₃	20	82	94 ^e	(S)
10	 9	<i>Mespilus germanica</i>	48	35	98	(R)
11		<i>Citrus reticulata</i>	48	29	86	(S)
12		L ₃	20	69	98 ^e	(R)
13	 10	<i>Mespilus germanica</i>	48	31	83	(S)
14		L ₄	20	73	98.5	(R)
15	 13	<i>Mespilus germanica</i>	48	51	51	(R)
16		<i>Arbutus andrachne</i>	48	30	64	(S)
17		L ₃	20	60	83	(S)

^a1mmole du substrat avec 2.5% [RuCl₂(*p*-cymène)]₂ et 5% ligand dans 4ml d'eau à 30°C ou 1mmole du substrat avec 100g du biocatalyseurs dans 200mL d'eau à 30°C. ^bRendement en produit isolé. ^cee de l'alcool correspondant mesuré par HPLC ou GC chirale. ^d par mesure du pouvoir rotatoire. ^eS.Zeror et al .J.Collin.J-C Fiaud. L.A-Zouioueche. *Adv .Synth.Catal.* **2008**, 350, 197-204.

Les résultats montrent que le complexe de Ru (II) est plus actif que les biocatalyseurs puisque dans tous les cas, les rendements chimiques sont plus élevés comparés à ceux fournis par les bioréductions.

La nature du catalyseur influence fortement les excès énantiomériques. Pour toutes les cétones étudiées, la configuration du produit obtenu est différente avec les deux systèmes catalytiques. L'énantiocomplémentarité des deux systèmes est intéressante; en effet les deux énantiomères sont obtenus respectivement, l'un avec le biocatalyseur et l'autre avec le complexe de ruthénium [Ru]. On constate que les excès énantiomériques obtenus avec les deux systèmes catalytiques pour la réduction des substrats **6** et **9** (tableau 8, entrées 4-5 et 10-12) sont similaires. Les énantiosélectivités obtenues par biocatalyse sont importantes pour les substrats **7**, **8**, **9** et **10** (entrées 6,8, 10 et 13). Dans le cas du composé **9** (entrée 10), les nèfles permettent d'obtenir l'énantiomère (*R*) avec ee = 98% tandis qu'avec la mandarine, l'alcool de configuration (*S*) est obtenu avec ee = 86%. L'utilisation du complexe du Ru (II) est très favorable et permet d'obtenir des énantiosélectivités élevées avec les substrats **1**, **10** et **13**. La meilleure induction asymétrique de l'alcool **1a** a été obtenue avec le ligand **L₂** (ee=84%, entrée 2). L'alcool **1a** formé dans la réaction catalysée avec le ligand **L₂** a la même configuration que celle donnée par la catalyse avec le gingembre et opposée à celle fournie par le complexe de ruthénium coordonné par le ligand **L₃** (comparés entrées 1-3). Dans le cas du substrat **13**, un seul énantiomère (*S*) est obtenu dans les deux cas ; le complexe de Ru (II)-**L₃** et *Arbutus andrachne* (entrées 16 et 17). L'énantiomère (*R*) est obtenu en présence des nèfles cependant nous observons une chute d'énantiosélectivité en passant du complexe de ruthénium (ee=83%) aux nèfles (ee=51%).

IV. Conclusion

Dans cette étude, la réduction énantiosélective des différentes cétones aromatiques a été réalisée par deux systèmes catalytiques ; le complexe de ruthénium et les biocatalyseurs nêfles, mandarine, gingembre et l'arbousier de chypre utilisés en phase aqueuse. L'énantiosélectivité est excellente avec les deux systèmes catalytiques. Pour tous les substrats étudiés, une énantiocomplémentarité des deux systèmes a été observée. En conclusion, nous avons mis au point deux systèmes catalytiques qui permettent de réduire différents substrats avec de bons rendements chimiques et de bons excès énantiomériques. L'un de ces deux systèmes est un catalyseur biologique, l'autre est un complexe de ruthénium. Le catalyseur organométallique est préférable pour la réduction des cétones **1**, **10** et **13** et le biocatalyseur pour la réduction des substrats **7** et **8**. Les excès énantiomériques sont semblables pour les deux alcools **6a** et **9a** dans les deux cas. Nous avons développé des catalyseurs permettant la préparation aisée des produits énantiomériquement enrichis que l'on peut utiliser alternativement selon le substrat et l'énantiomère désiré. Enfin nous avons développé des méthodes de chimie verte qui présentent deux avantages majeurs : être économiques et écologiques (non polluants).

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail de recherche a permis de comparer deux types de catalyse ; la catalyse organométallique et la biocatalyse qui sont actuellement en compétition dans l'industrie. Il traite particulièrement de la réduction asymétrique de cétones prochirales dans l'eau par la catalyse avec les complexes de ruthénium et la biocatalyse. S'inscrivant ainsi dans le concept de « chimie verte » en tenant compte des considérations environnementales.

Dans la première partie de ce travail, Nous avons utilisé le complexe du Ru (II) coordiné par des ligands hydrosolubles pour la réduction de cétones prochirales par transfert d'hydrure dans l'eau. Nous avons comparé l'énantiosélectivité des systèmes catalytiques de ruthénium ligandés par six ligands de différentes structures, cinq de type proline amide (**L**₁, **L**₃, **L**₆) et l'amino indanol **L**₂. Différents substrats aromatiques ont été réduits avec une forte activité et une bonne énantiosélectivité dans de nombreux cas. Les résultats obtenus montrent que la réactivité et l'énantiosélectivité du système catalytique varient selon la structure du substrat et la nature du ligand utilisé. On constate que l'induction asymétrique de la réaction est affectée par des facteurs stériques et électroniques du substrat. Les meilleures énantiosélectivités ont été obtenues pour la majorité des cétones étudiées avec le ligand prolinamide de l'aminoindanol **L**₃. Des excellentes inductions asymétriques ont été obtenues avec la thiochromanone **9** et la chromanone **10** qui sont des substrats d'intérêt biologique. On montre également que la nature des ligands permet d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre des énantiomères majoritaire. Nous avons également examiné la réduction énantiosélective de différentes cétones prochirales en présence du complexe de Ru (II) ligandé par l'acide aminé la (*L*)-proline. D'excellent excès énantiomériques ont été obtenus pour les cétones aromatiques hétérocycliques (ee= 78-91%). Cependant les excès énantiomériques obtenus par la réduction des dérivés de l'acétophénone sont moins bons.

Dans la deuxième partie de la thèse, nous avons mis au point des réactions de réduction énantiosélective de cétones avec des biocatalyseurs, qui sont des cellules végétales. Nous avons utilisé quatre biocatalyseurs ; les nèfles (*Mespilus germanica* L.), la mandarine clémentine (*Citrus reticulata*), l'arbousier de chypre (*Arbutus andrachne* L.) et le gingembre (*Zingiber officinale*) pour réduire différents substrats aromatiques prochirales dans l'eau. Des excellentes puretés optiques ont été obtenues avec des rendements chimiques modérés. Les meilleures énantiosélectivités sont obtenues par différents biocatalyseurs selon la structure du substrat, les nèfles pour les cétones **6**, **9** et **10**, la mandarine pour les substrats **7** et **8**, le gingembre pour la *p*-chloroacétophénone **6** et l'arbousier de chypre pour la 2-acétyl thiophéne **13**. L'utilisation des nèfles pourries a permis de réduire la chromanone **10** sans changement

Conclusion générale

significatif dans l'excès énantiomérique en comparaison avec les nêfles fraîches. Nous avons mis en évidence l'influence de la concentration du jus dans chaque partie des nêfles sur le rendement chimique de la réaction. L'étude de la réaction de réduction de cétones en utilisant la mandarine d'Annaba et celle de Skikda a montré que les excès énantiomériques et les rendements chimiques changent si l'on utilise le fruit d'une autre région et l'énantiosélectivité est meilleure avec la mandarine de Skikda. La comparaison avec le complexe de ruthénium montre que les deux systèmes catalytiques permettent de réduire différents substrats avec de bons rendements chimiques et d'excellents excès énantiomériques. Pour toutes les cétones étudiées, la configuration de l'alcool obtenu est différente avec les deux systèmes catalytiques. L'énantiocomplémentarité des deux systèmes est intéressante; en effet les deux énantiomères sont obtenus respectivement, l'un avec le biocatalyseur et l'autre avec le complexe de ruthénium [Ru]. Les systèmes catalytiques étudiés dans ce travail de recherche ont été développés dans des conditions douces et peu onéreuses, nous avons donc pu développer une réaction de réduction asymétrique qui présente l'avantage d'être économique et écologique.

Les excellents résultats obtenus par biocatalyse, nous encouragent à examiner la réduction asymétrique avec d'autres fruits et légumes endémiques pour obtenir des inductions asymétriques élevées sur une large gamme de substrats. Il serait également important d'acquérir une meilleure compréhension du phénomène de la variation de l'activité et de l'énantiosélectivité lors de l'utilisation d'un fruit d'une autre région et déterminer les vrais facteurs responsables de ces différences.

Partie expérimentale

1. Généralités

La nomenclature de l'Union Internationale de Chimie et Physique Appliquée (IUPAC) est utilisée pour la dénomination des différents composés synthétisés.

Les produits chimiques utilisés dans ce travail proviennent des sociétés : Aldrich, Fluka, et Sigma.

2. Appareillages et méthodes d'analyse :

2.1. Instrumentation

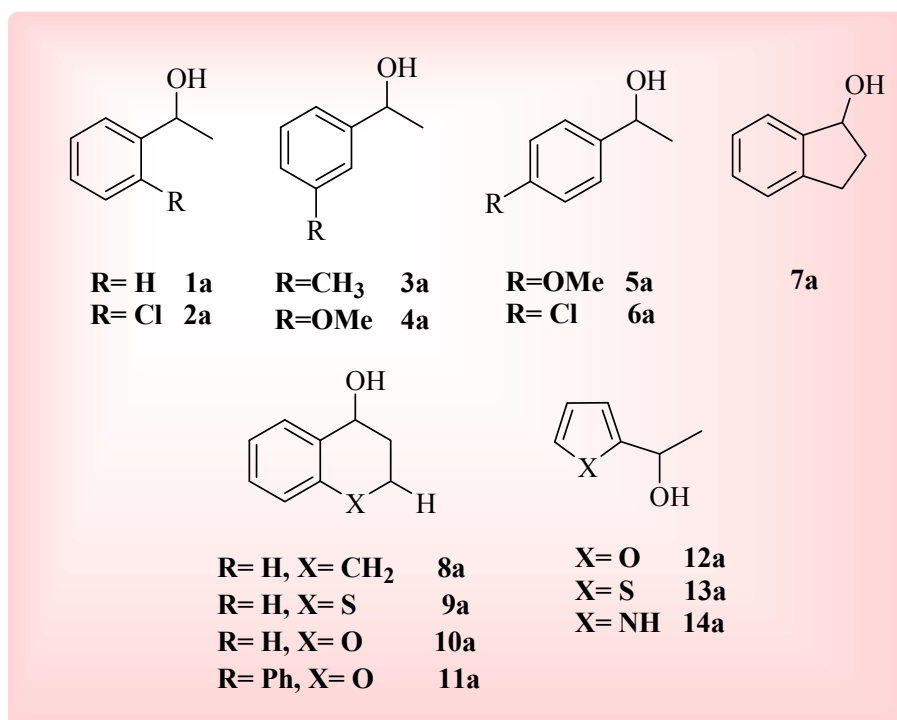
- **Les spectres de RMN ^1H** ont été réalisés avec un spectromètre Bruker AM 250 (à 250 MHz) ou AC 250 à 250 MHz et DRX 400 (à 400 MHz). Les déplacements chimiques des protons notés δ sont exprimés en parties par million (ppm) et relatifs à celui du CDCl_3 (7.27 ppm), du CD_2Cl_2 (5.25 ppm) ou du C_6D_6 (7.15 ppm). Pour l'analyse des spectres est noté : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, quint pour quintuplet, sext pour sextuplet, dd pour doublet de doublet, dt pour doublet de triplet, quat pour quaternaire, ar pour aromatique.
- **Les spectres de RMN ^{13}C** ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AM 200 (à 50.3 MHz) ou AC 250 à (à 62.9 MHz). Les déplacements chimiques notés δ sont exprimés en parties par million (ppm) et relatifs au chloroforme deutérié (77.0 ppm) utilisé comme référence interne.
- **Les Spectre Infra Rouge (IR)** sont élaborés sur un appareil d'absorption infrarouge *Shimadzu* IR 408 ou *Perkin - Elmer* 883. Les échantillons liquides sont déposés en film entre deux pastilles de NaCl, tandis que les solides sont préparés dans des pastilles de KBr parfaitement anhydre. Les nombres d'onde " ν " sont exprimés en cm^{-1} .
- **Les pouvoirs rotatoires** ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 241 en utilisant la raie de sodium (589 nm). La concentration c est exprimée en g/100mL.

2.2. Chromatographies

- **Chromatographie Liquide Haute Performance HPLC** les analyses sont réalisés sur un appareil HPLC à l'aide d'une pompe de type L-7100, les colonnes chirales sont de type chiralcel OJ-H et OD-H 4.6x250mm, reliées à un détecteur UV, réglé à la longueur d'onde $\lambda = 254$ nm et 220 nm respectivement. Les solvants employés sont filtrés et les conditions d'élution sont variables selon les substrats étudiés.
- **Les chromatographies en phase gazeuse** ont été réalisées sur un appareil Fison GC 8000 series ou *Thermo Fénningan Trace GC*. La colonne capillaire utilisée est de type GC chiralDex β -PM (50m, 0.25mm, 0.25 μ m) et β -DEX 225 (30m, 0.25mm, 0.25 μ m). Les intégrations et temps de rétention sont mesurés à l'aide d'intégrateur Carlo Erba SP 4270.
- **Chromatographie sur couche mince CCM** sont réalisées à l'aide de plaques préenduites de gel de silice MERCK Si 60 F₂₅₄. Les révélations sont effectuées soit par illumination ultraviolette (254 nm) soit en utilisant un révélateur chimique (l'iode ou permanganate de potassium KMnO₄).
- **Chromatographie sur colonne** ont été réalisées avec le gel de silice Merck Kieselgel 60 de dimension variant de 230 à 400 mesh (40-63 μ m)
- **Les végétaux** les fruits utilisés et le gingembre provenant du marché local.

3. Préparation et caractérisation des alcools racémiques :

Les alcools préparés au cours de ce travail sont les suivants :



Le 1-phenyléthanol (**1a**) et l'indanol (**7a**) sont commercialement disponible. Les autres alcools **2a-6a** et **8a-14a** sont obtenus par la réduction des cétones correspondantes en utilisant le borohydrure de sodium.

- **Protocole opératoire général de la réduction des cétones**

Dans un bicol de 250 mL mené d'un réfrigérant, on ajoute à une solution de THF/ H₂O (4 :1), 6 équivalents de borohydrure de sodium (20 mmol de NaBH₄) ; le mélange est soumis sous agitation magnétique à 0°C. Par la suite on ajoute à la solution 3mmoles de cétone solubilisé dans 20 mL de THF goutte à goutte à l'aide d'une seringue. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince.

Après la consommation totale du produit de départ, une hydrolyse est effectuée avec une solution d'acide chlorhydrique (HCl : 1N) lentement à froid. Le mélange est filtré, puis partiellement évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu dans l'eau est extrait trois fois par l'acétate d'éthyle (3 x 90 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO₄) et ensuite concentrée sous pression réduite.

Partie expérimentale

Le 1-phényl-1-éthanol 1a

Formule brute : C₈H₁₀O

Masse moléculaire : 122g/mol

Alcool commercial.

Caractéristiques chromatographiques :

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

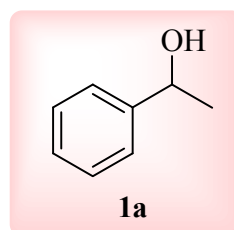
GC: Colonne : Chiralcel Dex β-PM

Gaz vecteur : hydrogène

T_{four} : isotherme 140°C

Temps de rétention : t_R= 4.43 min

t_S= 4.62 min



Le 1-(2-chlorophényl)-1-éthanol 2a

Formule brute : C₈H₉OCl

Masse moléculaire : 156.5g/mol

Aspect physique : huile incolore.

Rdt= 70%

Caractéristiques chromatographiques

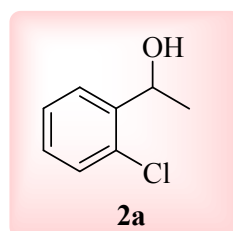
GC: Colonne : Chiralcel Dex β-PM

Gaz vecteur : hydrogène

T_{four} : isotherme 140°C

Temps de rétention : t_R= 4.54 min

t_S= 4.74 min



Partie expérimentale

Le 1-(3-méthylphényl) éthanol 3a

Formule brute : C₉H₁₂O

Masse moléculaire : 136g/mol

Aspect physique : huile incolore.

Rdt= 80%

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

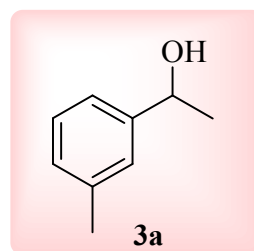
GC: Colonne : Chiralcel Dex β-PM

Gaz vecteur : hydrogène

T_{four} : isotherme 130°C

Temps de rétention : t_R= 9.40 min

t_s= 10.12 min



Le 1-(3-méthoxyphényl) éthanol 4a

Formule brute : C₉H₁₂O₂

Masse moléculaire : 152g/mol

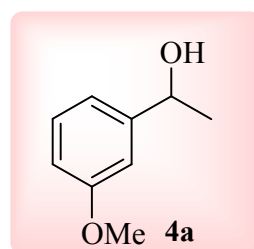
Aspect physique : huile de couleur blanche.

Rdt= 85%

Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 1.5 (d, 3H); 1.87 (s, 1H, OH); 3.82 (s, 3H); 4.89 (q, 1H); 6.80-7.29 (m, 4H aromatiques).

RMN ¹³C (δ ppm): 25.28 (H₃C-CH-OH); 55.36 (CH₃-O-CH); 70.49 (H₃C-CH-OH); {111.01, 113.02, 117.80, 129.67} (C=C aromatiques).



Partie expérimentale

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

GC: Colonne : Chiralcel Dex β -PM

Gaz vecteur : hydrogène

T_{four} : isotherme 130°C

Temps de rétention : $t_{(+)} = 12.42$ min

$t_{(-)} = 13.38$ min

Le 1-(4-méthoxyphényl) éthanol 5a

Formule brute : C₉H₁₂O₂

Masse moléculaire : 152g/mol

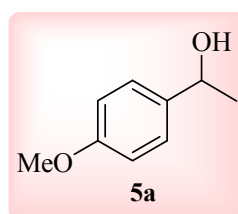
Aspect physique : huile de couleur blanche.

Rdt= 90%

Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 1.48 (d, 3H); 1.95 (s, 1H, OH); 3.80 (s, 3H); 4.86 (q, 1H) ; 6.86-7.31 (m, 4H aromatiques).

RMN ¹³C (δ ppm): 25.14 (H₃C-CH-OH) ; 55.41 (CH₃-O-CH); 70.08 (H₃C-CH-OH) ; {113.94, 126.78, 138.12, 159.06} (C=C aromatiques).



Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

HPLC : Colonne : Chiralcel OD-H

Eluant : Isohexane/ iPrOH : 95/5.

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : $t_R = 11.59$ min

$t_S = 12.72$ min

Partie expérimentale

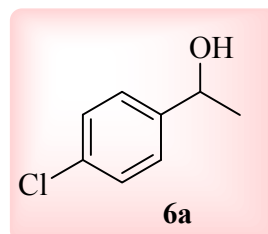
Le 1-(4-chlorophényl)-1-éthanol 6a

Formule brute : C₈H₉OCl

Masse moléculaire : 156.5g/mol

Aspect physique : huile incolore.

Rdt= 88%



Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 1.48 (d, 3H) ; 2 (s, 1H, OH); 4.88 (q, 1H) ; 7.26-7.31 (m, 4H aromatiques).

RMN ¹³C (δ ppm): 25.41 (H₃C-CH-OH) ; 69.87 (H₃C-CH-OH) ; {126.26, 129.72, 131.18, 144.37} (C=C aromatiques).

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

GC: Colonne : Chiralcel Dex β-PM

Gaz vecteur : hydrogène

T_{four} : isotherme 140°C

Temps de rétention : t_R= 11.32 min

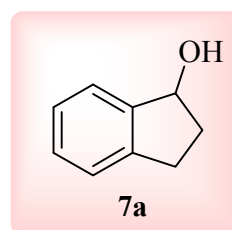
t_S= 12.63 min

Le 1-indanol 7a

Formule brute : C₉H₁₀O

Masse moléculaire : 134g/mol

Alcool commercial.



Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

HPLC : Colonne : Chiralcel OD-H

Eluant : Isohexane/ iPrOH : 98/2.

Débit : 0.5 mL/min

Temps de rétention : t_S= 25.89 min

t_R= 30.49 min

Partie expérimentale

Le 1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-1-ol 8a

Formule brute : C₁₀H₁₂O

Masse moléculaire : 148g/mol

Aspect physique : huile incolore.

Rdt= 98%

Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 1.5-1.75 (m, 4H cycliques) ; 1.98 (s, 1H, OH) ; 2.78 (t, 2H, cycliques) ; 6.93-7.1 (m, 4H aromatiques).

RMN ¹³C (δ ppm): 27.2 (=C-CH₂-CH₂-CH₂-CH-OH); 31.8 (=C-CH₂-CH₂-CH₂-CH-OH); 32.2(-H₂C-CH-OH); 71.5 (-H₂C-CH-OH); {128.0, 124.8; 135.6; 137.0}(C=C aromatiques).

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

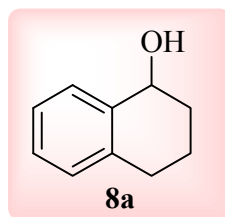
HPLC : Colonne : Chiralcel OJ-H

Eluant : Isohexane/ iPrOH : 90/10

Débit : 0.5 mL/min

Temps de rétention : **t_R**= 14.05 min

t_S= 17.14 min



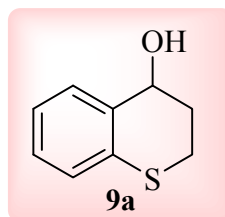
La thiochroma-4-ol 9a

Formule brute : C₉H₁₀OS

Masse moléculaire : 166g/mol

Aspect physique : solide de couleur jaune

Rdt= 87%



Partie expérimentale

Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 2.1 (m, S-CH₂-CH₂) ; 2.4 (s, 1H, OH) ; 4.3 (m, S-CH-CH₂) ; 4.9(m, 1H, CH₂-CH-OH) ; 6.8-7.5 (CH aromatiques).

RMN ¹³C (δ ppm): 21 (S-CH₂-CH₂); 40 (S-CH₂-CH₂) ; 63 (C H₂-CH-OH) ; {115-155} (C=C aromatiques).

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

HPLC : Colonne : Chiralcel OJ-H

Eluant : Isohexane/ iPrOH : 90/10

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : t_S = 7.68 min

t_R = 9.55 min

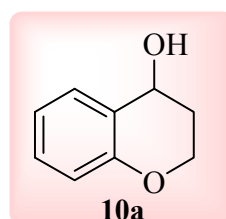
La chroma-4-ol 10a

Formule brute : C₉H₁₀O₂

Masse moléculaire : 150g/mol

Aspect physique : huile jaune.

Rdt = 85%



Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 2-2.2 (m, 2H cycliques) ; 2.0 (s, 1H, OH) ; 4.1 (m, 2H, cycliques) ; 4.5 (dd, 1H, CH-OH) ; 6.93-7.1 (m, 4H aromatiques).

RMN ¹³C (δ ppm): 30.9 (H₂C-CH-OH) ; 63.4 (=C-CO-CH₂-CH₂-CH-OH) ; 68.0 (-H₂C-CH-OH) ; {114.6, 120.5, 125.0, 126.8, 128.0, 154.6} (C=C aromatiques).

Partie expérimentale

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

HPLC : Colonne : Chiralcel OJ-H

Eluant : Isohexane/ iPrOH : 90/10

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : t_S = 6.35 min

t_R = 7.29 min.

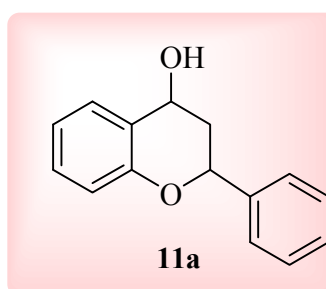
Le 3,4-dihydro-2-phényl-2H-chromen-4-ol 11a

Formule brute : C₁₅H₁₄O₂

Masse moléculaire : 226g/mol

Aspect physique : solide blanc..

Rdt= 90%



Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 2-2.2 (m, 2H cycliques) ; 2.0 (s, 1H, OH); 4.5 (m, 1H, CH-OH) ; 4.97 (t, 1H, cyclique) ; 6.93-7 (m, 4H, aromatiques) ; 7.2 (s, 5H aromatiques).

RMN ¹³C (δ ppm): 38.0 (-HC-CH-OH); 65.0 (-H₂C-CH-OH); 73.4 (=C-CO-CH-CH₂-CH-OH); {114.6; 120.5; 125.0; 126.1, 126.8; 128.0; 128.2; 128.9; 138.6; 154.6}(C=Caromatiques).

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

HPLC : Colonne : Chiralcel OJ-H

Eluant : Isohexane/ iPrOH : 90/10

Débit : 0.5 mL/min

Temps de rétention : $t_{(+)}$ = 20.33 min

$t_{(-)}$ = 26.21 min

Partie expérimentale

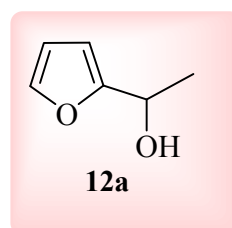
Le 1-(2-furyl) éthanol 12a

Formule brute : C₆H₈O₂

Masse moléculaire : 112g/mol

Aspect physique : huile incolore.

Rdt= 94%



Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 1.6(d, 3H, CH₃-CH-OH); 2.4(s, 1H, OH); 4.9(q, 1H, HO-CH-CH₃); 6.4(d, 1H, CH-CH); 6.5(d, 1H, CH-CH); 7.5(m, 1H, O-CH-CH).

RMN ¹³C (δ ppm): 20(CH-CH-C-O); 62(CH-CH-C-O); 68(CH-C-CHOH-CH₃); 105(CH-CH-CH-O); 110(C-CHOH-CH₃); 140(CH-C-CHOH).

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

GC: Colonne : Chiralcel Dex β-PM

Gaz vecteur : hydrogène

T_{four} : à T₁= 90°C (1 min), gradient= 3°C/min, T₂= 141°C (1 min), gradient= 20°C/min, T₃= 180°C(1 min).

Temps de rétention : t_R= 8.35 min

t_S= 8.54 min

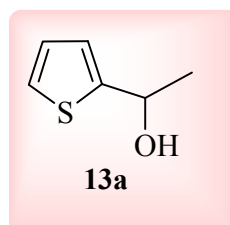
Le 1-(2-thiényl)éthanol 13a

Formule brute : C₆H₈OS

Masse moléculaire : 128g/mol

Aspect physique : huile incolore.

Rdt= 88%



Partie expérimentale

Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 1.6 (d, 3H, CH₃-CH-OH); 3(s, 1H, OH); 5.3(q, 1H, HO-CH-CH₃); 6.4(d, 1H CH-CH); 6.5(d, 1H, CH-CH); 7.5(m, 1H, O-CH-CH).

RMN ¹³C (δ ppm): 20 (CH-CH-C-S); 62(CH-CH-C-S); 68(CH-C-CHOH-CH₃); 105(CH-CH-CH-S); 110(C-CHOH-CH₃); 140(CH-C-CHOH).

Caractéristiques chromatographiques

Eluant de chromatographie sur colonne : Hexane/ AcOEt : 2/1

GC: Colonne : Chiralcel Dex β-PM

Gaz vecteur : hydrogène

T_{four} : à T₁= 90°C (1 min), gradient= 3°C/min, T₂= 141°C (1 min), gradient= 20°C/min, T₃= 180°C(1 min).

Temps de rétention : t_R= 15.42

t_S= 15.84

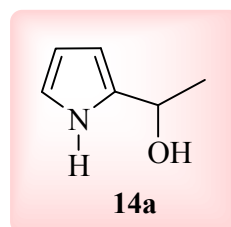
Le 1-(2-pyrryl) éthanol 14a

Formule brute : C₆H₉ON

Masse moléculaire : 111g/mol

Aspect physique : huile incolore.

Rdt= 90%



Caractéristiques spectrales

RMN ¹H (δ ppm): 1.6 (d, 3H, CH₃-CH-OH); 3(s, 1H, OH); 5.3(q, 1H, HO-CH-CH₃); 5.9(s, 1H NH) 6.4(d, 1H CH-CH); 6.5(d, 1H, CH-CH); 7.5(m, 1H, O-CH-CH).

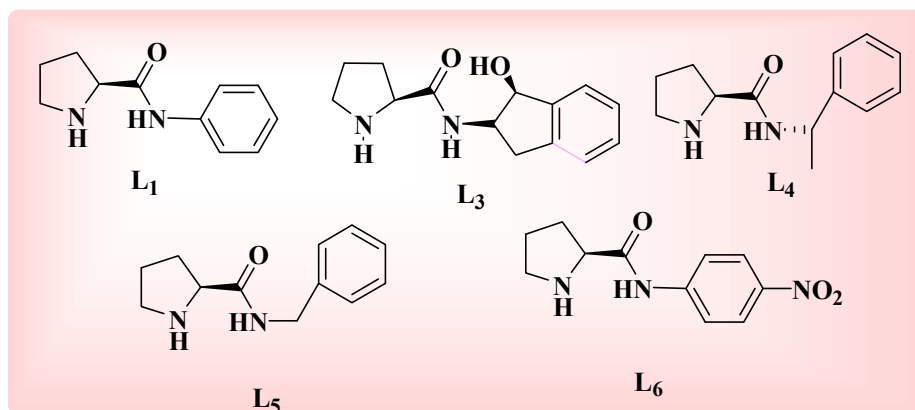
RMN ¹³C (δ ppm): 20 (CH-CH-C-NH); 62(CH-CH-C-NH); 68(CH-C-CHOH-CH₃); 105(CH-CH-CH-NH); 110(C-CHOH-CH₃); 140(CH-C-CHOH).

Première partie

1. Synthèse de ligands de type proline amide L₁, L₃-L₆

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 3 mmole de Boc-L-proline et 3.3 mmole de dicyclohexylcarbodiimine (DCC) dans 40 mL du dichlorométhane (CH₂Cl₂) à température ambiante. Après 30 minutes d'agitation, l'amine est additionnée à la solution précédente. Après 5 heures, le mélange réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite, puis purifié à l'aide d'une colonne de gel de silice avec un éluant d'heptane et d'acétate d'éthyle (50/50).

Le ligand intermédiaire formé est déprotégé en présence de TFA à 30% dans le dichlorométhane. Après 2 heures de réaction, la solution est concentrée, puis neutralisée par une solution saturée de Na₂CO₃. Le résidu est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x80 mL) ; la phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée sur sulfate de magnésium (MgSO₄) puis concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié à l'aide d'une colonne de gel de silice avec un éluant dichlorométhane/méthanol (90/10) ou tout simplement après une simple recristallisation (dans un mélange : CH₂Cl₂ / hexane).



Partie expérimentale

(S)-N-phénylpyrrolidine-2-carboxamide L₁

Rdt= 70%

Aspect physique : poudre jaune claire.

RMN ¹H (δ ppm): 2.2 (m, 2H) ; 2.26-2.29 (m, 2H) ; 2.94 (s, 1H, NH) ; 3.01 (m, 2H) ; 4 (s, 1H) ; 7.06-7.3 (m, 5H aromatiques); 9.7 (s, 1H, CO-NH) .

RMN ¹³C (δ ppm): 26.3(H₂C-CH₂-); 30.7 (H₂C-CH-); 47.3 (NH-H₂C-CH₂-); 61.0 (NH-CH-H₂C); {119.3; 119.1; 123.9; 128.9; 137.9}(C=C aromatiques); 173.4 (CO-NH).

(S)-N-phénylpyrrolidine-2-carboxamide de l' amino indanol L₃

RMN (¹H) (δ ppm): 1.15-1.75 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.87-2.92 (q, 2H), 3.06-3.12 (2d, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.80-3.84 (t, 1H), 4.53-4.56 (q, 1H), 5.20-5.24 (t, 1H), 7.15-7.24(m, 4H), 8 (s, 1H, CO-NH) .

RMN (¹³C) (δ ppm): 24.9 (H₂C-CH₂-), 30.8(H₂C-CH-), 39.4 (N-CH-H₂C-), 46.9 (NH-H₂C-CH₂-), 57.6 (N-CH-), 60.5 (NH-CH-H₂C), 73.3 (OH-CH-), {124.4, 125.2, 127.0, 128.1}, (C=C aromatiques); 140.4(CO-NH).

(S)-N-((R)-1-phényléthyl) pyrrolidine-2-carboxamide L₄

Rdt= 73%

Aspect physique : poudre blanche.

RMN ¹H (δ ppm): 1.5 (t, 3H) ; 1.6 (m, 2H); 1.7 (m, 2H) ; 2.8 (m, 2H) ; 3.3 (s, 1H); 3.69 (m, 1H); 5.05 (t, 1H) ; 7.65 (m, 5H) ; 8.4 (s, 1H).

RMN ¹³C (δ ppm): 21.2 (s) ; 24.9 (s) ; 26.5 (s); 30.7 (s); 47.3 (s); 60 (s); {125.8, 126, 127.05, 128.55, 128.66}(C=C aromatiques); 173.6 (CO-NH).

Partie expérimentale

(S)-N-benzylpyrrolidine-2-carboxamide L₅

Rdt= 69%

Aspect physique : poudre jaune claire.

RMN ¹H (δ ppm): 1.9 (m, 4H) ; 2.2 (m, 1H); 3.1 (m, 2H) ; 4.25 (m, 1H) ; 4.4 (m, 2H); 7.51 (m, 5H aromatiques); 8.44 (s, 1H).

RMN ¹³C (δ ppm): 25.2 (s); 30.4 (s); 43.4 (s); 46.6 (s); 59.9 (s); {127.4, 127.5, 128.6, 138.03,}(C=C aromatiques); 171.3 (CO-NH).

(S)-N-4- nitro-phénylpyrrolidine-2-carboxamide L₆

Rdt= 80%

Aspect physique : cristaux jaune.

RMN ¹H (DMSO) (δ ppm): 1.93-1.95 (m, 2H) ; 2.50 (m, 2H); 2.51 (s, 1H, NH) ; 3.25-3.29 (m, 2H) ; 3.86 (S, 1H); 7.85-8.26 (m, 5H aromatiques); 11.42 (s, 1H, CO-NH).

RMN ¹³C (δ ppm): 24.09 (H₂C-CH₂-) ; 29.98 (H₂C-CH-) ; 46.24 (NH-H₂C-CH₂-); 60.36 (NH-CH-H₂C); {119.48, 125.43, 141.23, 141.74}(C=C aromatiques); 168.75 (CO-NH).

2. Réduction catalytique de cétones prochirales avec le complexe de Ru (II)

Dans un tube schlenk, [RuCl₂(*p*-cymène)]₂ (15.5 mg, 0.025 mmol) et le ligand chirale (0.05 mmol) sont dissous dans l'eau (4 mL). Après une heure d'agitation à 30°C, le formiate de sodium (680 mg, 10 mmol) et la cétone (1 mmol) sont ajoutés à la solution aqueuse. A la fin de la réaction l'alcool formé est séparé du catalyseur par extraction au pentane (3 x 10mL). La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO₄) et ensuite concentrée sous pression réduite.

Le (R)-(+)-1-phényl-1-éthanol 1a

- En présence du L₆ : m= 90 mg, Rdt = 49%, ee= 54%
- En présence de la L-proline : m= 116.4 mg, Rdt = 97%, ee= 39%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25$ (c 0.485, MeOH), {Lit $[\alpha]_{\text{D}} = -36.1$ (c 2.96, MeOH, 84% ee (S))}¹⁰⁵

Le 1-(2-chlorophényl)-1-éthanol 2a

- En présence de la L-proline : m= 140.8 mg, Rdt = 90%, ee= 42%

Le (R)-(+)-1-(3-méthylphényl) éthanol 3a

- En présence de la L-proline : m= 127.8 mg, Rdt = 94%, ee= 61%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.9$ (c 2.15, EtOH, ee=65%), {Lit $[\alpha]_{\text{D}} = -36.5$ (c 1.97, EtOH, 97% ee)}¹⁰⁶.

Le 1-(3-methoxyphényl) éthanol 4a

- En présence de la L-proline : m= 129.2 mg, Rdt = 85%, ee= 55.5%

Le (R)-(+)-1-(4-methoxyphényl) éthanol 5a

- En présence de la L-proline : m= 121.6 mg, Rdt = 80%, ee= 48%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28$ (c 0.23, MeOH). (Li $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -26^{\circ}$ (c 3.0, MeOH, ee =64%)).¹⁰⁵

Le (R)-(+)-1-(4-chlorophényl)-1-éthanol 6a

- En présence de la L-proline : m= 133 mg, Rdt = 85%, ee= 45%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 28$ (c 2.67, CHCl₃, ee=60%), {Lit $[\alpha]_{\text{D}} = 45$ (c 0.9, CHCl₃, 96% ee (S))}.¹⁰⁷

¹⁰⁵ Naemura, K.; Murata, M.; Tanaka, R.; Yano, M.; Hirose, K.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3285–3294.

¹⁰⁶ Hayashi, T.; Hrate, S.; Kitayama, K.; Tsuji, H.; Torii, A.; Uozumi, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1441 – 1449.

¹⁰⁷ Misumi, O.; Kato, N.; Kuroiwa, T.; Horinchi, C.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1179-1185.

Partie expérimentale

Le (R)-(-)- 1-indanol 7a

- En présence de la *L*-proline : m= 108.5 mg, Rdt = 81%, ee= 56%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -26.4 (c 1.0, CHCl₃, 88% ee), {Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 29 (c 2.11, CHCl₃, 98% ee, (S))}.⁹¹

Le 1,2, 3,4-tétrahydronaphtalen-1-ol 8a

- En présence du L₂ : m= 96.2 mg, Rdt = 65%, ee= 90%
- En présence du L₅ : m= 128.7 mg, Rdt = 87%, ee= 44%
- En présence du L₆ : m= 81.4 mg, Rdt = 55%, ee= 43%
- En présence de la *L*-proline : m= 121.3 mg, Rdt = 82%, ee= 88%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +16 (c 1.5, MeOH, 77% ee), {Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +14.8 (c 3.23, MeOH, 52% ee, (S))}.¹⁰⁸

La (R)-(+)- thiochroma-4-ol 9a

- En présence du L₂ : m= 71.3 mg, Rdt = 43%, ee= 64%
- En présence du L₄ : m= 126.1 mg, Rdt = 76%, ee= 96%
- En présence du L₅ : m= 83 mg, Rdt = 50%, ee= 98%
- En présence du L₆ : m= 147.7 mg, Rdt = 89%, ee= 33%
- En présence de la *L*-proline : m= 152.7 mg, Rdt = 92%, ee= 91%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 143 (c 1.0, CHCl₃, 98% ee), {Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 141 (c 2.11, CHCl₃, >97% ee)}.¹⁰⁸

La (R)-(+)-chroma-4-ol 10a

- En présence du L₂ : m= 73.5 mg, Rdt = 49%, ee= 87%
- En présence du L₄ : m= 109.5 mg, Rdt = 73%, ee= 98.5%
- En présence du L₅ : m= 135 mg, Rdt = 90%, ee= 98%
- En présence du L₆ : m= 90 mg, Rdt = 60%, ee= 24%
- En présence de la *L*-proline : m= 148.5mg, Rdt = 99%, ee= 78%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +55 (c 0.7, CHCl₃, 55% ee), {Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +68 (c 0.36, CHCl₃, 64% ee,)}.¹⁰⁹

⁹¹ Yadav, J.S.; Nanda, S.; Thirupathi Reddy, P.; Rao, A.B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3900-3903.

¹⁰⁸ Ursini, C. V.; Dias, G. H. M.; Rodrigues, J. A. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3176 – 3186.

¹⁰⁹ Boyd, D.; Shama, N.D.; Boyle, R.; Evan, T.A.; Malone, J.F.; McCombe, K. M. *J. Chem. Soc. Perkin. 1996*, *1*, 1758– 1765.

Le (R)-(+)- 1-(2-furyl) éthanol 12a

- En présence du L₁ : m= 70.5 mg, Rdt = 63%, ee= 42%
- En présence du L₂ : m= 56 mg, Rdt = 50%, ee= 63%
- En présence du L₃ : m= 67.2 mg, Rdt = 60%, ee= 55%
- En présence du L₄ : m= 103 mg, Rdt = 92%, ee= 69%
- En présence du L₅ : m= 89.6 mg, Rdt = 80%, ee= 75%
- En présence du L₆ : m= 80.6mg, Rdt = 72%, ee= nd%
- En présence de la L-proline : m= 67.2mg, Rdt = 60%, ee= 7%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +14 (c 0.02, CHCl₃, 63% ee), {Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +21 (c 1.45, CHCl₃,95% ee,)}.¹¹⁰

Le 1-(2-thiényl) éthanol 13a

- En présence du L₁ : m= 104.9 mg, Rdt = 82%, ee= 11%
- En présence du L₂ : m= 70.4 mg, Rdt = 55%, ee= 40%
- En présence du L₃ : m= 76.8 mg, Rdt = 60%, ee= 83%
- En présence du L₄ : m= 113.9 mg, Rdt = 89%, ee= 45%
- En présence du L₅ : m= 92.1 mg, Rdt = 72%, ee= 43%
- En présence du L₆ : m= 102.4 mg, Rdt = 80%, ee= 40%
- En présence de la L-proline : m= 102.4mg, Rdt = 80%, ee= 60%
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +9 (c 0.03, CHCl₃, 40% ee), {Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +27 (c 2.5, CHCl₃,90% ee,)}.¹¹⁰

¹¹⁰ Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P.; Polis, S.; Grdini, F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1993**, *4*, 1607– 1612.

Deuxième partie

Biocatalyseurs : les biocatalyseurs utilisés pour ce travail sont :

Les nèfles (*Mespilus germanica* L.), la mandarine (*Citrus reticulata*), l'arbousier de chypre (*Arbutus andrachne* L.) et le gingembre (*Zingiber officinale*).

1. Protocole opératoire générale de bioréduction asymétrique de cétones prochirales

Les fruits ont été lavés avec de l'eau ensuite désinfectés par l'éthanol. A l'exception de l'arbousier de chypre qui a été utilisé directement, les autres fruits et le gingembre ont été épluchés et coupés en petit morceau (environ 1 cm). Dans un Erlenmeyer de 500 mL, on introduit 100 g des plantes dans 200 mL de l'eau. Après 20 minutes d'agitation, la cétone (1 mmol) est ajoutée à la solution précédente. Le mélange est maintenu en agitation magnétique à 30°C. À la fin de la réaction, la solution est filtrée pour éliminer le résidu des plantes et lavée plusieurs fois par l'acétate d'éthyle. Le filtrat est extrait avec l'acétate d'éthyle (4 x 50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium (MgSO₄) et ensuite concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié à l'aide d'une colonne de gel de silice avec un éluant hexane/ acétate d'éthyle (2 :1).

Le (R)-(+)-1-phényl-1-éthanol 1a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 96 mg, Rdt = 80%, ee= 62%
- En présence du *Arbutus andrachne* : m= 38.4 mg, Rdt = 32%, ee= 29%
- En présence du *Zingiber officinale* : m= 46.8 mg, Rdt = 39%, ee= 79%

Le (R)-(+)-1-(3-méthylphényl) éthanol 3a

- En présence du *Zingiber officinale* : m= 43.5 mg, Rdt = 32%, ee= 63%

Le (R)-(+)-1-(4-chlorophényl)-1-éthanol 6a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 53.1mg, Rdt = 34%, ee= 85%
- En présence du *Citrus reticulata* : m= 64.1mg, Rdt = 41%, ee= 23%
- En présence du *Arbutus andrachne* : m= 50 mg, Rdt = 32%, ee= 33%
- En présence du *Zingiber officinale* : m= 62.6 mg, Rdt = 40%, ee= 83%

Partie expérimentale

Le (R)-(-)-1-indanol 7a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 50.9mg, Rdt = 38%, ee= 25%
- En présence du *Citrus reticulata* : m= 57.6mg, Rdt = 43%, ee= 94.9%
- En présence du *Zingiber officinale* : m= 48.2 mg, Rdt = 36%, ee= 26%

Le 1,2, 3,4-tétrahydronaphtalen-1-ol 8a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 50.3mg, Rdt = 34%, ee= 89%
- En présence du *Citrus reticulata* : m= 44.4mg, Rdt = 30%, ee= 99%
- En présence du *Arbutus andrachne* : m= 53.2 mg, Rdt = 36%, ee= 95%

La (R)-(+)- thiochroma-4-ol 9a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 58.1mg, Rdt = 35%, ee= 98%
- En présence du *Citrus reticulata* : m= 48.1mg, Rdt = 29%, ee= 86%
- En présence du *Arbutus andrachne* : m= 51.4 mg, Rdt = 31%, ee= 28%
- En présence du *Zingiber officinale* : m= 53.1 mg, Rdt = 32%, ee= 70%

La (R)-(+)-chroma-4-ol 10a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 61.5mg, Rdt = 41%, ee= 83%
- En présence du *Citrus reticulata* : m= 52.5mg, Rdt = 35%, ee= 31%
- En présence du *Arbutus andrachne* : m= 48 mg, Rdt = 32%, ee= 23%
- En présence du *Zingiber officinale* : m= 91.5 mg, Rdt = 61%, ee= 36%

Le 3,4-dihydro-2-phényl-2H-chromen-4-ol 11a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 92.6mg, Rdt = 41%, ee= 34%

Le 1-(2-thiényl) éthanol 13a

- En présence du *Mespilus germanica* L. : m= 65.2mg, Rdt = 51%, ee= 51%
- En présence du *Arbutus andrachne* : m= 38.4 mg, Rdt = 30%, ee= 64%
- En présence du *Zingiber officinale* : m= 37.1 mg, Rdt = 29%, ee= 64%

Partie expérimentale

2. Protocole général de la bioréduction de la chroman-4-one par les nêfles pourries

Les nêfles ont été laissées en dehors du réfrigérateur pendant 30 jours. Une fois le fruit est décomposé, lavé avec de l'eau et désinfecté par l'éthanol. Le même mode opératoire décrit précédemment a été employé pour la réaction de la réduction de la chroman-4-one **10**.

- **En présence des nêfles pourries** : $m = 57.7\text{mg}$, $Rdt = 39\%$, $ee = 75\%$.

3. Protocole de la bioréduction de la chroman-4-one par le jus ou la chair des nêfles

Les nêfles (100g) ont été lavées avec de l'eau et désinfectées par l'éthanol. Une fois le fruit est épluché, le jus est éliminé par un essorage à l'aide d'une compresse stérilisée. La chair des nêfles (30g) ou le jus (40mL) récupérés ont été employés comme système biocatalytique pour la réduction de la chromanone **6**. Le même mode opératoire décrit précédemment a été employé pour la réaction de la réduction.

- **En présence de la chaire**: $m = 38\text{ mg}$, $Rdt = 25\%$, $ee = 85\%$
- **En présence du jus** : $m = 104\text{ mg}$, $Rdt = 69\%$, $ee = 77\%$

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Sharpless, K. B. , *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- [2] Pasteur, L., *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1958**, *46*, 15.
- [3] Rubinstein, M.; Patchornik, A.; *Tetrahedron.* **1975**, *31*, 1517.
- [4] Bruin, M. E.; Kündig, E. P.; *Chem. Commun.* **1998**, 2635
- [5] Noyori, R, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [6] Trost, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
- [7] Corey, E. J., Guzman-Perez, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 389.
- [8] Revues: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**, pp. 1-93; (b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis 2nd edition*, Wiley, New-York. **2000**, pp. 1-110; (c) Genêt, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918.
- [9] Noyori, R. *Asymmetric catalysis : Science and oportunities (Nobel lecture)* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, (12), 2008-2022.
- [10] Knowles, W.S. *Asymmetric hydrogenations (Nobel lecture).* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, (12), 1999-2007
- [11] Sharpless, K.B., *Searching for new reactivity (Nobel lecture).* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, (12), 2044-2032
- [12] Halpern, J.; Harrod, J.F.; James, B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753-754.
- [13] Young, J.F.; Osborn, J.A.; Jardine, F.H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132.
- [14] (a) Knowles, W.S.; Sabacky, M.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- (b) Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.
- (c) Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D.; Weinkauff, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
- (d) Vineyard, B.D.; Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.

Références bibliographiques

- [15] Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D. *US Patent US4005127*, Monsanto (1977).
- [16] Dang, T.P.; Kagan, H.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481-482. (b) Kagan, H.B.; Dang, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.
- [17] (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932;
(b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Souchi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron*. **1984**, *40*, 1245;
(c) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.
- [18] Ohkuma, T.; Oaka, H.; Hashiguchi, S.; Ikaraya, T.; Noyori, R. *J. Am. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.
- [19] Noyori, R.; Ohkuma, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
- [20] Guo, H.; Liu, D.; Butt, N-A., Liu, Y.; Zhang, W. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 3295-3299.
- [21] Li, C.; Zhang, L.; Du, L.; Zheng, X-L.; Fu, H-Y.; Chen, H.; Li, R-X. *Catalysis Communications*. **2012**, *28*, 5-8.
- [22] (a) Chai, L. T.; Wang, W.W.; Wang, Q. R.; Tao, F. G.; *J. Mol. Cat. Chem.* **2007**, *270*, 83-88.; (b) Takahachi, M.; Tsuji, A.; Chiba, M.; Itsuno, S. *Reactive & Functional Polymers*. **2005**, *65*, 1-8.
- [23] Boreskov, G.K. *Heterogenous Catalysis*; Nova Science: New-York, **2003**, 237p.
- [24] Solomons, T. W. G., Fryhle, C.B, *Organic. Chemistry*, John Wiley & Sons, **2004**, 8é éd., 1344p.
- [25] Fan, Q-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3885.
- [26] Bayston, D.J.; Fraser, J.L.; Baxter, A.D.; Polywka, M.E.C., Moses, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3137.
- [27] Ohkuma, T.; Takeno, H.; Honda, Y.; Noyori, R.; *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 369.

Références bibliographiques

- [28] Li, X.; Chen, W.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4559-4561.
- [29] Itsuno, S.; Chiba, M.; Takahachi, Y.; Arakaw, Y.; Haraguchi, N.; *J. Org. Chem.* **2007**, *692*, 487-494.
- [30] Peniciaud, V.; Maillet, C.; Pipelier, M.; Bujoli, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1745-1748.
- [31] Wang, J.; Feng, J.; Qin, R.; Fu, H.; Yuan, M.; Chen, H.; Li, X. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2007**, *18*, 1643-1647.
- [32] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Ass. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- [33] Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14*, 2659-2681.
- [34] Samec, J.S.M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P.G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248.
- [35] Bäckvall, J., Chowdhury, R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 1063-1064.
- [36] Jung, H.; Beller, M.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1031.
- [37] Wanger, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 50.
- [38] Hashigushi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- [39] Yamkawa, M.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.
- [40] Wettergren, J.; Zaitsev, A.B.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2556.
- [41] J. A. Fuentes, J.A. ; France, M.B.; Slawine, A.M.Z.; Clarke, M.L. *New. J. Chem.* **2009**, *33*, 466.
- [42] Durap, F.; Aydemir, M.; Elma, D.; Baysal, A.; Turgut, Y. *C. R. Chimie.* **2013**, *16*, 363-371.
- [43] Isik, U.; Aydemir, M.; Meriç, N.; Durap, F.; Kayan, C.; Temel, H.; Baysal, A. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical.* **2013**, *379*, 225-233.

Références bibliographiques

- [44] Han, M. L.; Hu, X. P.; Huang, J. D.; Chen, L. G.; Zhen, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2011**, *22*, 222-225.
- [45] Darwish, M.O.; Wallace, A.; Clarkson, G.J.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4250-4253.
- [46] Palmer, M.J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, *10*, 2045.
- [47] Hayes, A.M.; Morris, D.J.; Clarkson, G.J.; Wills, M. *J. Am. Chem.* **2005**, *127*, 7318-7319.
- [48] Zhou, X.; Wu, X.; Yang, B.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *357*, 133-140.
- [49] (a) Xiao, J.; Wu, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Hancock, F. *Chim. Oggi- Chem. Today*. **2005**, *23*, 50-55;
- (b) Postigo, A.; Nudelman, N.S. *Coordination Chemistry Reviews*. **2011**, *255*, 2991-3030.
- [50] Rhyoo, H.Y.; Park, H.-J.; Cheng, Y.Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2064-2065.
- [51] Rhyoo, H.Y.; Park, H.-J.; Suh, W.H.; Cheng, Y.Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 269-272.
- [52] Pelgatti, P.; Carcelli, M.; Calgiani, F.; Cassi, C.; Elviri, L.; Pelizzi, C.; Rizotti, U.; Rogolino, D. *Organometallics*. **2005**, *24*, 5836-5844.
- [53] Zhou, Z.; Wu, L. *Catalysis Communications*. **2008**, *9*, 2539-2542.
- [54] Ahlford, K.; Adolfsson, H. *Catalysis. Communication*. **2011**, *12*, 1118-1121.
- [55] Christopher, C.; Thoniyot, P.; Cappuccio, F.; Verhagen, J.; Gallagher, B.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *17*, 1301-1307.
- [56] Mao, J.; Wan, B.; Wu, F.; Lu, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7341-7344.
- [57] Wu, X.; Li, X.; McConville, M.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A; Chem.* **2006**, *247*, 153-158.
- [58] (a) Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2103 ;
- (b) Thorpe, T.; Blacker, J.; Brown, S.-M.; Bubert, C.; Crosby, J.; Fitzjohn, S.; Muxworthy, J.-P.; Williams, J.-M.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4041-4043.

Références bibliographiques

- [59] Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821.
- [60] Wu, X.; Li, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Pettman, A.; Liu, J.; Mills, A. J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209.
- [61] Soltani, O.; Ariger, M.A.; Vasquez- Villa, H.; Crreira, E.M. *Org. Lett.* **2010**, *13*, 2893.
- [62] (a) Liu, P.N.; Gu, M.; Feiw, Y.; Tu, Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 169-172 ;
- (b) Li, X.; Wu, X.; Chen, W.; Hancock, F.E.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3321-3324 ;
- (c) Zhou, H-F.; Fan, Q-H.; Huang, Y-Y.; Wu, L.; He, Y-M.; Tang, W-J.; Gu, L-Q.; Chan, A. S.C. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **2007**, *275*, 47-53 ;
- (d) Norma, A.C.; Aguirre, G.; Parr-Hake, M.; Somanathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2228-2231.
- [63] Shan, W.; Meng, F.; Wu, Y.; Mao, F.; LI, X. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1687-1690
- [64] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; A-Zouioueche, L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *256*, 85-89.
- [65] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; Aribi-Zouioueche, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 197-204
- [66] Boukachabia, M.; Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; Aribi-Zouioueche, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1485-1489.
- [67] Fu, Y-Q.; Li, Z-C.; Dang, L-N.; Tao, J-C.; Zhang, S-H.; Tang, M-S. *Tetrahedron : Asymmetry.* **2006**, *17*, 3351-3357.
- [68] (a) Harade, F.; Nishimura, S. *Biochemistry.* **1972**, *11*, 301-308;
- (b) J. Farkas, W. R. *J. Biol. Chem.* **1980**, *225*, 6832-6835;
- (c) Kim, K.-H.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4571-4573.
- [69] (a) Lehmane. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *123*, 171-776;

Références bibliographiques

- (b) Klepper, F.; Jahn, E.-M.; Hickmann, V.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2325-2327;
- (c) Kapitain, P.; Gracza, T.; *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, *19*, 38-44.
- [70] Martinez, C.A.; Hu, S.; Dumond, Y.; Tao, J.; Kelleher, P.; Fully, L. *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 392-398.
- [71] Ohgi, T.; Kondo, T.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3629-3633.
- [72] Yang, F.X.; Russel, A.J. *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, *49*, 700.
- [73] (a) Faber, K. *In Biotransformation in Organic Chemistry, 2nd. Springer-Verlag: Berlin.* **1995**, pp. 145-180;
- (b) Nakamura, K.; Matsuda, T.; *In Enzyme Catalysis in Organic Synthesis. A comprehensive Handbook ; Drauz, K.; Waldmann, H. Eds. Wiley-VCH: Weinheim. 2002*, pp. 991-1047.
- [74] Nakamura, K.; Yamanak, R.; Matsuda, T.; Tadao, H. *Tetrahedron : Asymmetry.* **2003**, *14*, 2659-2681.
- [75] (a) Bradshaw, C.W.; Fu, H.; Shen, G.-J.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1526-1532;
- (b) Bradshaw, C.W.; Hummel, W.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1532-1536.
- [76] (a) Nakamura, K.; Shiraga, T.; Miyati, T.; Ohno, A.; *Buel. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1735-1737;
- (b) Dutler, H.; Van Der Baan, J. L.; Hochuli, E.; Kis, Z.; Taylor, K. E.; Prelog, V. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *75*, 423-432.
- [77] (a) Jones, J. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351-3403;
- (b) Davies, J.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5405-5410; (c) Lam, L. K. P.; Gain, I. A.; Jones, J. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1611-1615.
- [78] Ni, Y.; Xu, J-H. *Biotechnologie Advances.* **2012**, *30*, 1279-1288.

Références bibliographiques

- [79] Borges, K. B.; Borges, W.S.; Patrón, R.D.; Pupo, M.T.; Bonato, P.S.; Collado, I.G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 385-397.
- [80] Shimizu, S.; Hata, H.; Yamada, H. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2285-2291.
- [81] Medson, C.; Smallridge, A.J.; Trehwella, M.A. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. **2001**, *11*, 897-903.
- [82] Vitale, P.; D'Introno, C.; Perna, F.M.; Perrone, M.G.; Scilimati, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, *24*, 389-394.
- [83] Andrade, L.H.; Piovan, L.; Pasquini, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 1521-1525.
- [84] Pal, M.; Srivastava, G.; Moon, L.S.; Jolly, R.S. *Bioresource Technology*. **2012**, *118*, 306-314.
- [85] Alfermann, A.W. *Biocatalysis in Organic Synthesis*, Tramper, J.; Vander Plas, H.C.; Linko, P. *Eds, Elsevier: Amsterdam*. **1985**, p25.
- [86] Olyniczak, T.; Micronowicz, A.; Wawrzenczyk, C. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 199.
- [87] Maczka, W.K.; Micronowicz, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *13*, 2299.
- [88] (a) Gil, G.; Santos, P.F.; Bullard, C. *Phytochemistry*. **1995**, *38*, 629 ;
(b) Sakamak, H.; Itoh, K.; Taniai, T.; Kitanaka, S.; Takagi, Y.; Chai, W.; Horiuchi, C.A. *J. Mol. Catal. B: Enzyme*. **2005**, *32*, 103.
- [89] (a) Baskar, B.; Ganesh, S.; Lokeswari, T.S.; Chadha, A. *J. Mol. Catal. B: Enzyme*. **2004**, *27*, 13 ;
(b) Maczka, W.k.; Micronowicz, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 1965 ;
- [90] Baldassarre, F.; Bertoni, G.; Chiappe, C.; Marioni, F. *J. Mol. Catal. B: Enzym*. **2000**, *11*, 55-58.
- [91] Yadav, J.S.; Nanda, S.; Thirupathi Reddy, P.; Rao, A.B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3900-3903.
- [92] Yadav, J.S.; Reddy, G.S.K.K.; Sabitha, G.; Krishna, A.D.; Prasad, A.R.; Rahaman, H.-U-R-R.; Rao, K.V.; Rao, A.B. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 717-723.

Références bibliographiques

- [93] Andrade, L.H.; Utsunomiya, R.S.; Omori, A.T.; Porto, A.L.M.; Comasseto, J.V. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *38*, 84-90.
- [94] (a) Drochner, D.; Müller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 211-215;
- (b) Mori, K.; Mori, H. *Org. Synth.* **1993**, *8*, 312-315;
- (c) Mori, K.; Takayama, S.; Yoshimura, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 91-95;
- (d) Fuhshuku, K.; Funa, N.; Akeboshi, T.; Ohta, H.; Ohta, S.; Sugu, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 129-135.
- [95] Utsukihara, T.; Watanabe, S.; Tomiyama, A.; Chai, W.; Horiuchi, C.A. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *41*, 103-109.
- [96] Tong, L.P.; Cui, J.N.; Ren, W.M.; Wang, X.Y.; Qian, X.H. *Chinese Chemical Letters.* **2008**, *19*, 1179-1182.
- [97] Xie, B.; Yang, J.; Yang, Q.; Yuan, W. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, *61*, 248-288.
- [98] Xu, C.; Zhonghua, Y.; Rong, Z.; Gai, Y.; Jiabao, Y. *Chinese Journal of Chemical Engineering.* **2010**, *18*, 1029-1033.
- [99] Phukan, K.; Devi, N. *International Journal of ChemTech Research.* **2012**, *4*, 203-207.
- [100] Mawjewska, E.; Kozłowska, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6331-6332.
- [101] Nagaki, M.; Imaruka, H.; Kawakami, J.; Saga, K.; Kitahara, H.; Sagami, H.; Oba, R.; Ohya, N.; Koyama, T. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2007**, *47*, 33-36.
- [102] Yang, Z.H.; Zeng, R.; Yang, G.; Wang, Y.; Li, L.Z.; Lü, Z.S.; Yao, M.; Lai, B. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *35*, 1047-1051.
- [103] (a). Blanchard, N.; Van de Weghe, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2348-2353.
- (b). Hage A, Petra D. G. I, Field J A, Schipper D, Wijnberg J B P A, Kamer P C J, Reek J N H, van Leeuwen P W N M, Wever R, Schoemaker H E. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 1025-1034.

Références bibliographiques

- [104] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J-C.; A-Zouiouèche, L. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, *21*, 1211-1215.
- [105] Naemura, K.; Murata, M.; Tanaka, R.; Yano, M.; Hirose, K.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3285–3294.
- [106] Hayashi, T.; Hrate, S.; Kitayama, K.; Tsuji, H.; Torii, A.; Uozumi, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1441 – 1449.
- [107] Misumi, O.; Kato, N.; Kuroiwa, T.; Horinchi, C.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1179-1185.
- [108] Ursini, C. V.; Dias, G. H. M.; Rodrigues, J. A. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3176 – 3186.
- [109] Boyd, D.; Shama, N.D.; Boyle, R.; Evan, T.A.; Malone, J.F.; McCombe, K. M. *J. Chem. Soc. Perkin*. **1996**, *1*, 1758– 1765.
- [110] Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P.; Polis, S.; Grdini, F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1993**, *4*, 1607– 1612.

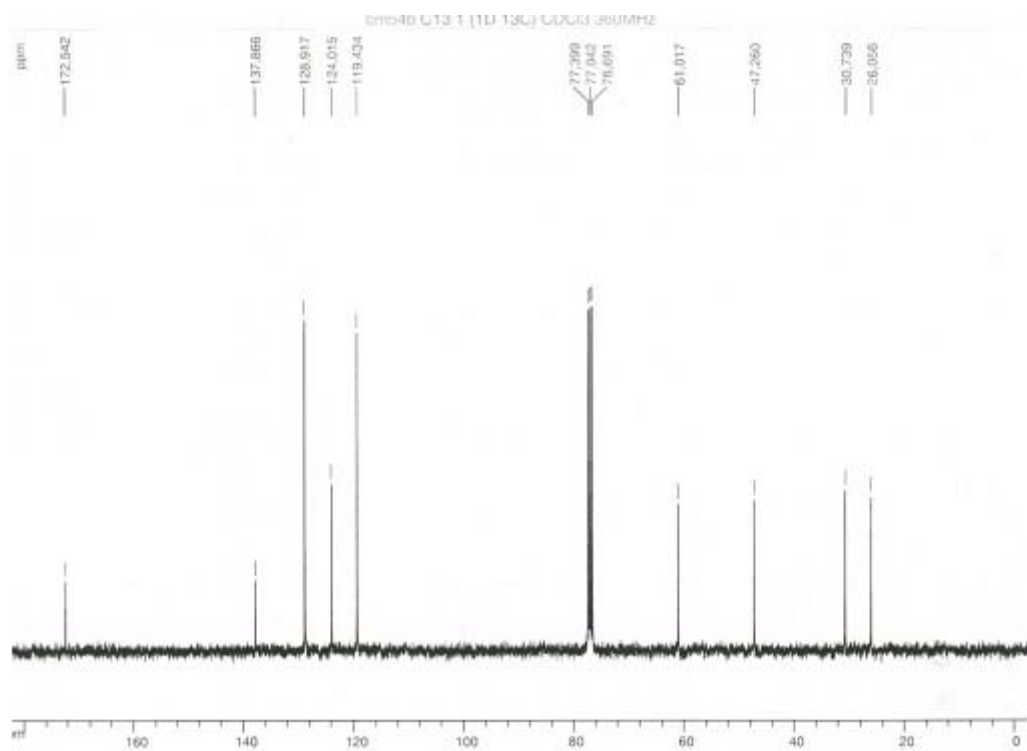
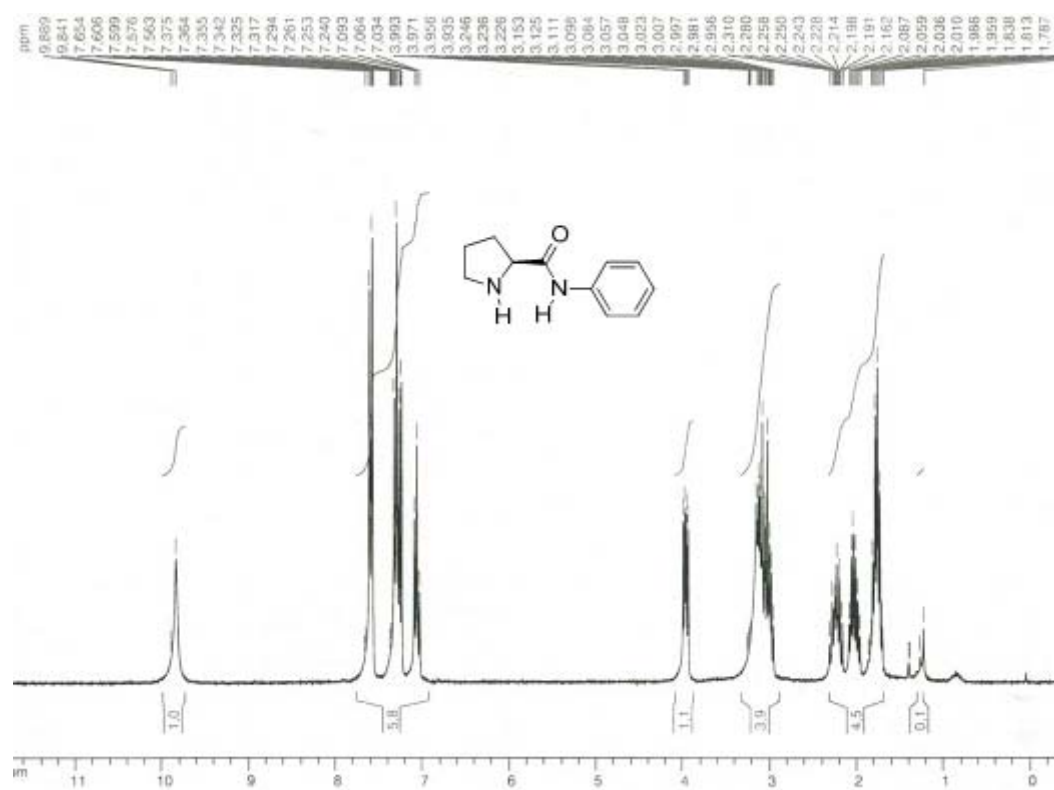
Annexe

Annexe :

Spectres des ligands chiraux

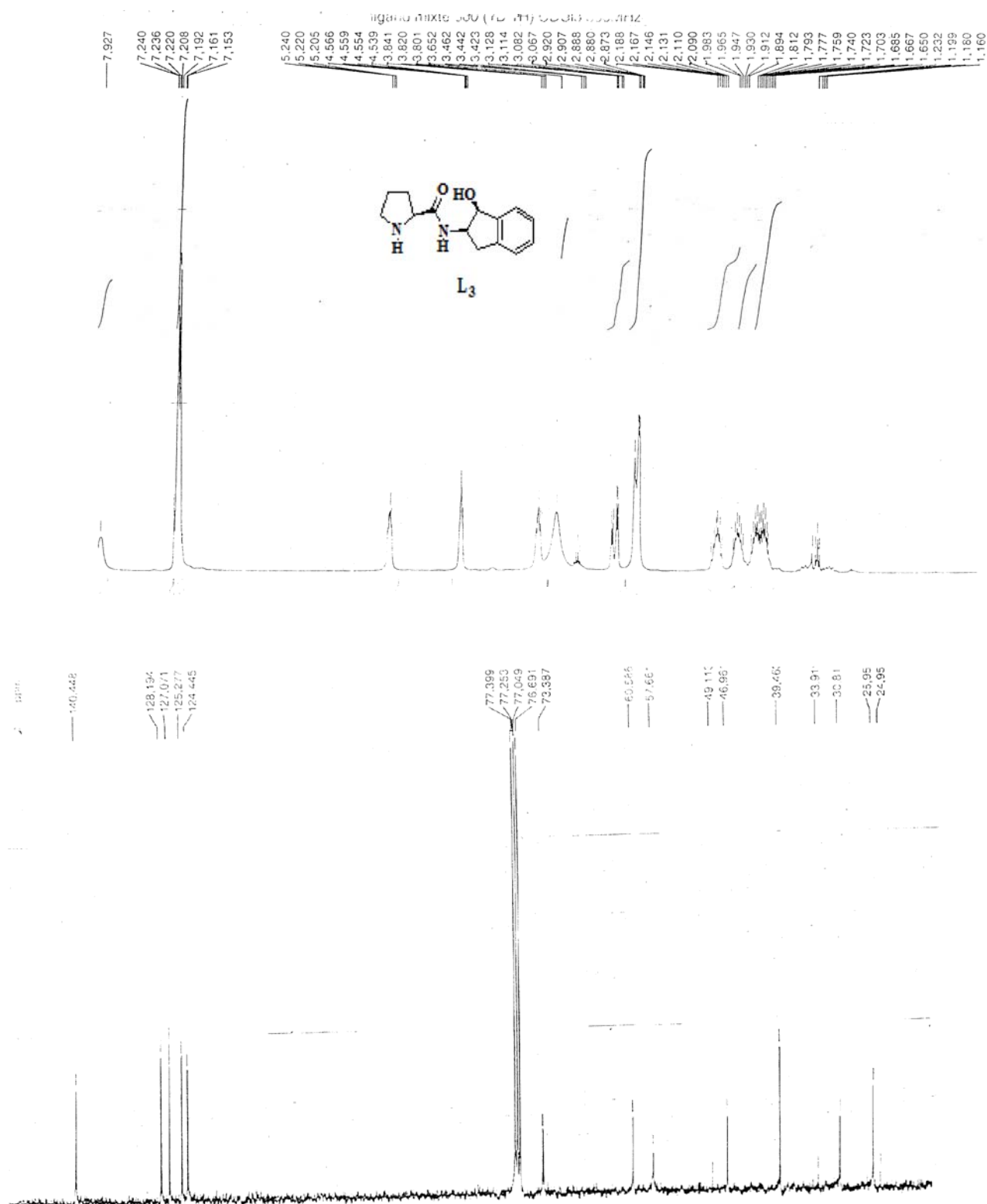
Annexe : Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des ligands

✓ (S)-N-phénylpyrrolidine-2-carboxamide L₁



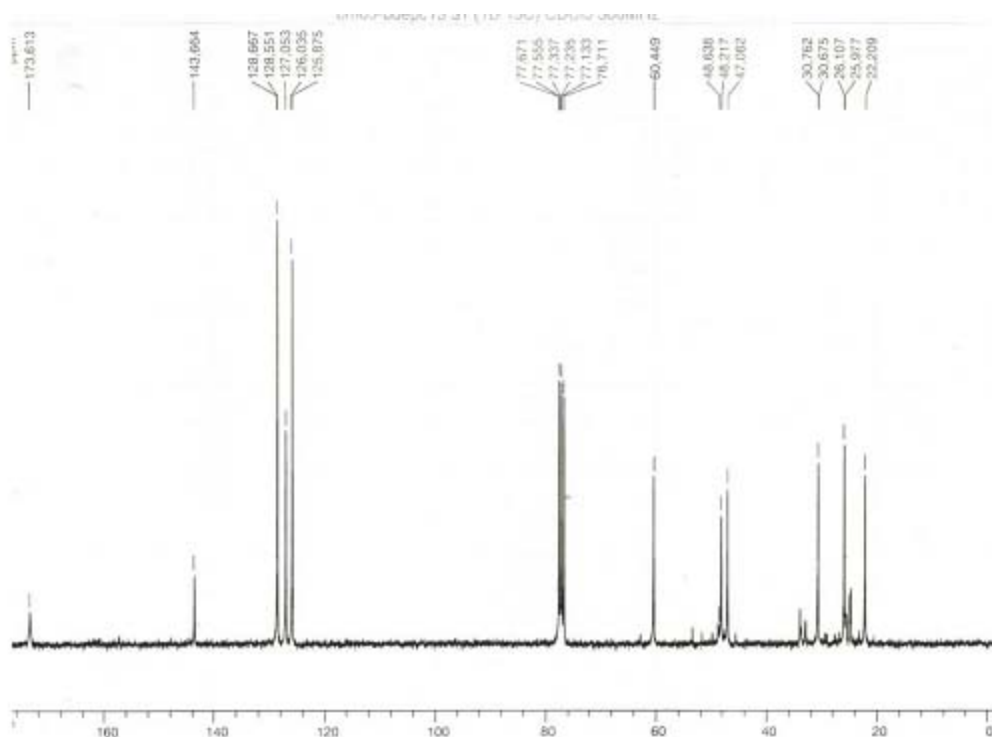
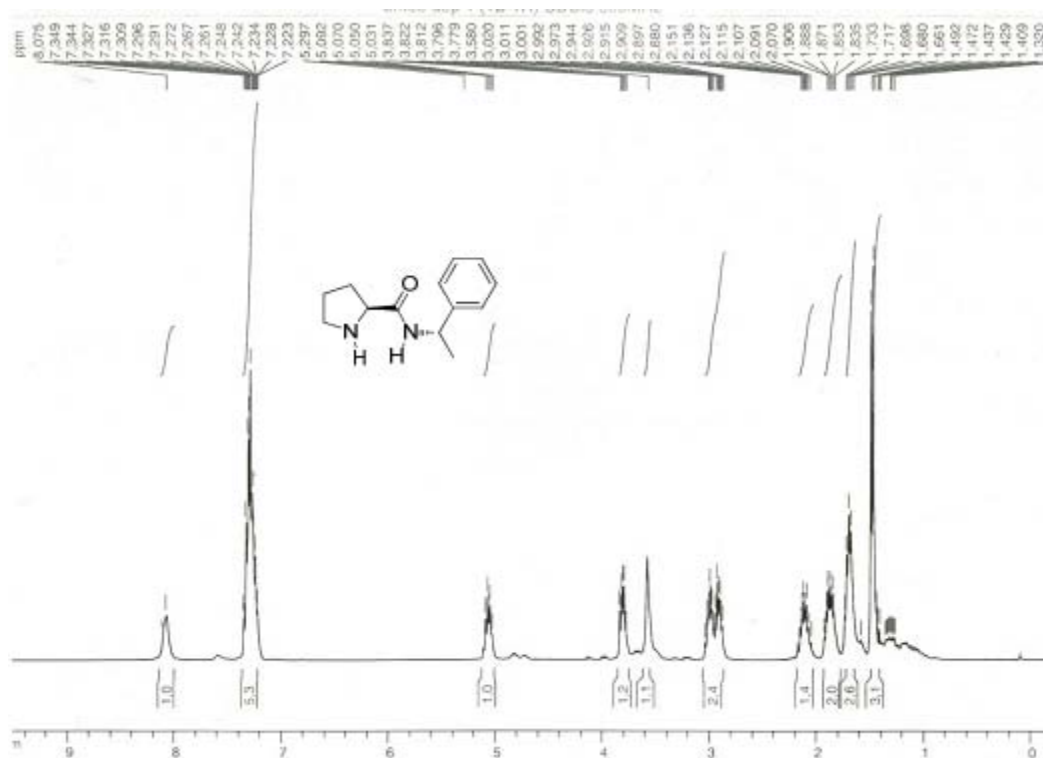
Annexe : Spectres RMN ¹H et RMN ¹³C des ligands

✓ (S)-N-phénylpyrrolidine-2-carboxamide de l' amino indanol L₃



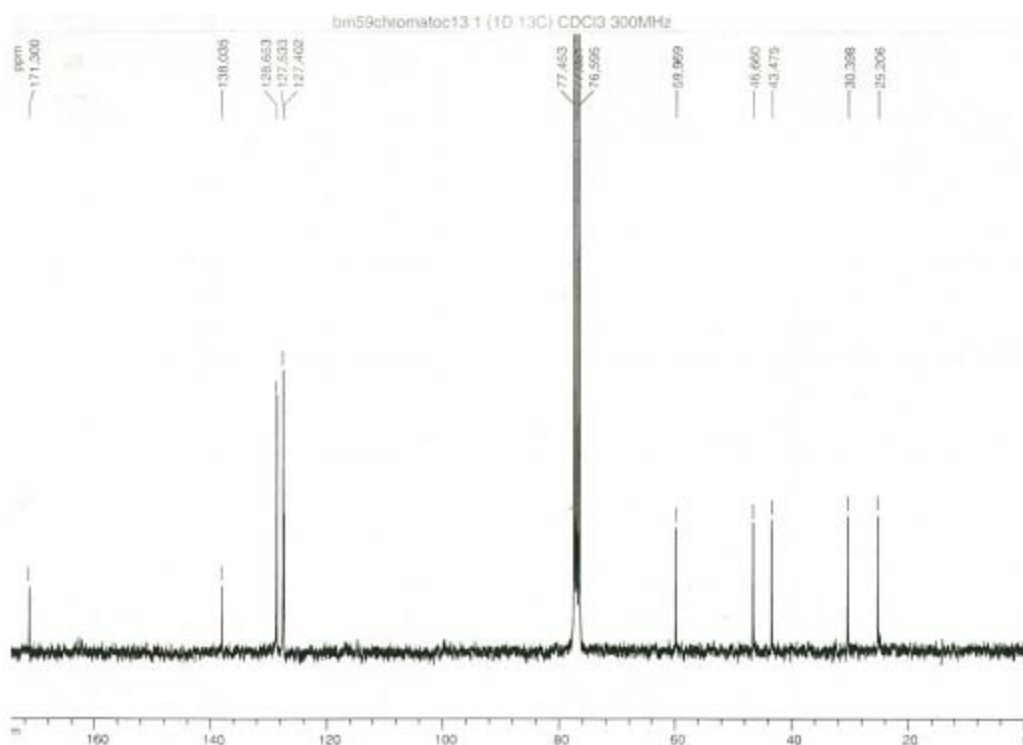
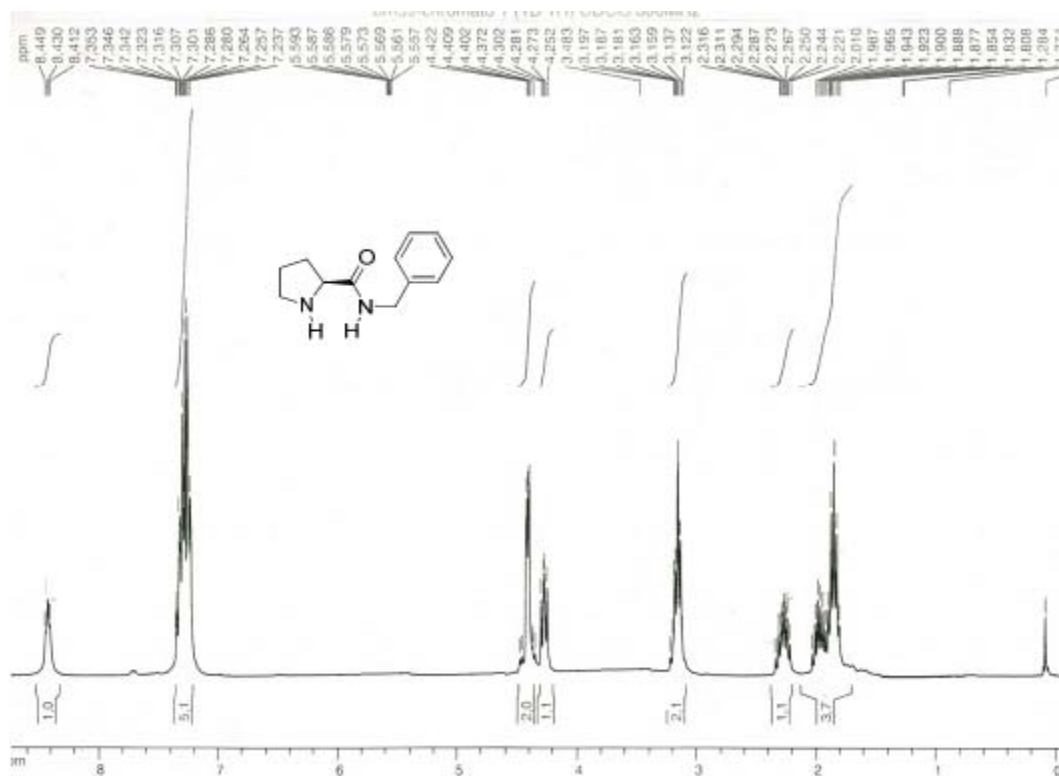
Annexe : Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des ligands

✓ (*S*)-*N*-((*R*)-1- phényléthyl) pyrrolidine-2-carboxamide **L4**



Annexe : Spectres RMN ¹H et RMN ¹³C des ligands

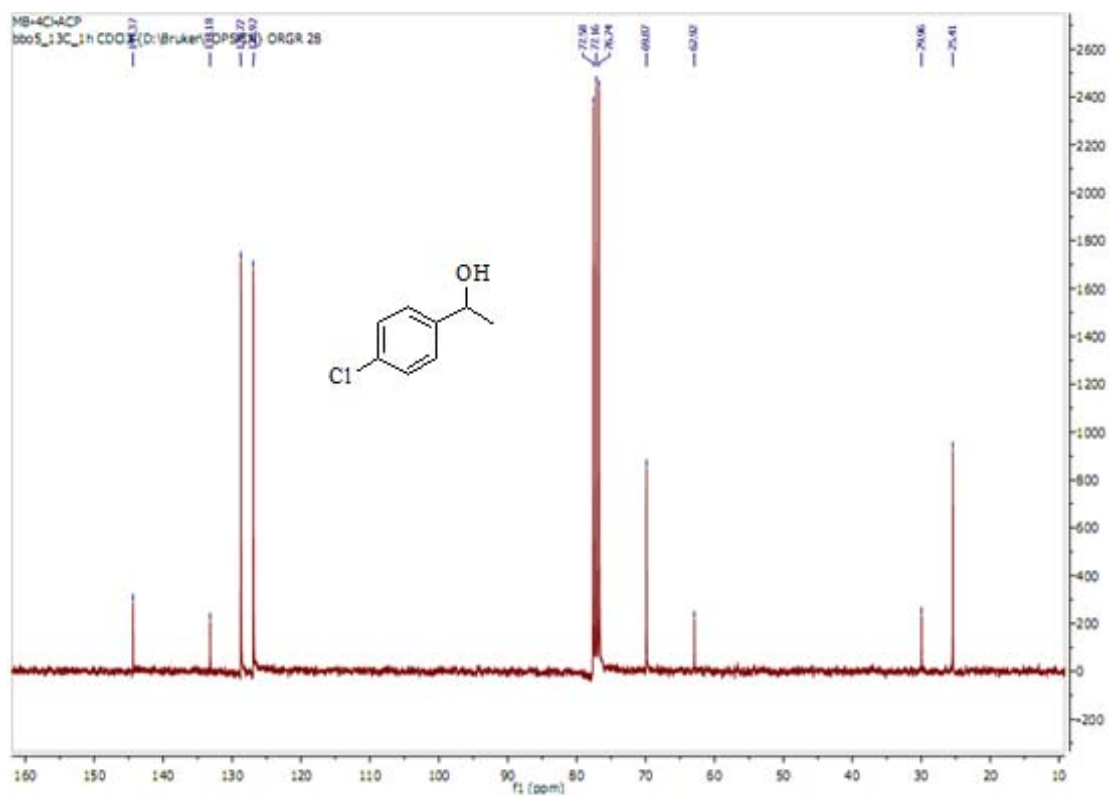
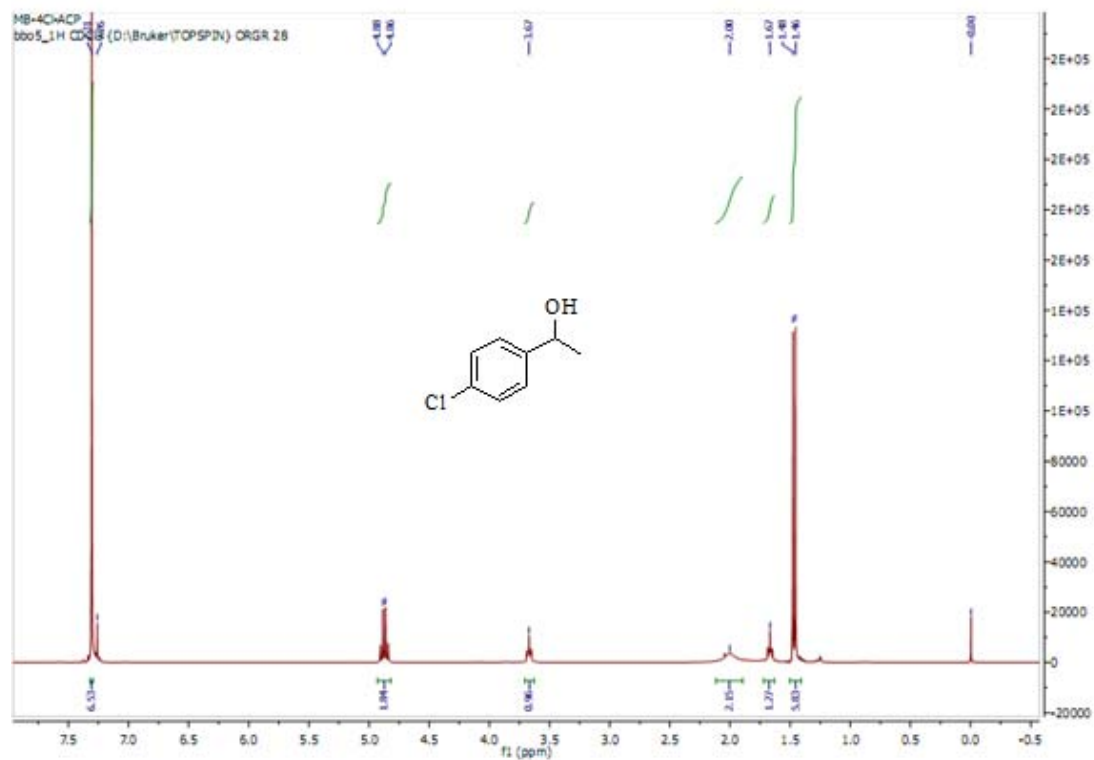
✓ (S)-N-benzylpyrrolidine-2-carboxamide L₅



Annexe :

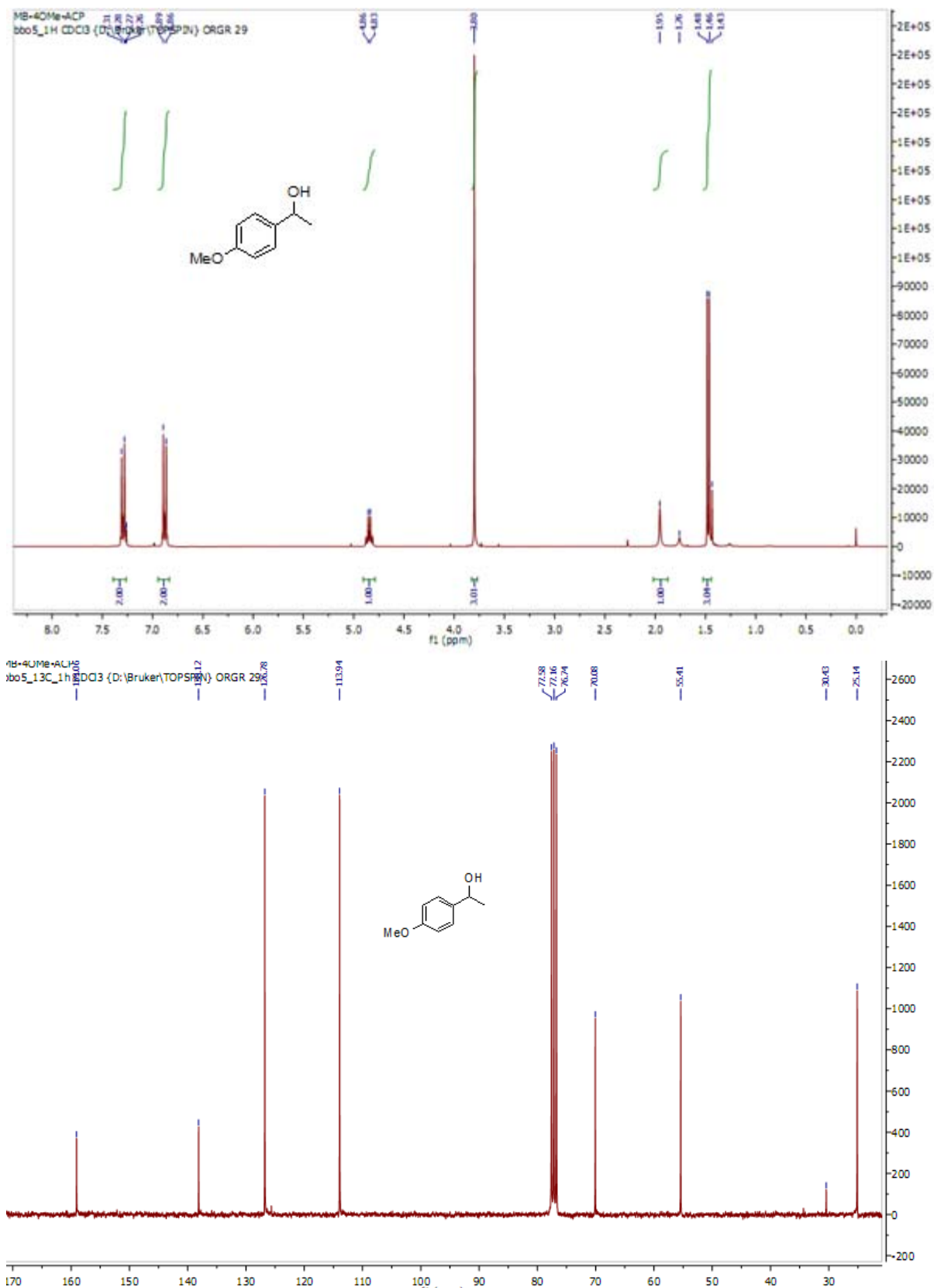
Spectres des alcools racémiques

- Le 1-(4-chlorophényl)-1-éthanol 2a

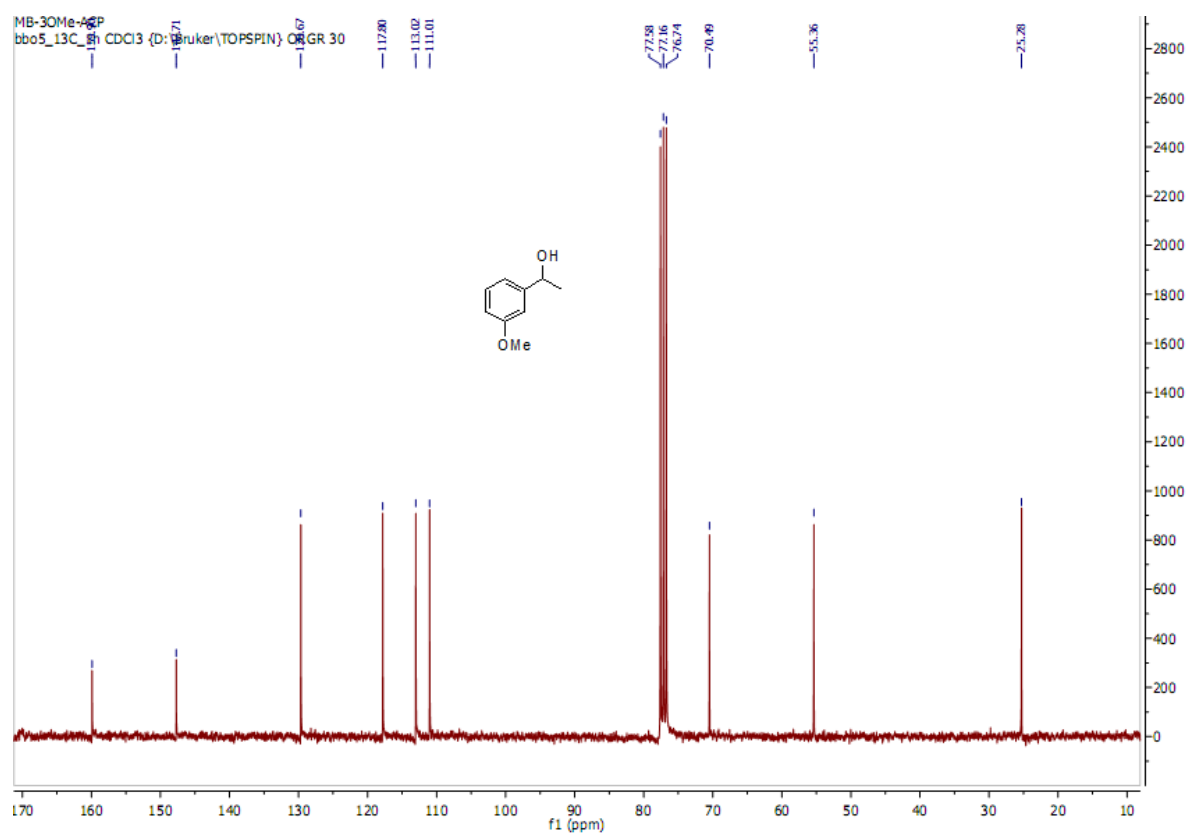
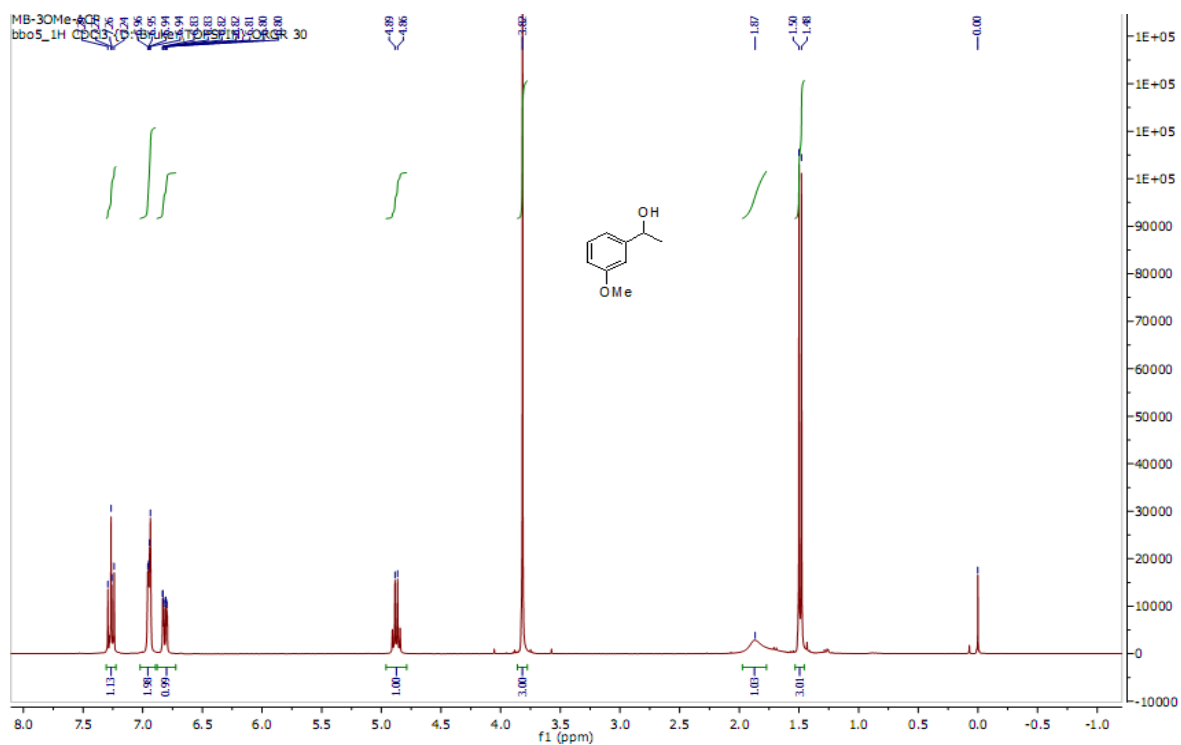


Annexe : Spectres RMN ¹H et ¹³C des alcools racémiques

✓ Le 1-(4-méthoxyphényl) éthanol 4a



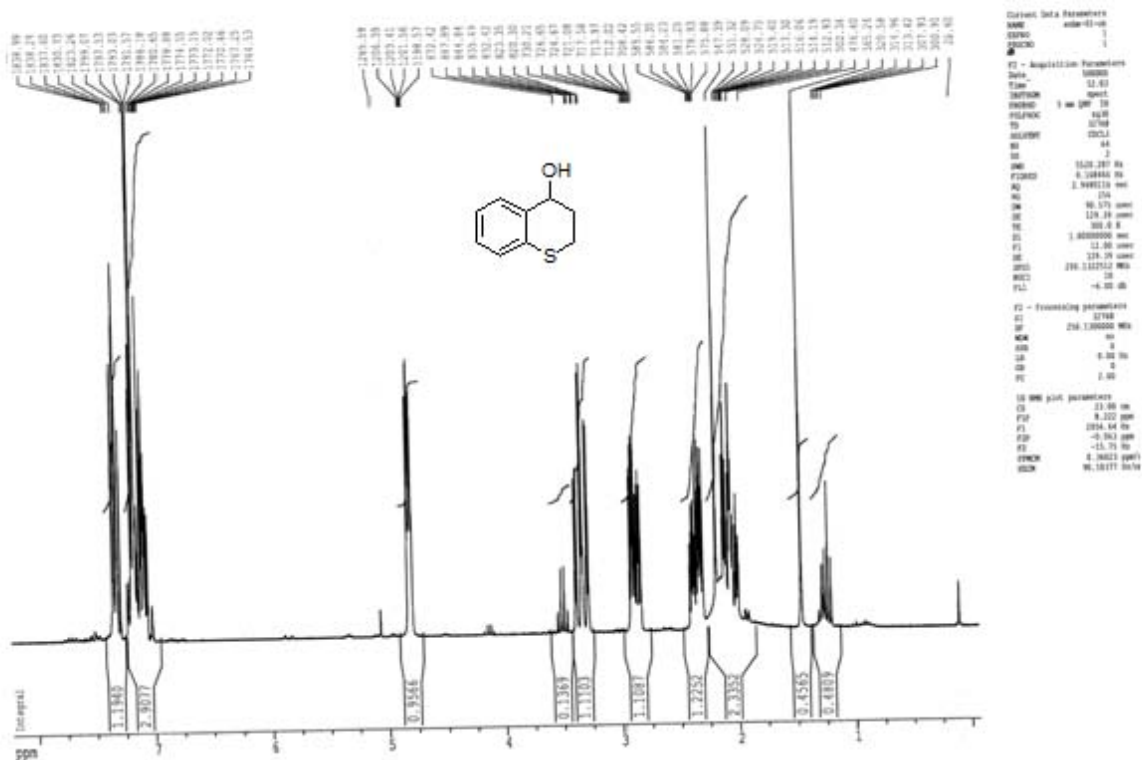
✓ Le 1-(3-méthoxyphényl) éthanol 6a



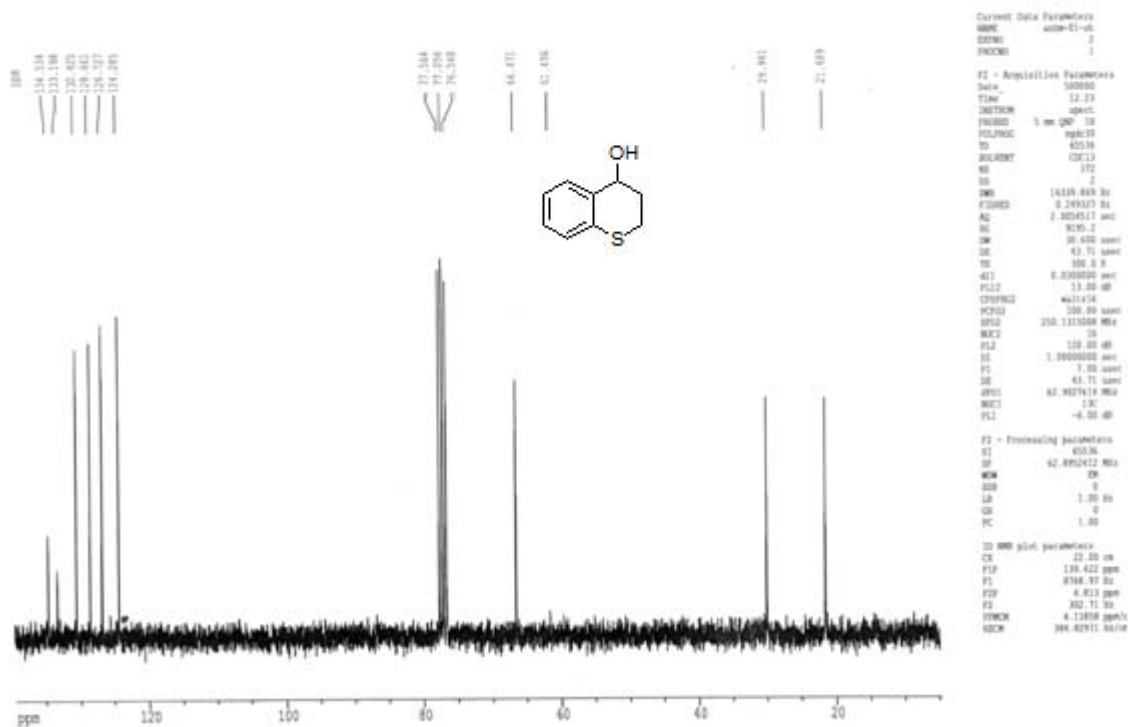
Annexe : Spectres RMN ¹H et ¹³C des alcools racémiques

✓ La thiochroma-4-ol 9a

Spectre proton :ECH: ANBM-01-OH

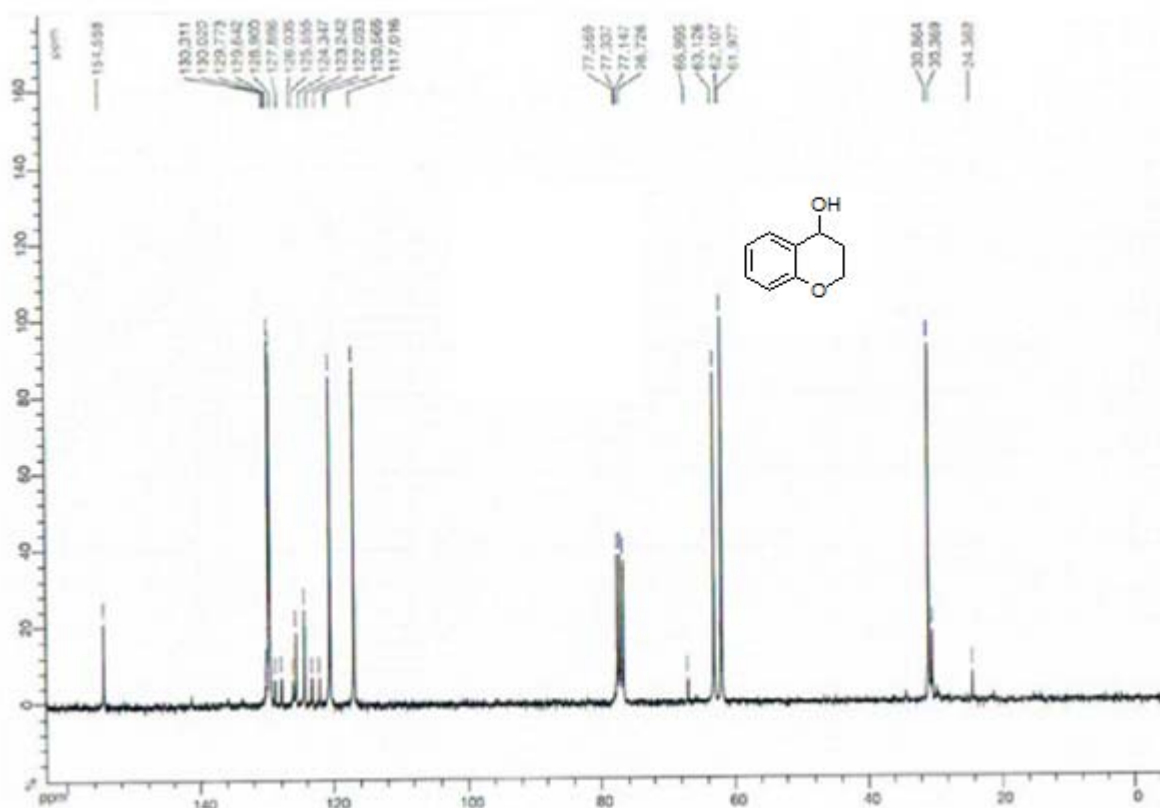
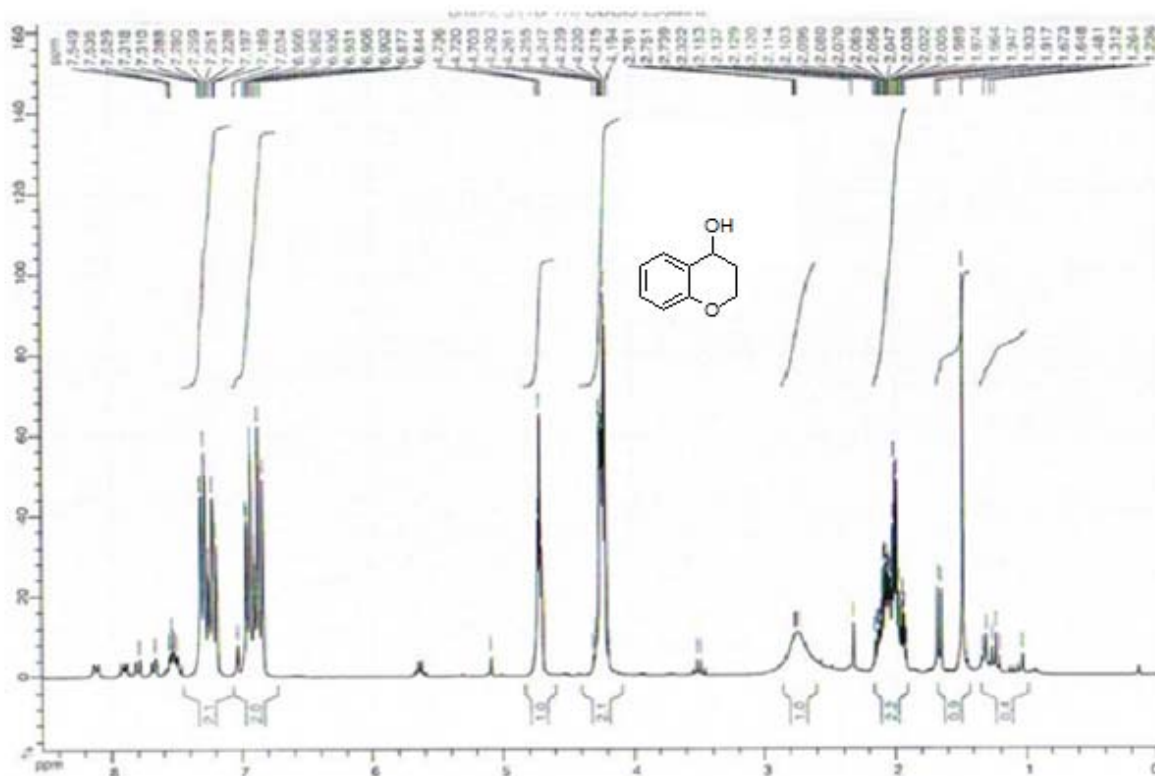


Spectre Carbone:13CCH:anbm-01-oh



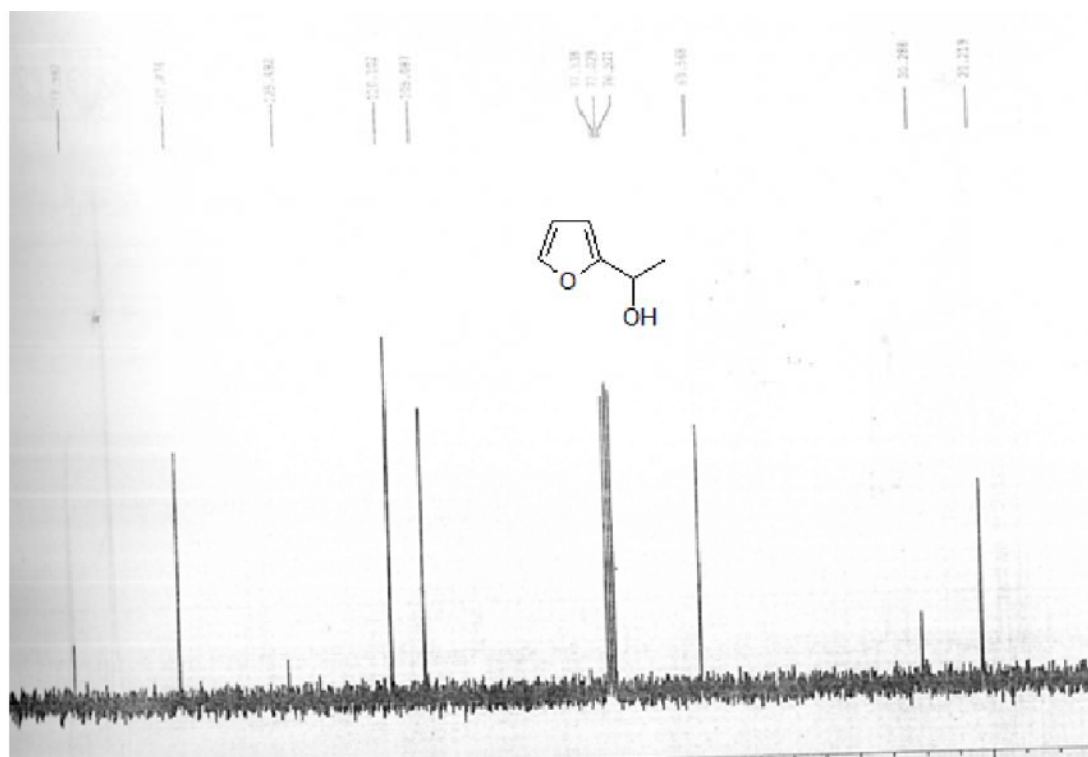
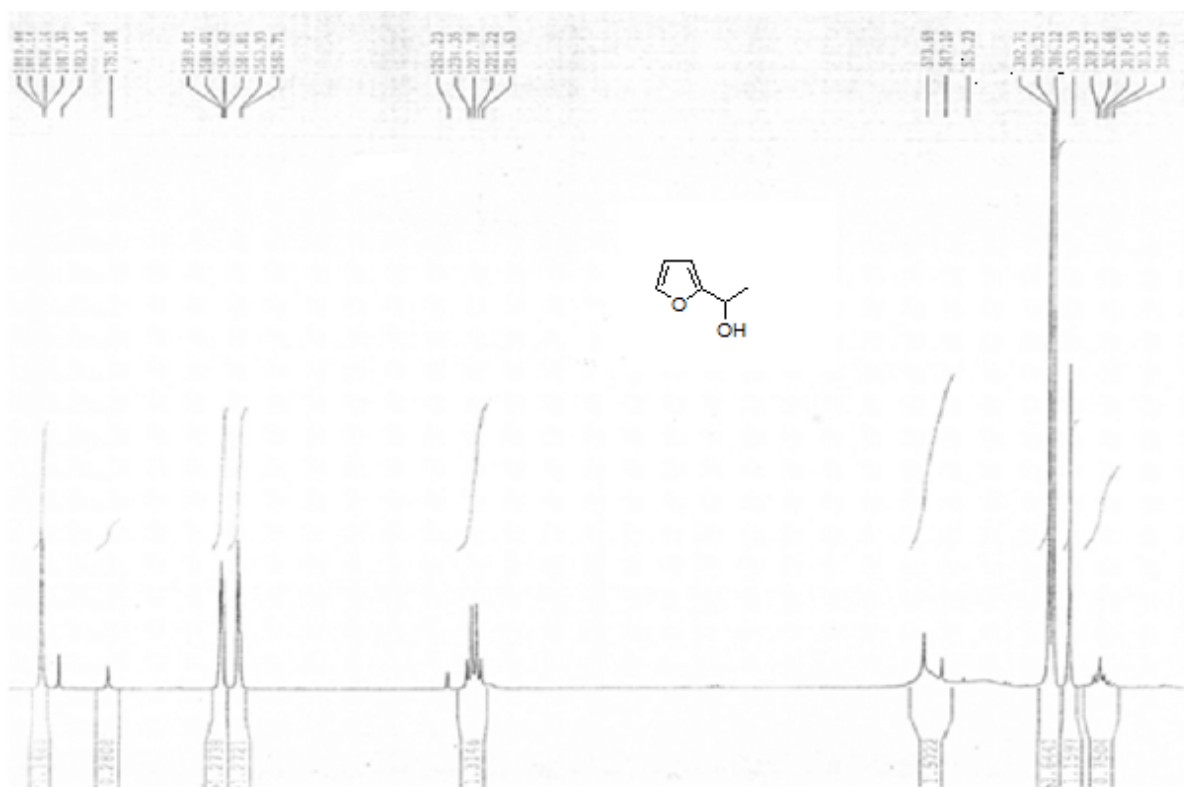
Annexe : Spectres RMN ^1H et ^{13}C des alcools racémiques

✓ La chroma-4-ol 10a



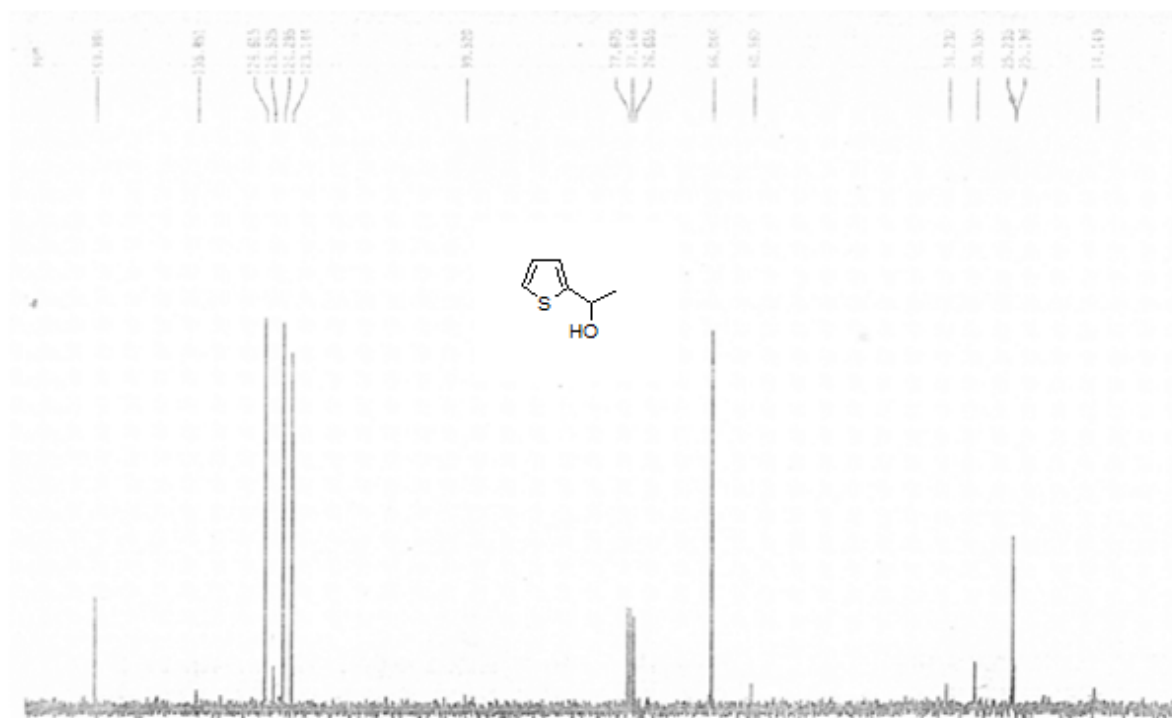
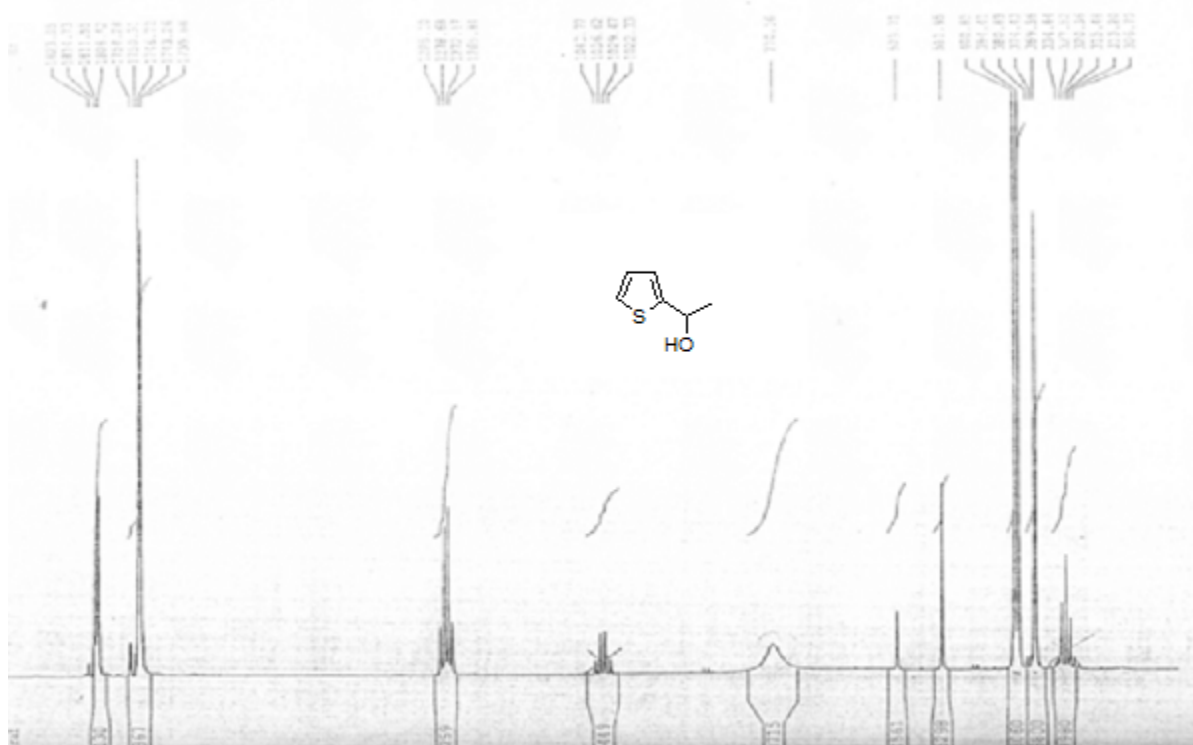
Annexe : Spectres RMN ¹H et ¹³C des alcools racémiques

✓ Le 1-(2-furyl) éthanol 12a



Annexe : Spectres RMN ¹H et ¹³C des alcools racémiques

✓ Le 1-(2-thiényl) éthanol 13a



Annexe :

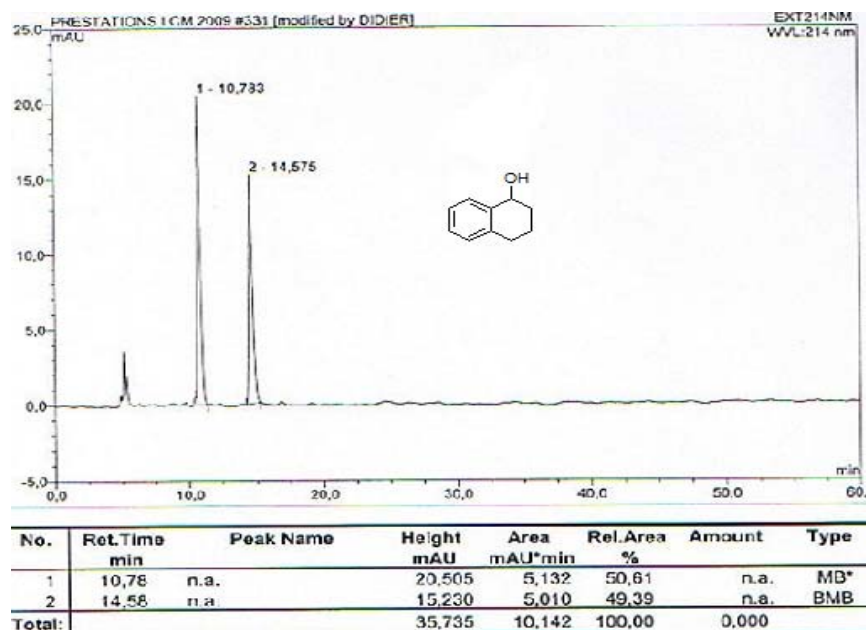
Les chromatogrammes

1. Chromatogrammes de la réduction de cétones aromatiques par les complexes de ruthénium

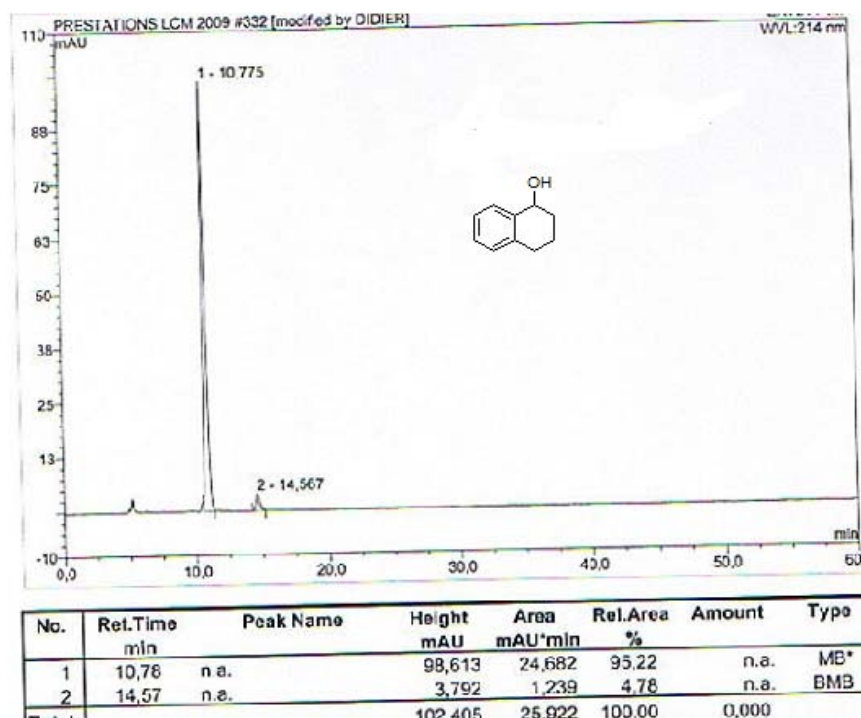
- Avec l'Aminoindanol L₂

✓

Alcool racémique: 1, 2, 3, 4- tetrahydronaphtalen-1-ol

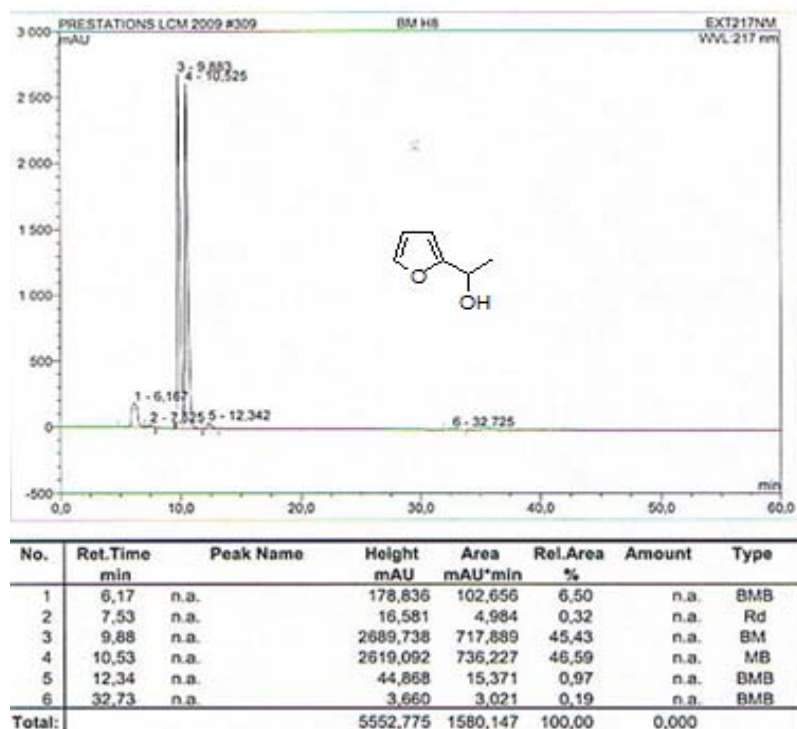


- ✓ (R)- (-) - 1, 2, 3, 4- tetrahydronaphtalen-1-ol.

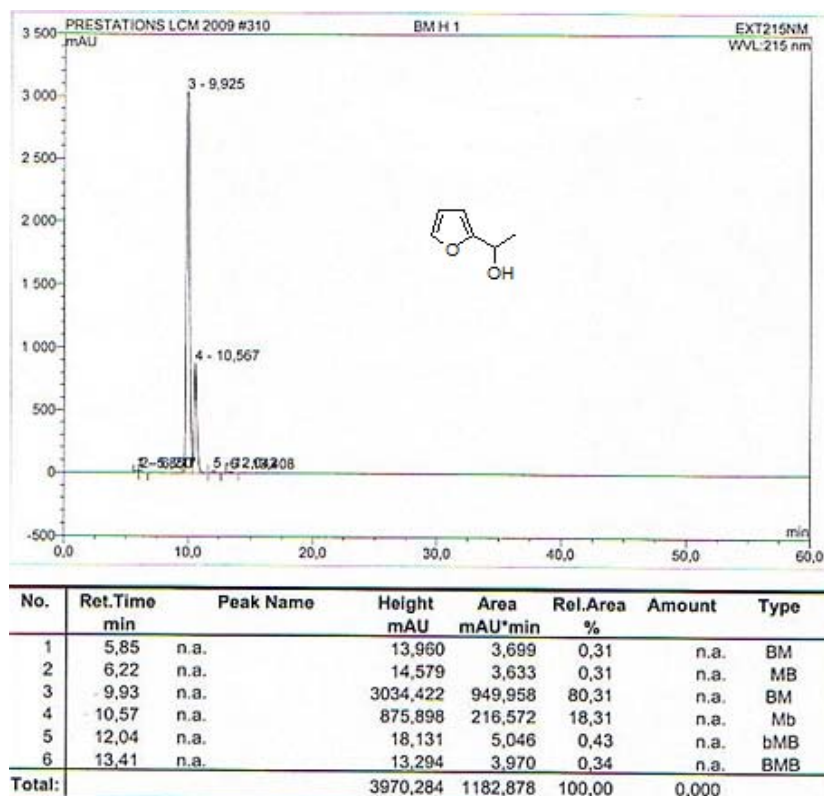


Annexe : les chromatogrammes

✓ Alcool racémique: 1-furan-2-yl-éthanol



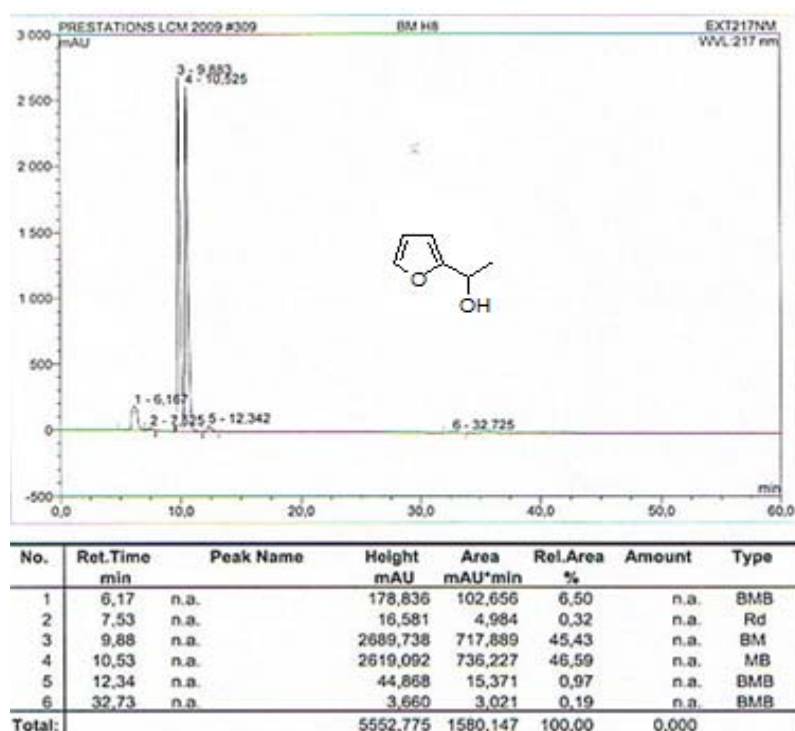
✓ (R)-(+)-1-furan-2-yl-éthanol



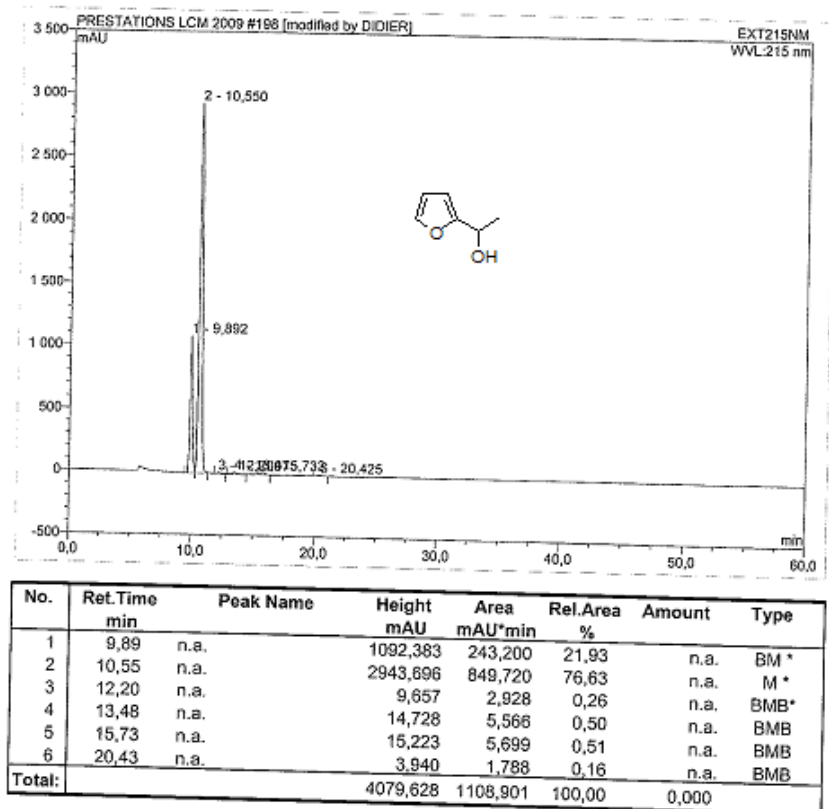
Annexe : les chromatogrammes

- Avec le ligand mixte L₃

✓ Alcool racémique: 1-furan-2-yl-éthanol



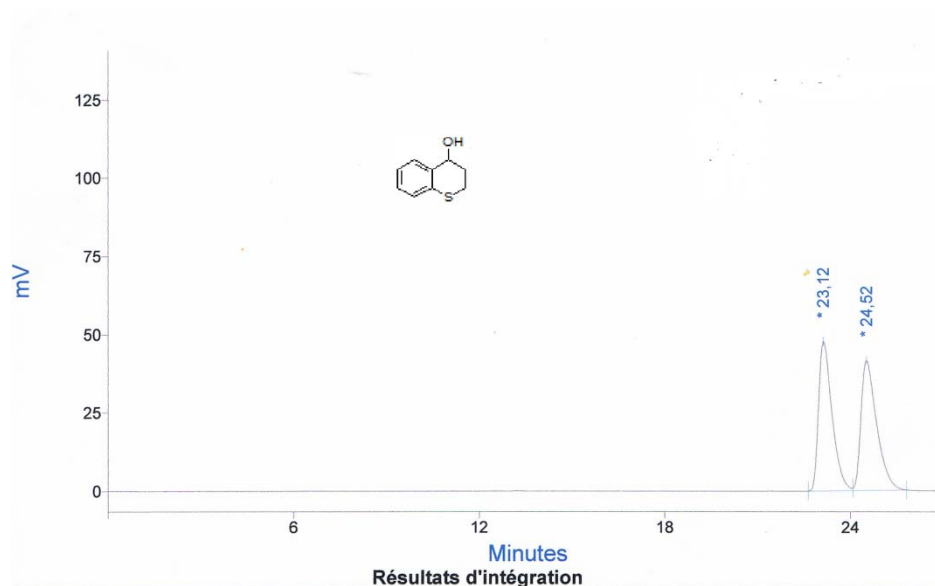
✓ (S)-(-)-1-furan-2-yl-éthanol



Annexe : les chromatogrammes

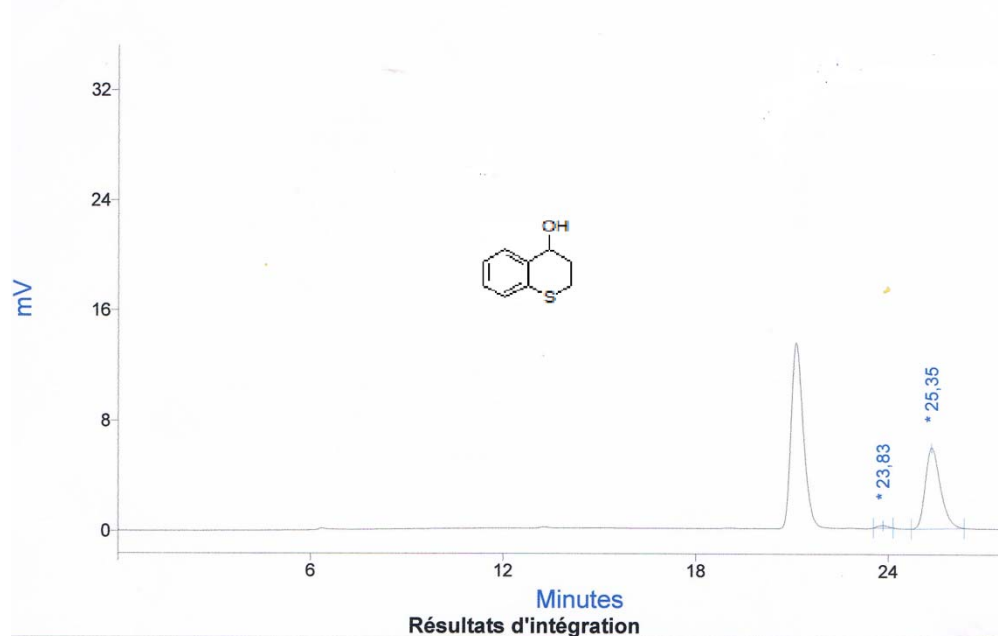
- Avec le ligand

- ✓ Alcool racémique: thiochroman-4-ol



#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		23,12	1449,48	49,96	2,18	0,46	13789,06
2		24,52	1451,81	50,04	2,26	0,53	11897,64
SOMME			2901,29	100,00			

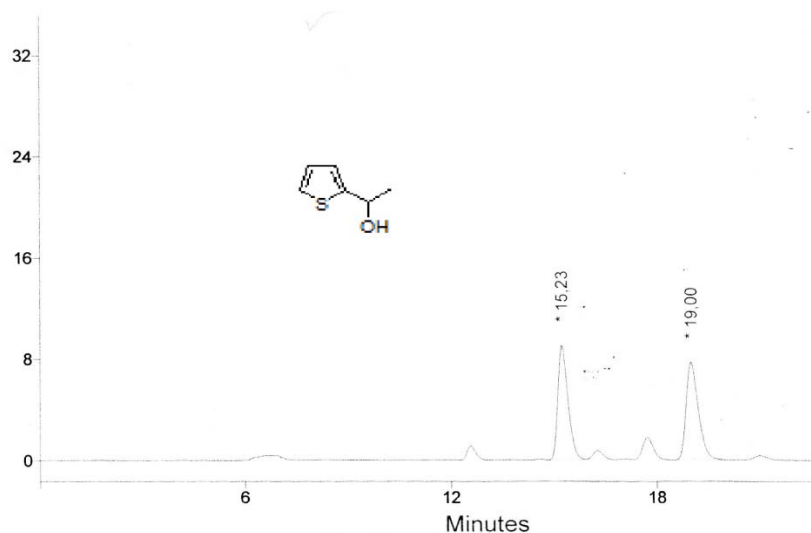
- ✓ (R)-(+)-thiochroman-4-ol



#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		23,83	3,58	1,85	1,02	0,36	24323,39
2		25,35	189,54	98,15	1,61	0,50	14484,85
SOMME			193,11	100,00			

Annexe : les chromatogrammes

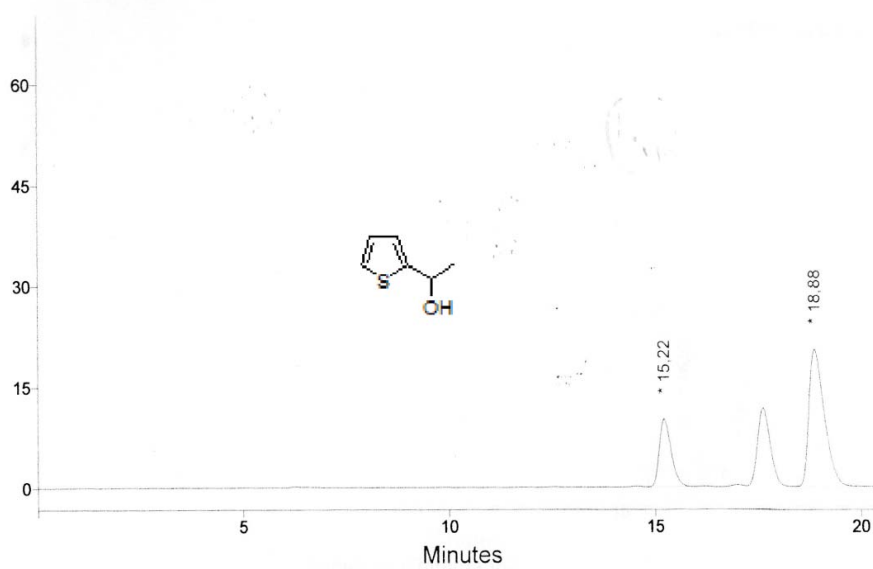
✓ Alcool racémique: 1-thiophen-2-yl-éthanol



Résultats d'intégration

#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		15,23	186,86	49,65	1,62	0,32	12441,43
2		19,00	189,53	50,35	1,56	0,38	14025,70
TOTAL			376,38	100,00			

✓ (R)-(+)-1-thiophen-2-yl-éthanol



Résultats d'intégration

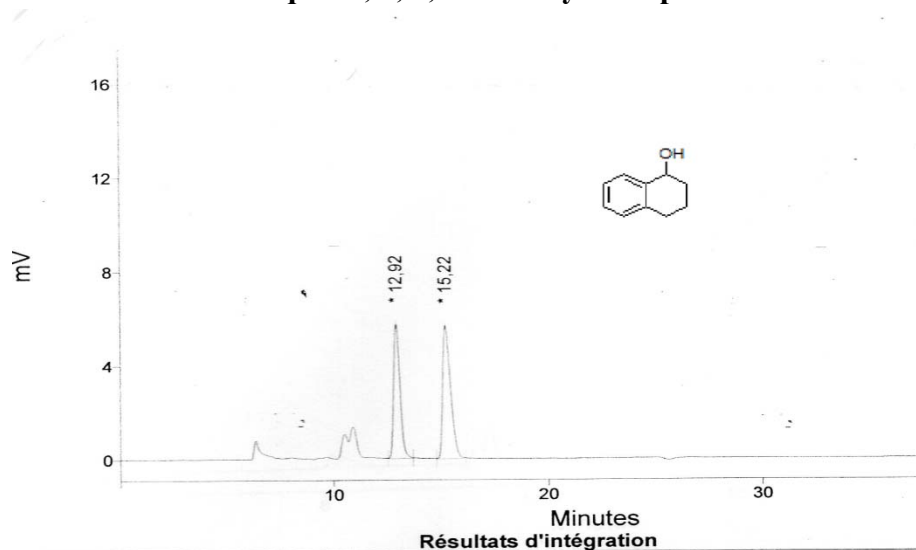
#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		15,22	196,91	27,26	1,61	0,30	13811,23
2		18,88	525,57	72,74	1,98	0,40	12298,92
TOTAL			722,49	100,00			

Annexe : les chromatogrammes

- Avec le ligand L₅

✓

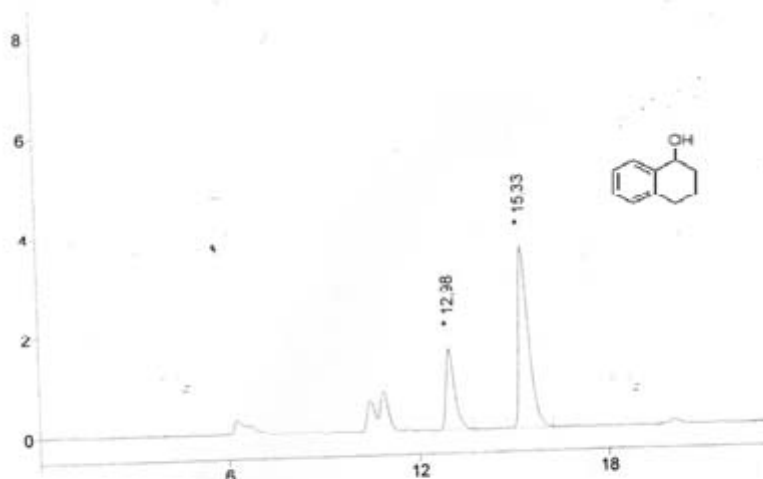
Alcool racémique: 1, 2, 3, 4- tétrahydronaphtalen-1-ol



Résultats d'intégration

#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		12,92	116,76	45,23	1,46	0,32	9051,29
2		15,22	141,42	54,77	2,08	0,39	8509,55
SOMME			258,18	100,00			

- ✓ (S)-(+)- 1, 2, 3, 4- tétrahydronaphtalen-1-ol.

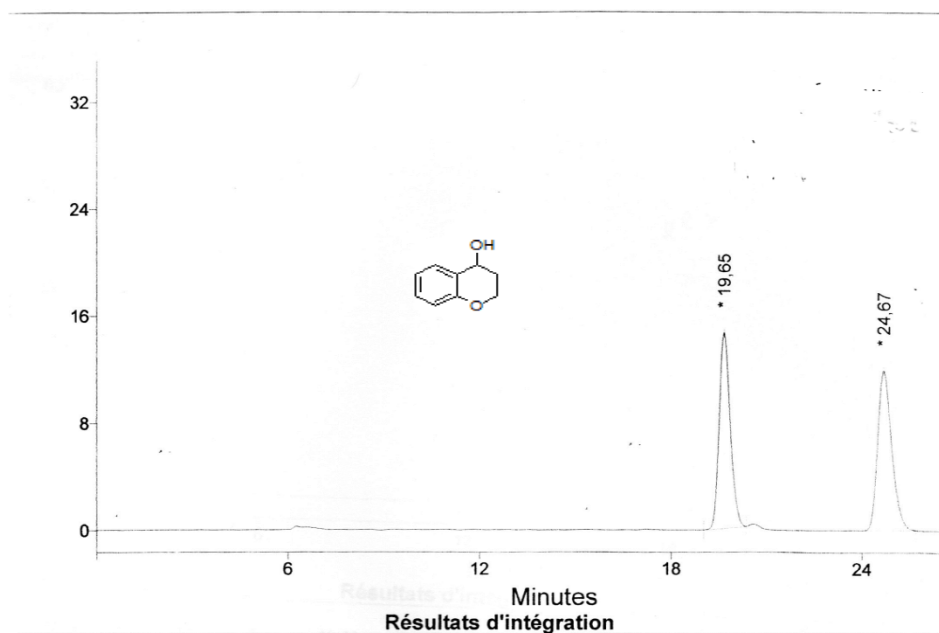


Résultats d'intégration

#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		12,98	30,10	27,89	1,75	0,28	11908,55
2		15,33	77,84	72,11	2,10	0,33	11904,27
SOMME			107,94	100,00			

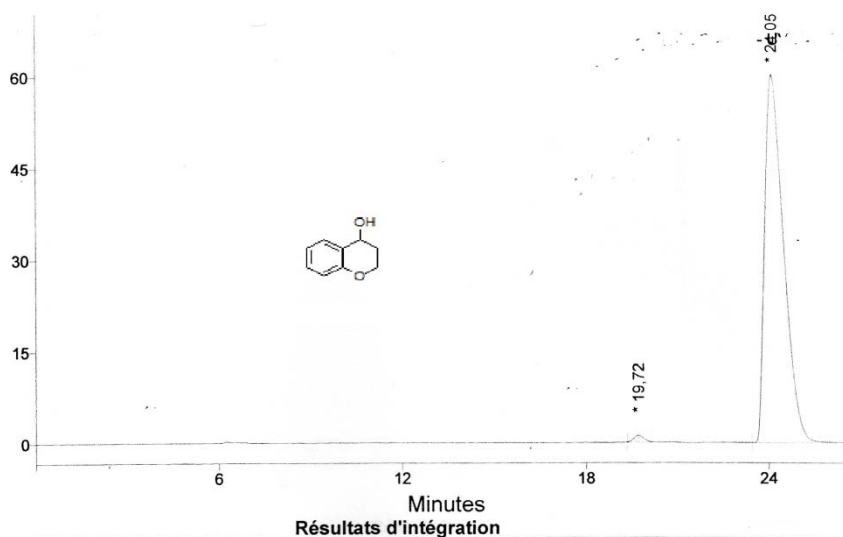
Annexe : les chromatogrammes

✓ Alcool racémique: Chroman-4-ol



#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		19,65	357,51	49,52	1,42	0,38	14948,57
2		24,67	364,44	50,48	1,58	0,47	15379,63
ΣMME			721,95	100,00			

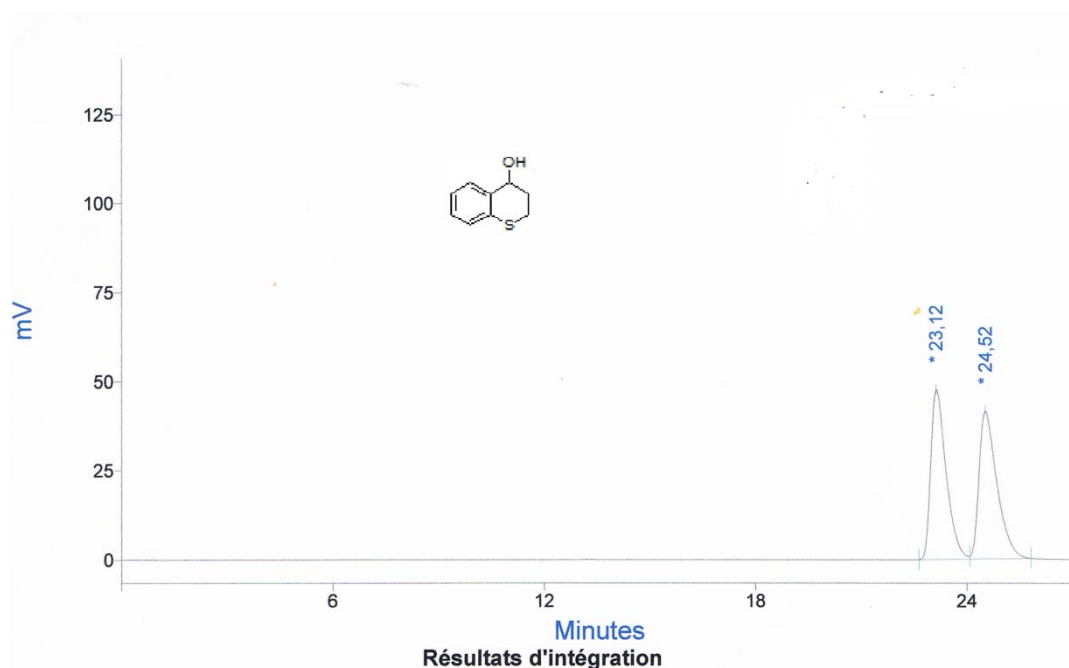
✓ (S)-(-)-chroman-4-ol



Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
	19,72	23,36	0,90	1,15	0,35	17466,53
	24,05	2575,72	99,10	2,60	0,67	7037,06
		2599,08	100,00			

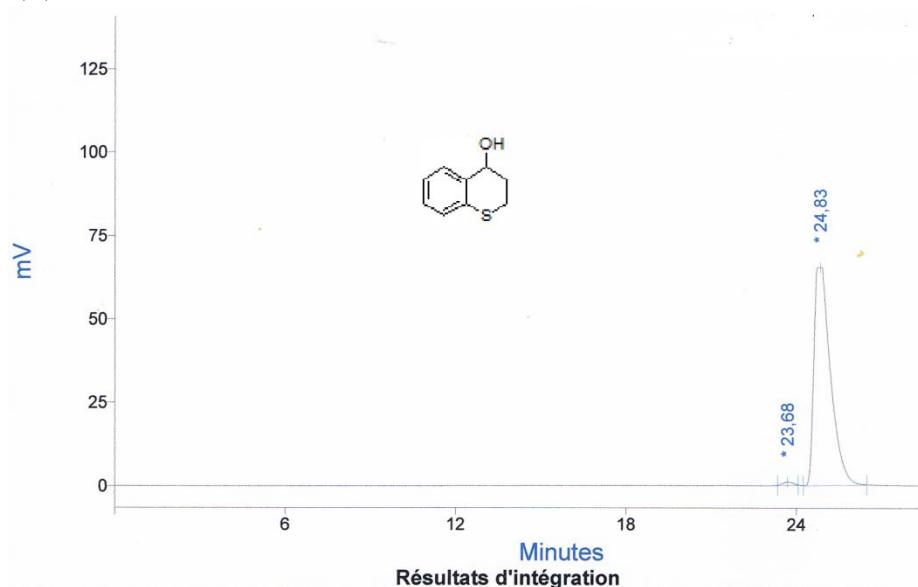
Annexe : les chromatogrammes

✓ Alcool racémique: thiochroman-4-ol



#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		23,12	1449,48	49,96	2,18	0,46	13789,06
2		24,52	1451,81	50,04	2,26	0,53	11897,64
SOMME			2901,29	100,00			

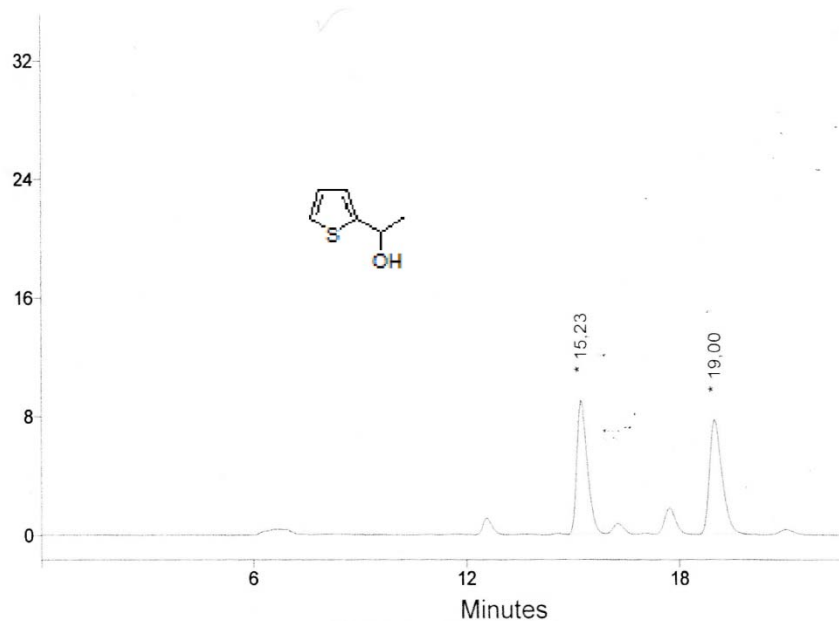
✓ (R)-(+)-thiochroman-4-ol



#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		23,68	23,05	0,87	1,26	0,39	20471,97
2		24,83	2633,60	99,13	2,30	0,61	9202,63
SOMME			2656,65	100,00			

Annexe : les chromatogrammes

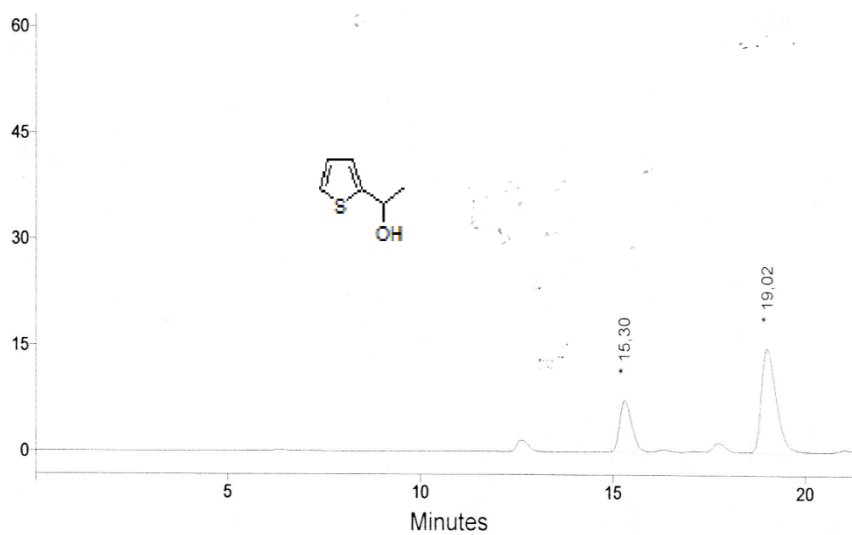
✓ Alcool racémique: 1-thiophen-2-yl-éthanol



Résultats d'intégration

#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		15,23	186,86	49,65	1,62	0,32	12441,43
2		19,00	189,53	50,35	1,56	0,38	14025,70
TOMME			376,38	100,00			

✓ (R)-(+)-1-thiophen-2-yl-éthanol

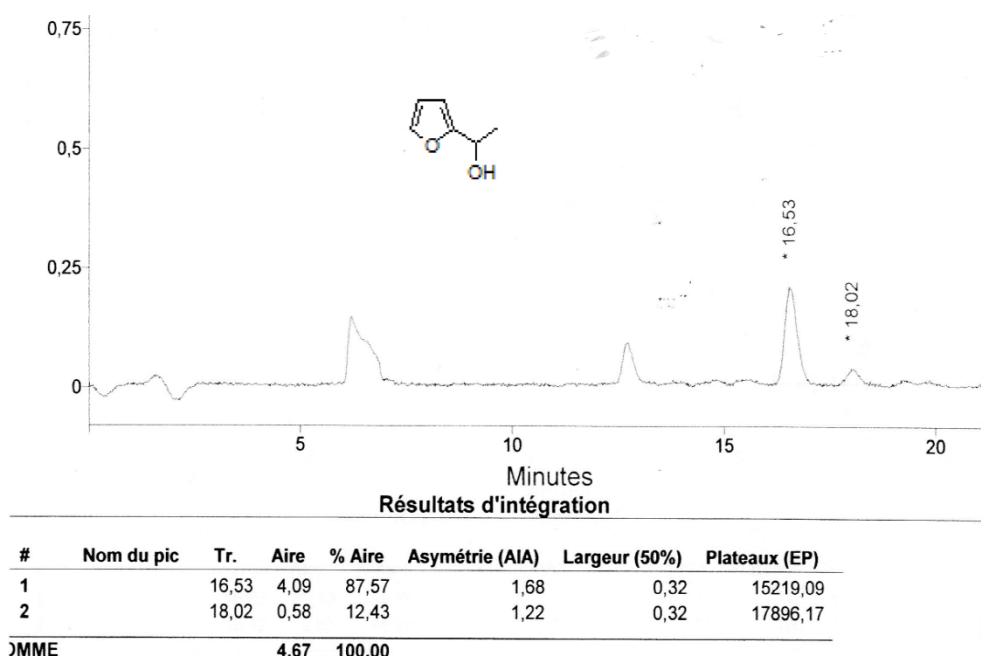


Résultats d'intégration

#	Nom du pic	Tr.	Aire	% Aire	Asymétrie (AIA)	Largeur (50%)	Plateaux (EP)
1		15,30	154,83	28,43	1,61	0,34	11514,85
2		19,02	389,82	71,57	1,78	0,41	12103,00
TOMME			544,65	100,00			

Annexe : les chromatogrammes

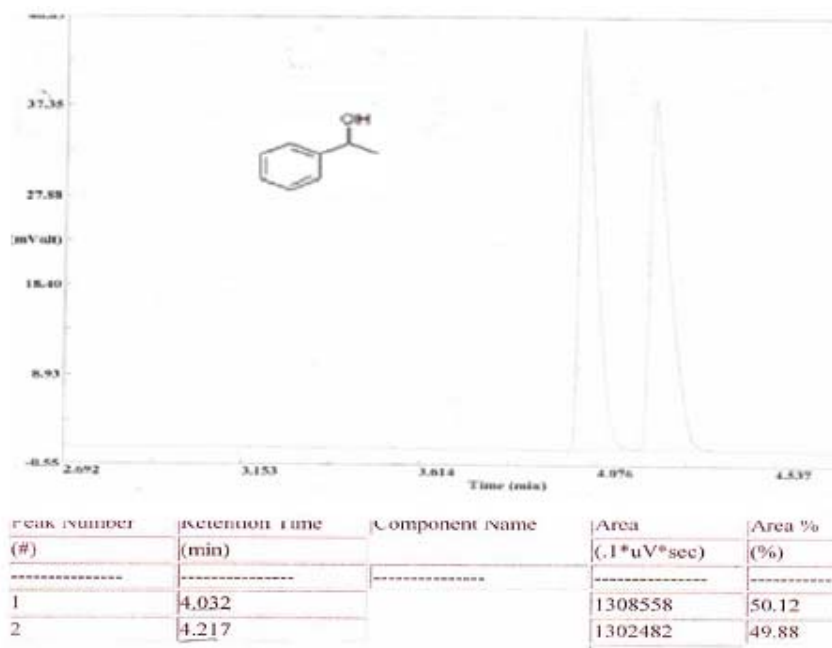
✓ (R)-(+)-1-furan-2-yl-éthanol



2. Chromatogrammes de la réduction de cétones aromatiques par la Biocatalyse

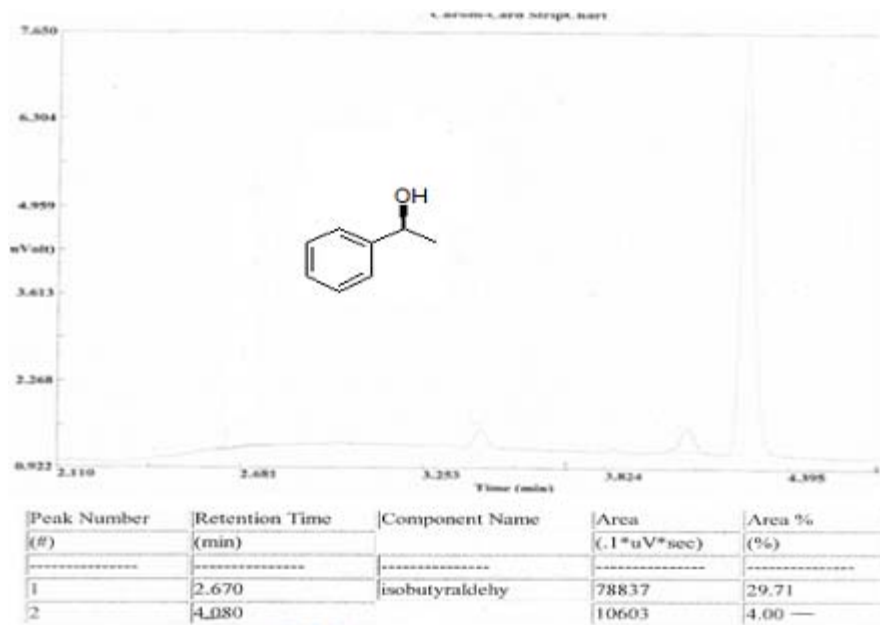
- Réduction énantiosélective par les nêfles (*Mespilus germanica* L.)

✓ Alcool racémique: 1-phényl-1- éthanol

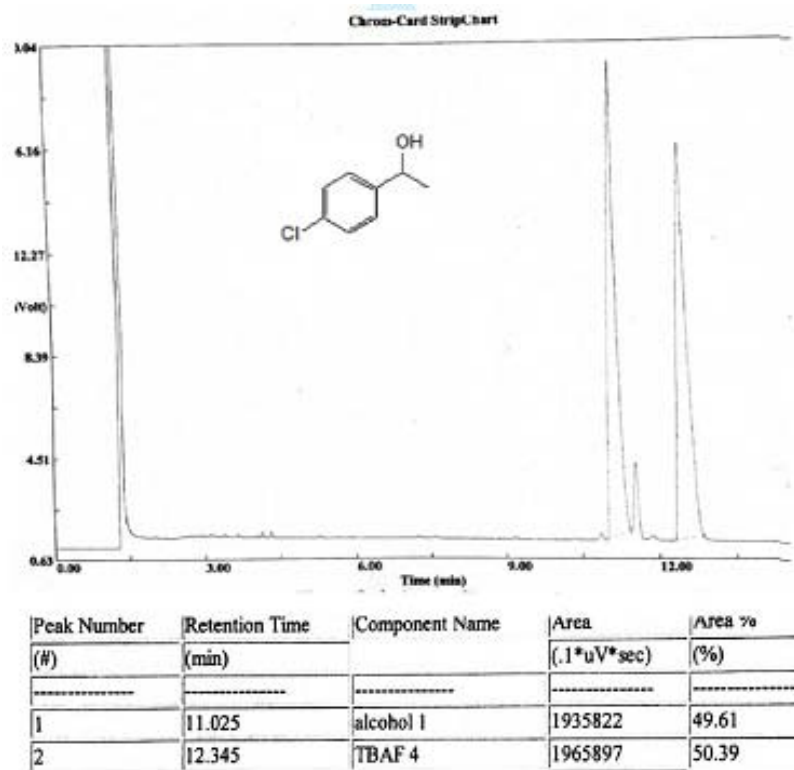


Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-phényl-1-éthanol

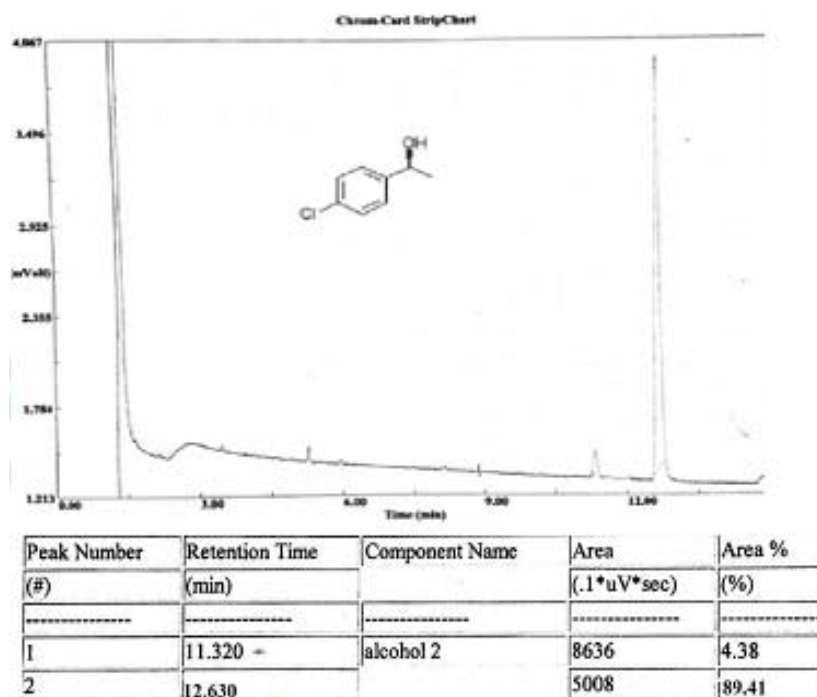


✓ Alcool racémique : 1-(4-chloro-phényl) éthanol



Annexe : les chromatogrammes

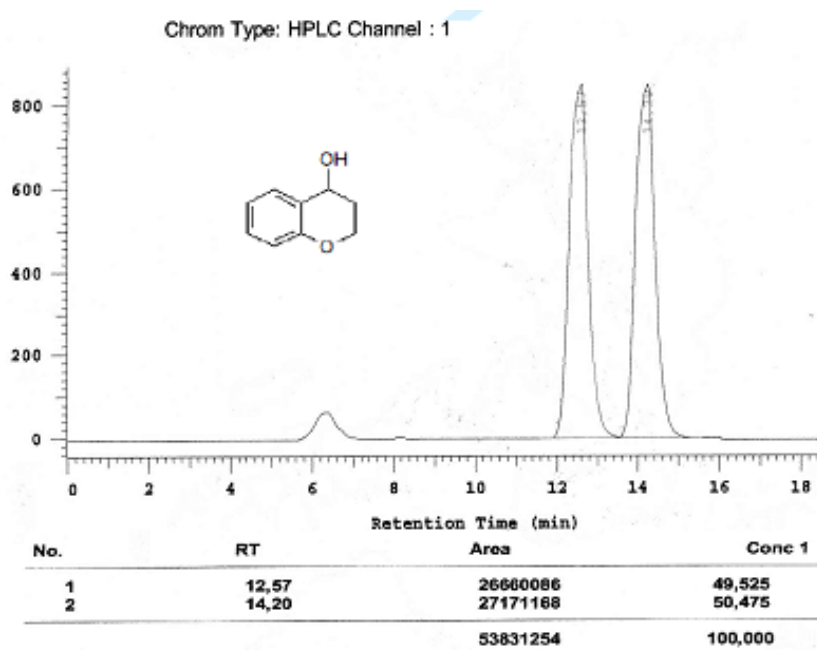
✓ (S)-(+)- 1-(4-chloro-phényl) éthanol



- Chromatogrammes de la réduction énantiosélective de la chroman-4-one par les différentes parties des nêfles.

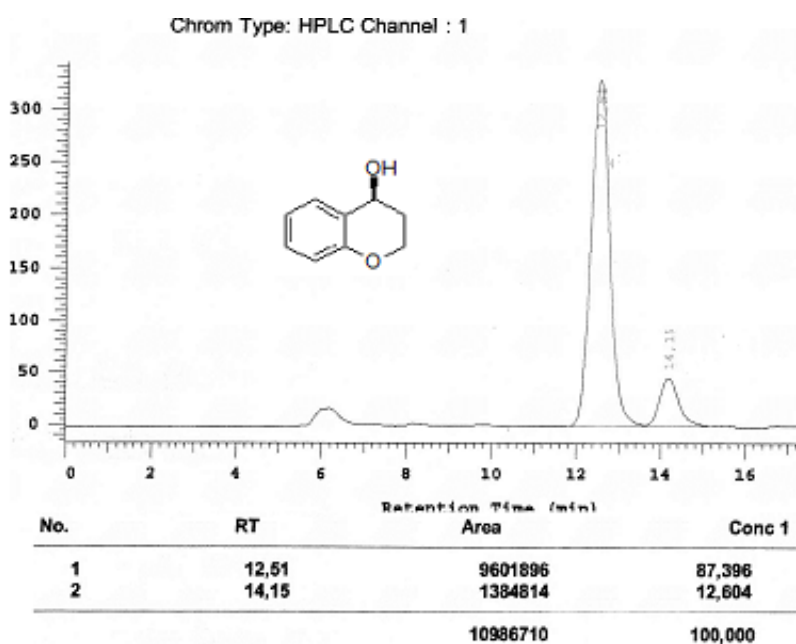
1. Réduction énantiosélective par les nêfles pourries

✓ Alcool racémique : chroman-4-one.



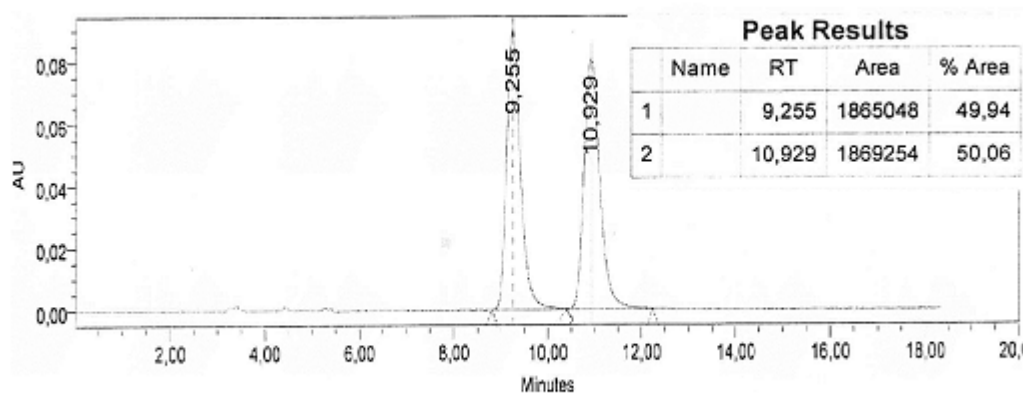
Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-chroman-4-ol

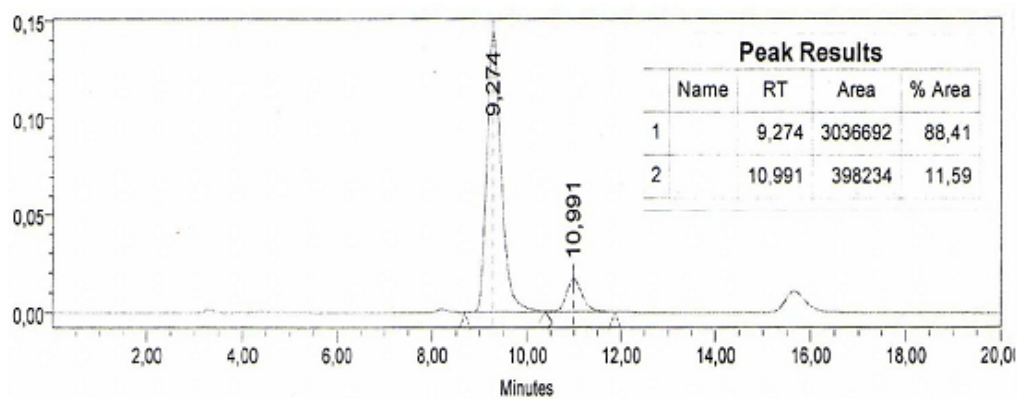


2. Réduction énantiosélective par le jus des nêfles

✓ Alcool racémique : chroman-4-ol.

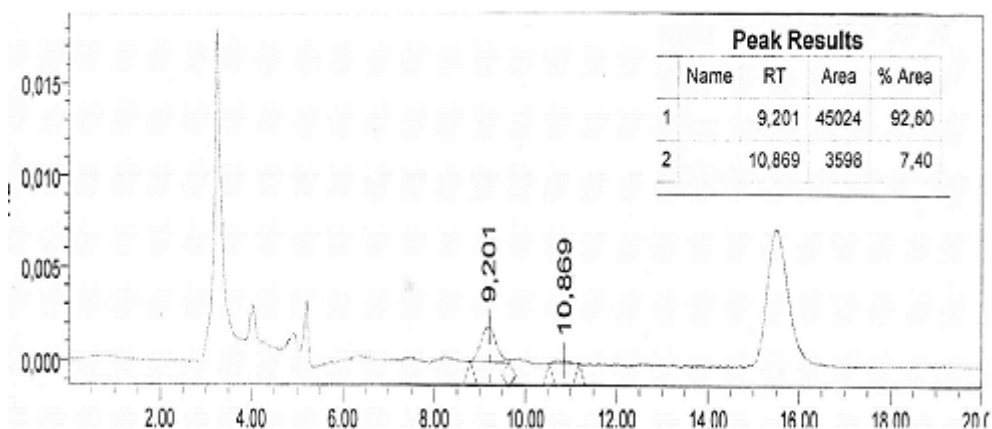


✓ (S)-(-)-chroman-4-ol



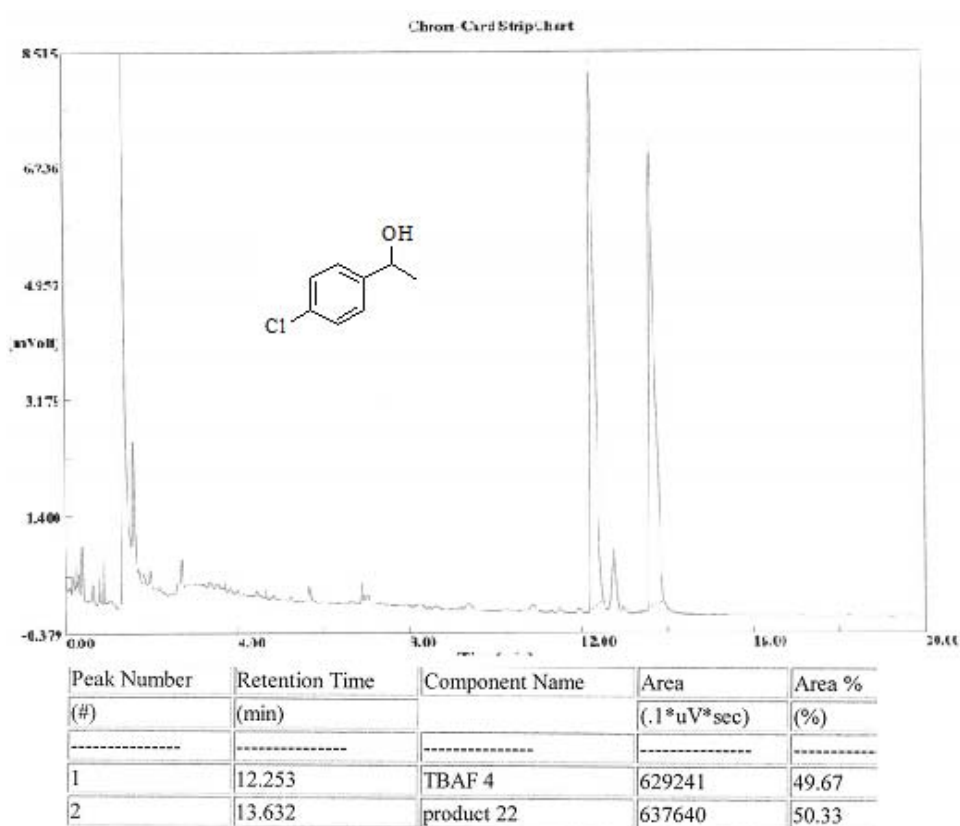
3. Réduction énantiosélective par la chair des nèfles

✓ (S)-(-)-chroman-4-ol



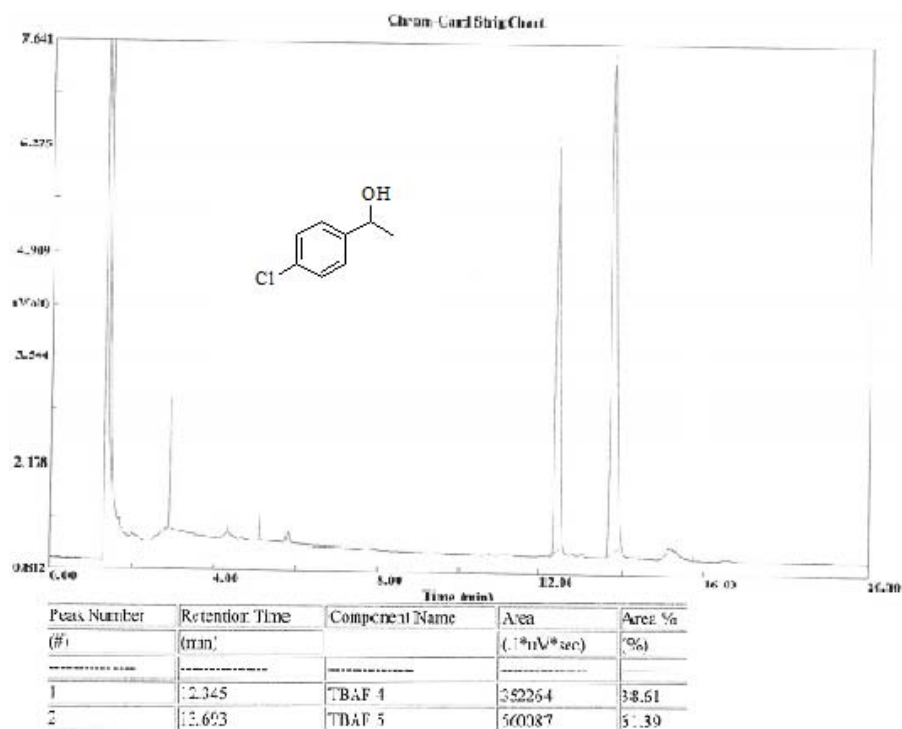
• Réduction énantiosélective par la mandarine (*Citrus reticulata*) d'Annaba.

✓ Alcool racémique: 1-(4-Chloro-phényl) éthanol

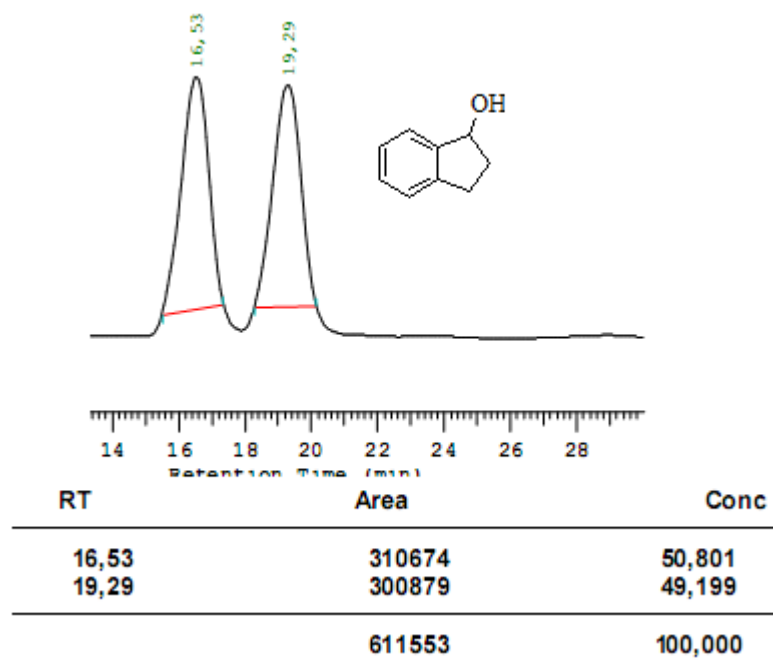


Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(+)-1-(4-Chloro-phényl) éthanol

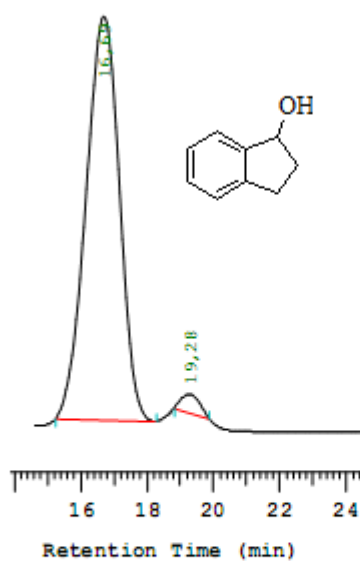


✓ Alcool racémique: 1-indanol



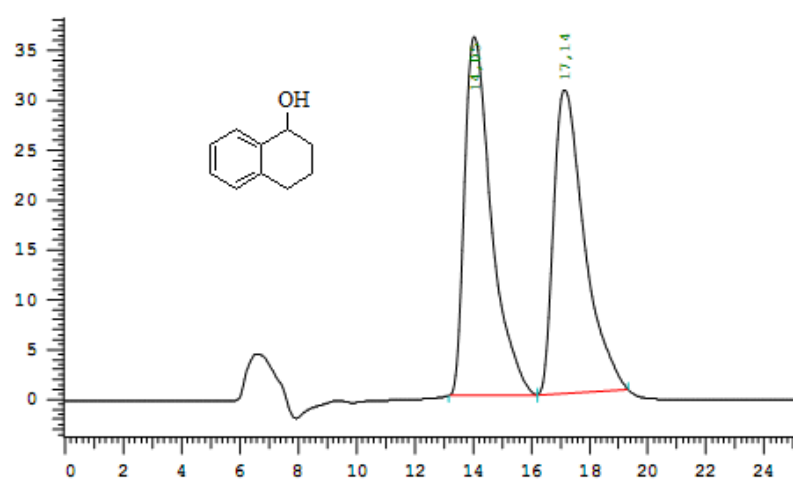
Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(+)-1-indanol



RT	Area	Conc
16,69	1850004	97,464
19,28	48134	2,536
	1898138	100,000

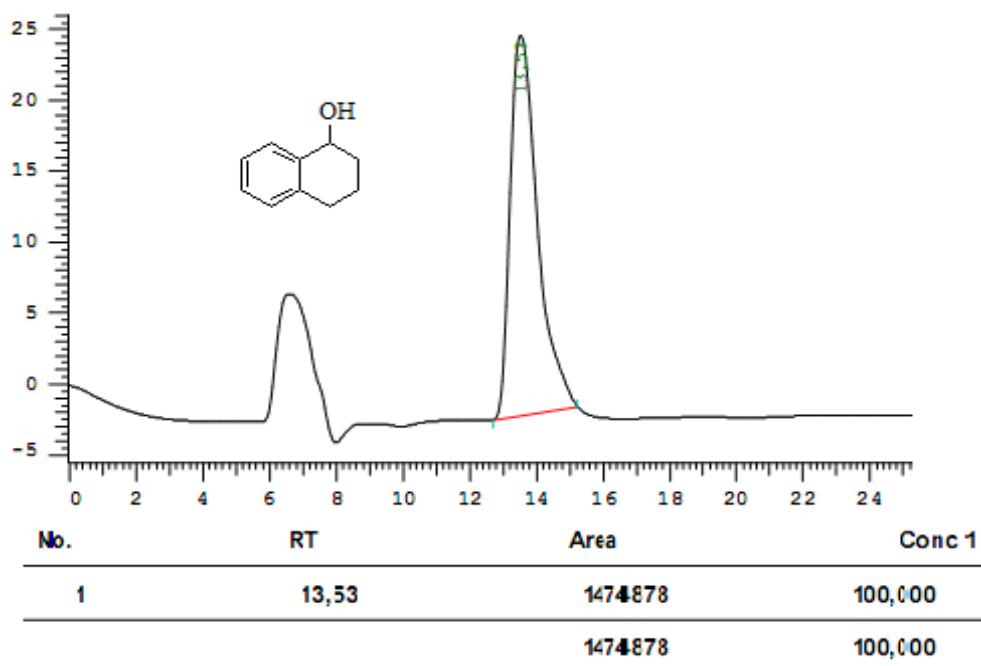
✓ Alcool racémique: 1, 2, 3, 4- tetrahydronaphtalen-1-ol.



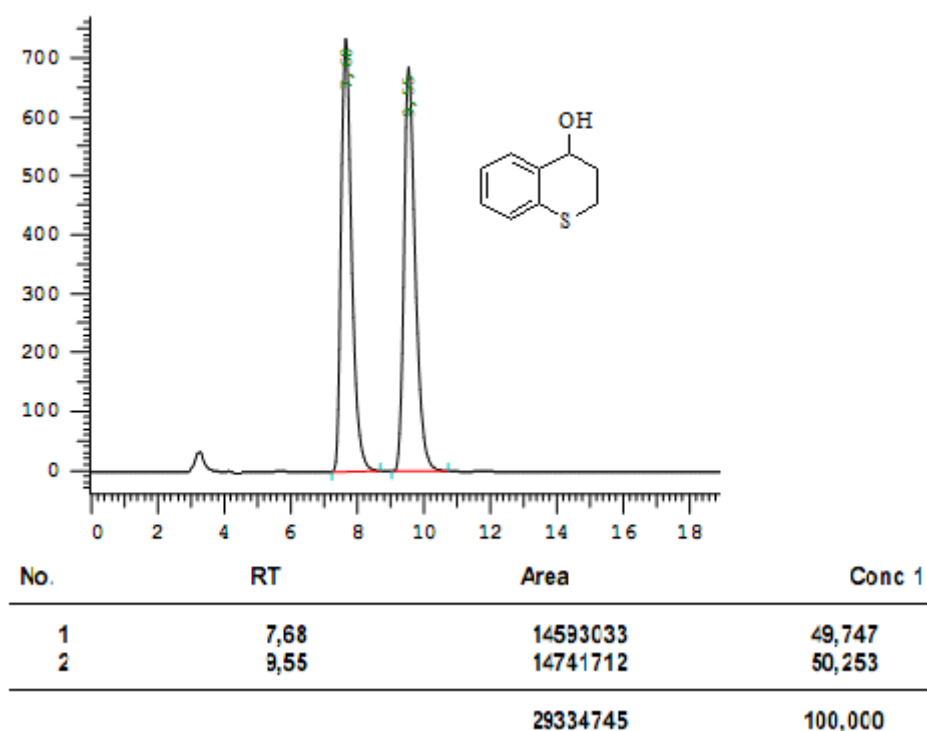
No.	RT	Area	Conc 1
1	14,05	2239659	50,724
2	17,14	2175762	49,276
		4415421	100,000

Annexe : les chromatogrammes

✓ (R)-(-) - 1, 2, 3, 4- tetrahydronaphtalen-1-ol.

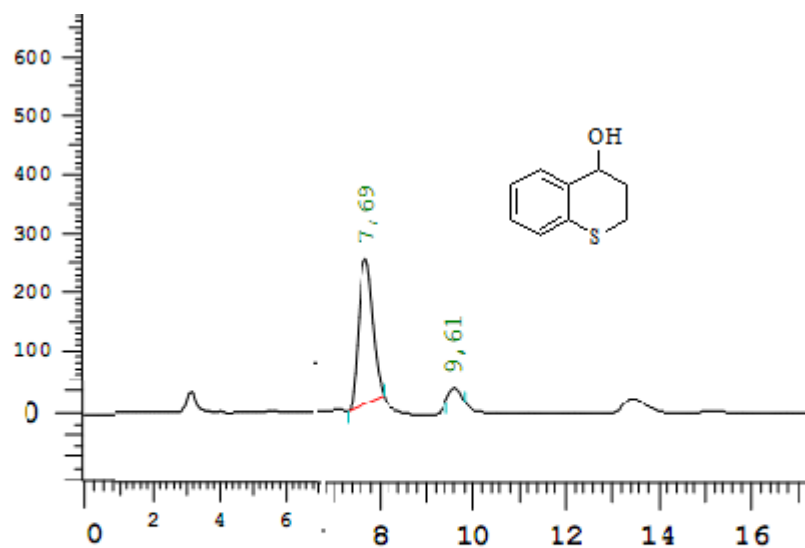


✓ Alcool racémique: thiochroman-4-ol



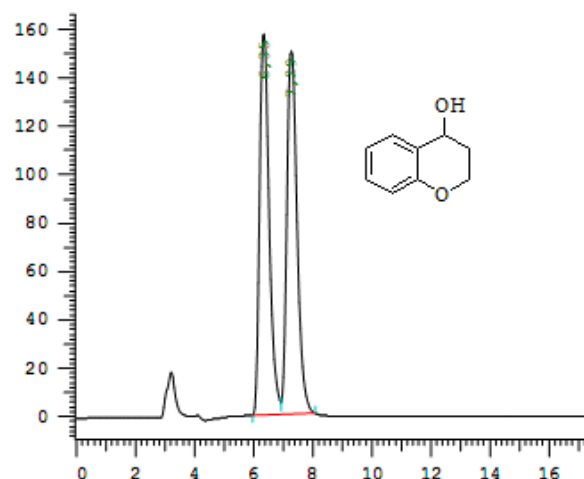
Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-thiochroman-4-ol



No.	RT	Area	Conc
1	7,69	124800	93,339
2	9,61	8906	5,661
		133706	100,000

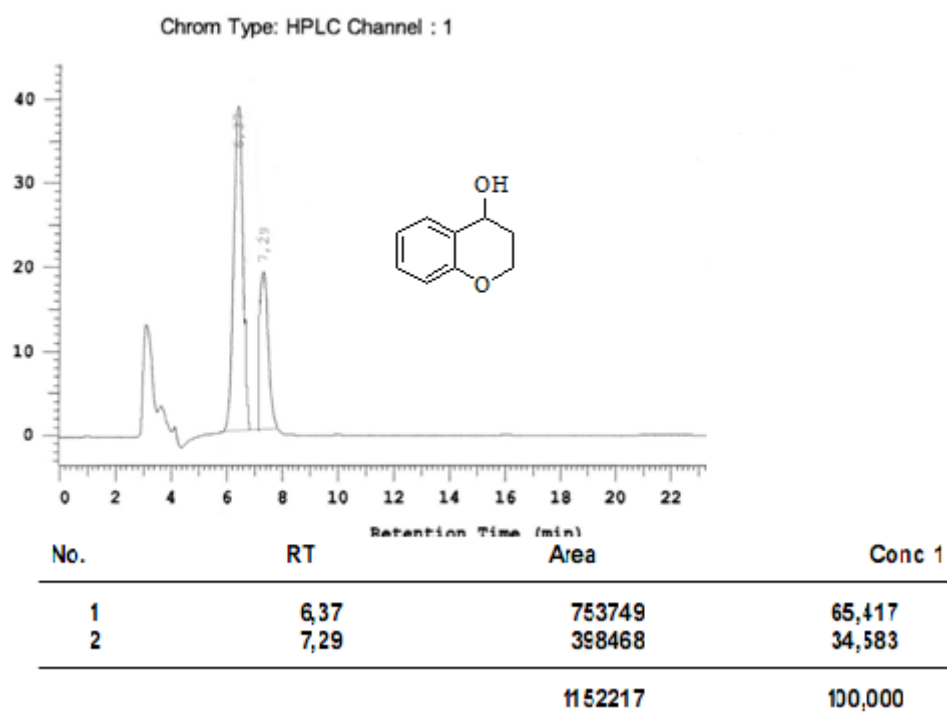
• Alcool racémique: chroman-4-ol



No.	RT	Area	Conc 1
1	6,35	3228202	49,671
2	7,29	3270965	50,329
		6499167	100,000

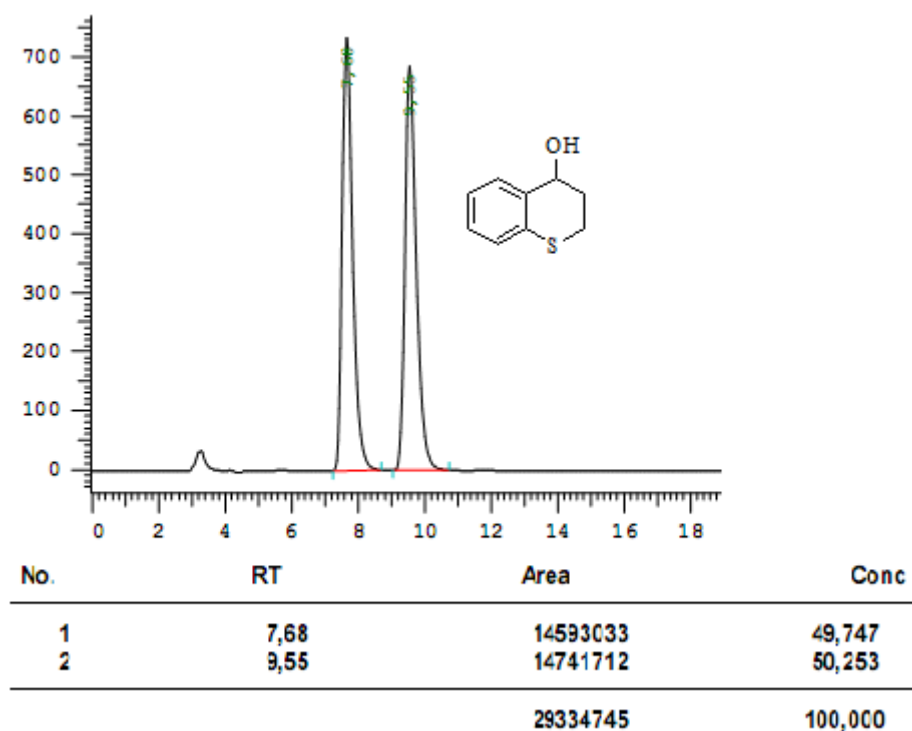
Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-chroman-4-ol



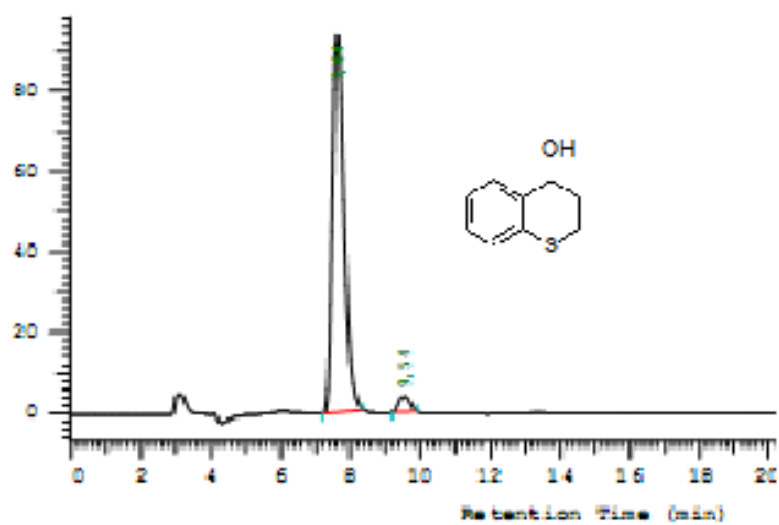
- Réduction énantiosélective par la mandarine (*Citrus reticulata*) de Skikda.

✓ Alcool racémique: thiochroman-4-ol.



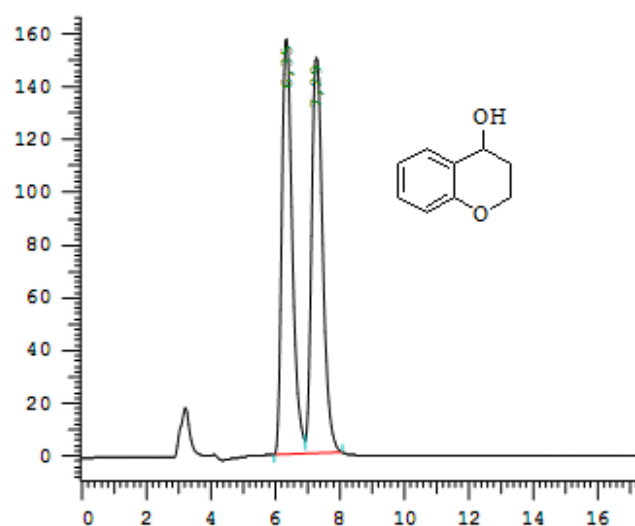
Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-thiochroman-4-ol.



No.	RT	Area	Conc 1
1	7,64	2002678	96,280
2	9,54	77819	3,740
			100,000

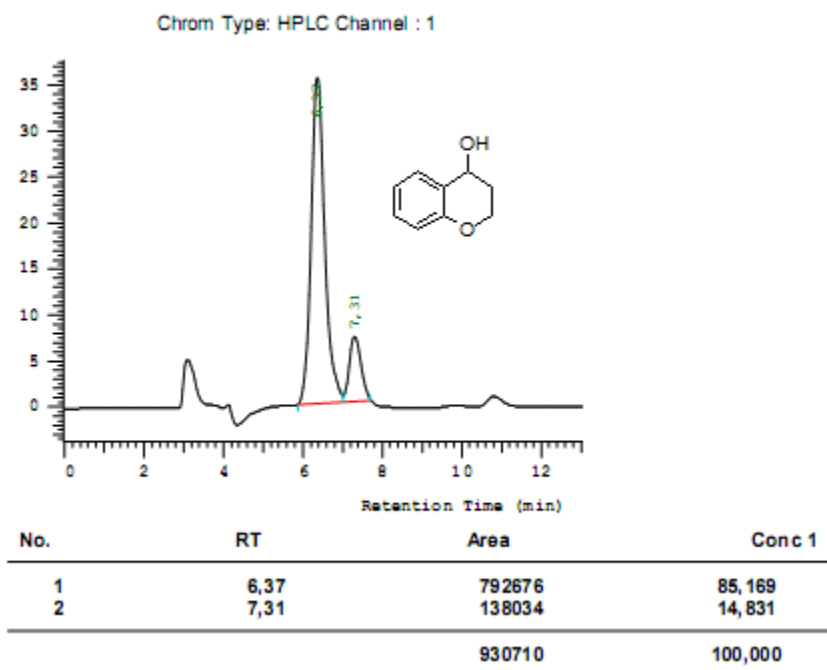
✓ Alcool racémique: chroman-4-ol



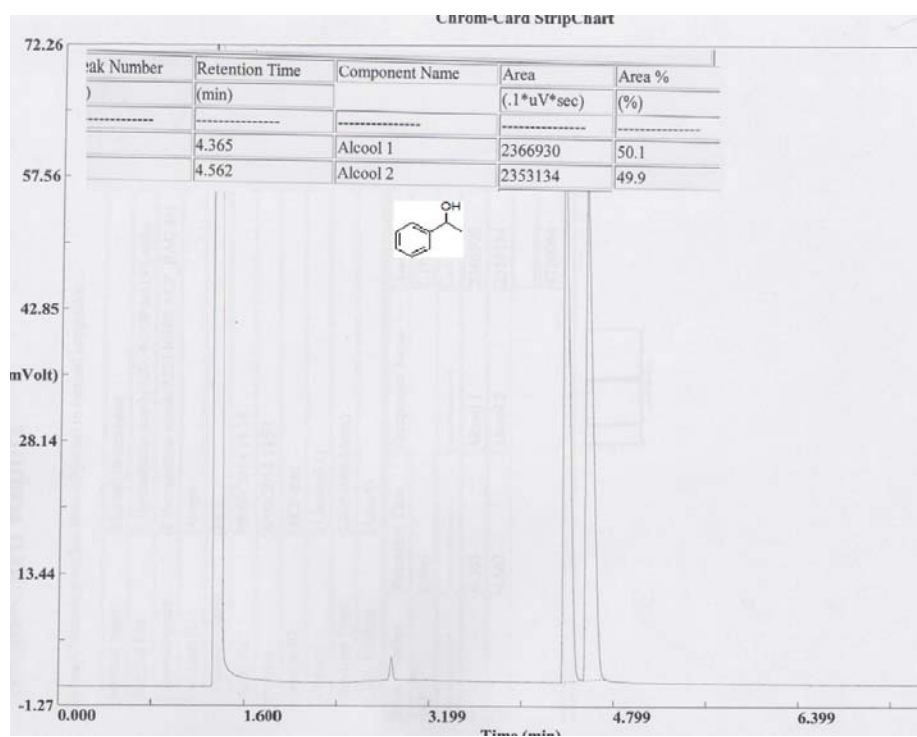
No.	RT	Area	Conc 1
1	6,35	3228202	49,671
2	7,29	3270965	50,329
			100,000

Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-chroman-4-ol

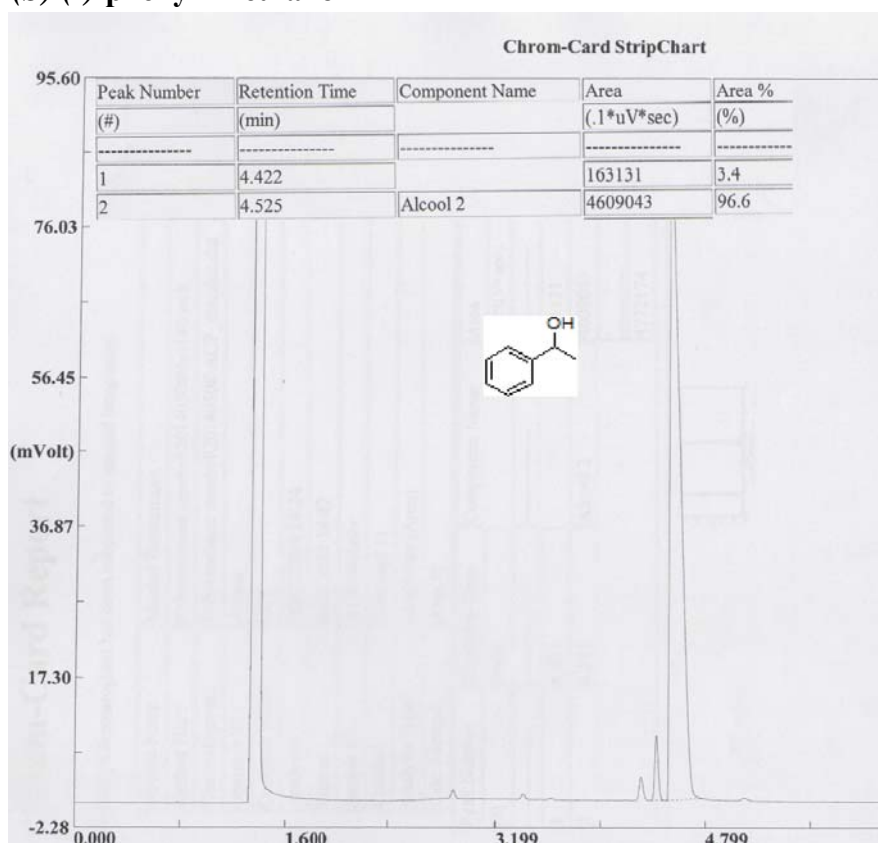


✓ Alcool racémique: 1-phényl-1-éthanol



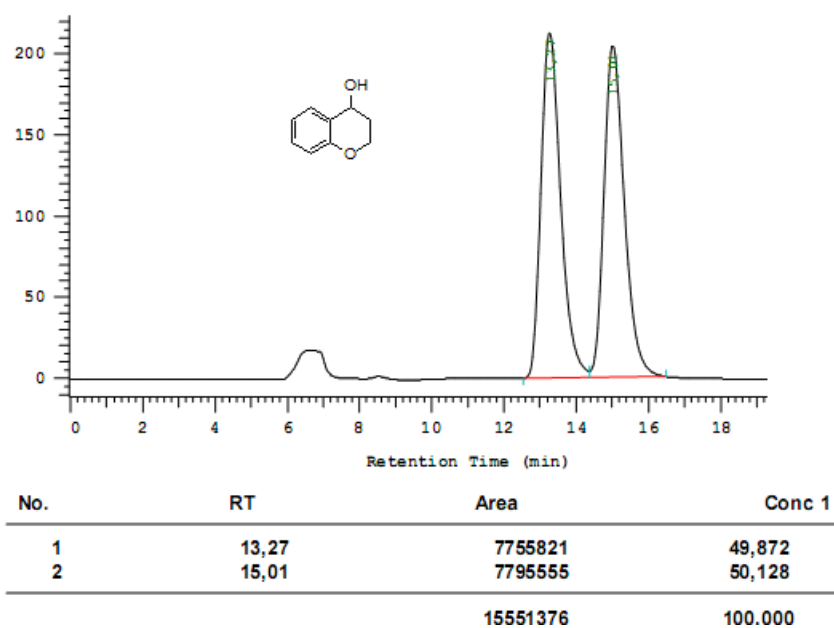
Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-phényl-1- éthanol



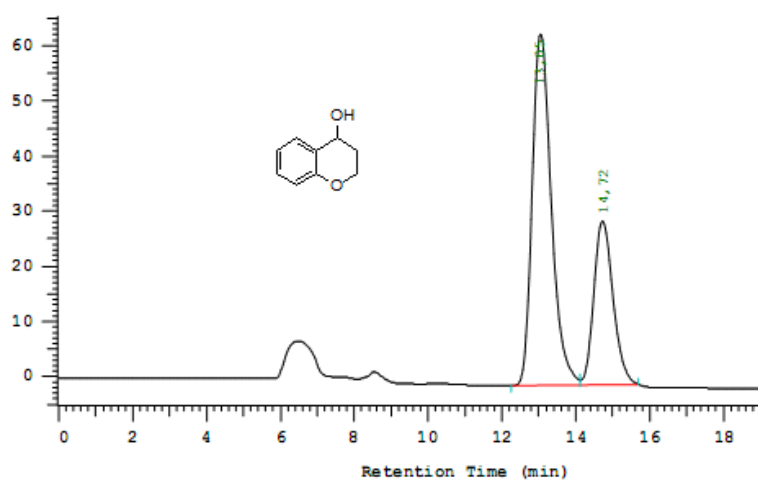
- Réduction énantiosélective des cétones aromatiques par le gingembre (*Zingiber officinale*).

✓ Alcool racémique: chroman-4-ol



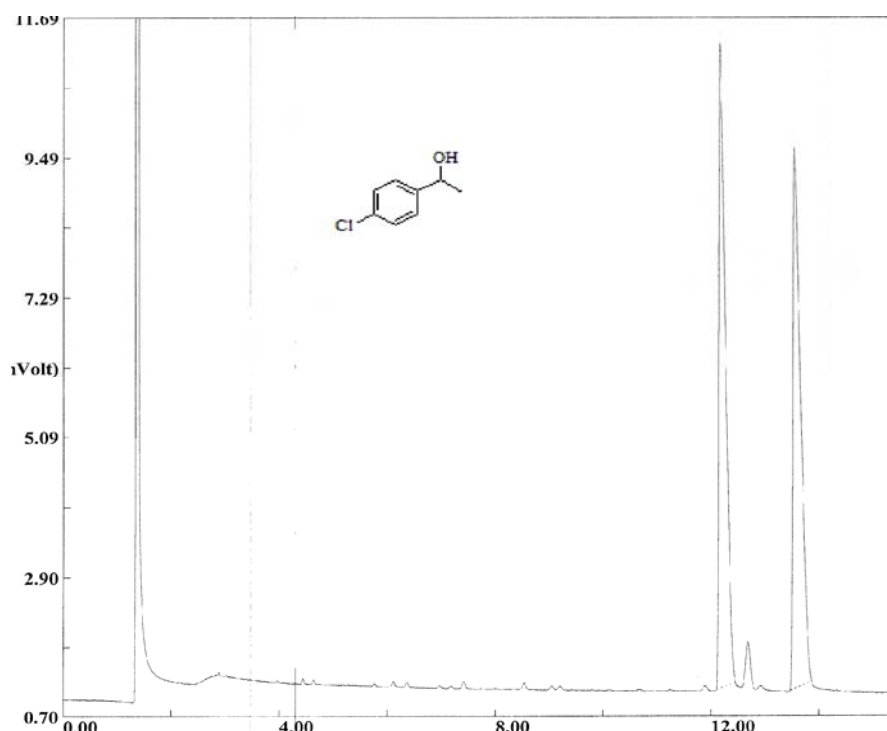
Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-chroman-4-ol



No.	RT	Area	Conc 1
1	13,05	2212258	67,946
2	14,72	1043640	32,054
		3255898	100,000

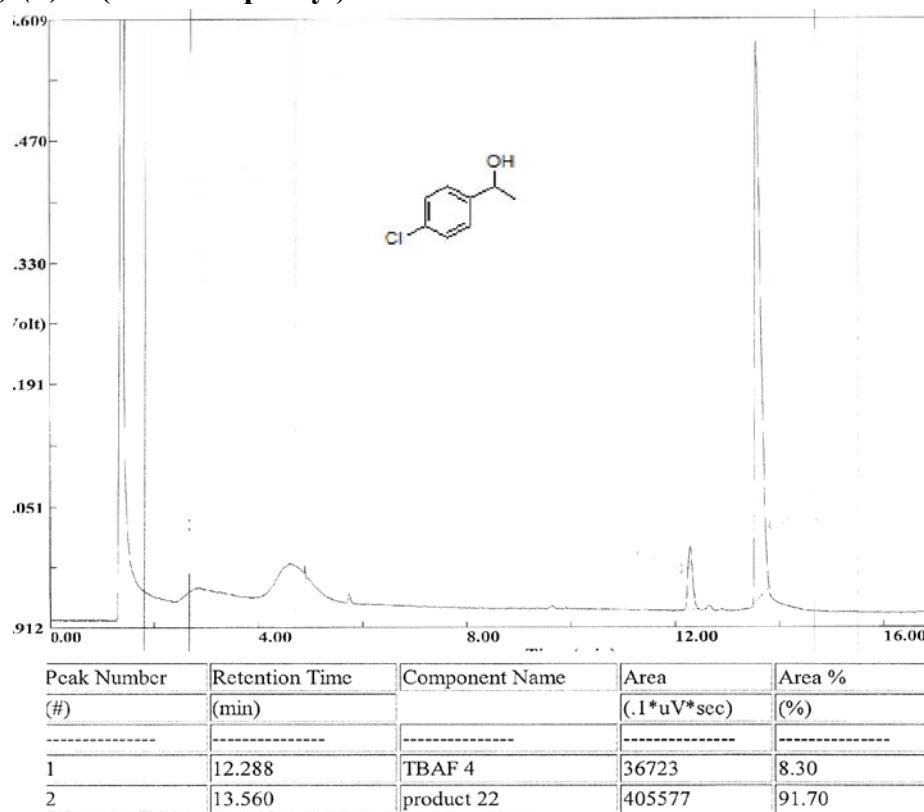
✓ Alcool racémique: 1-(4-Chloro-phényl) éthanol



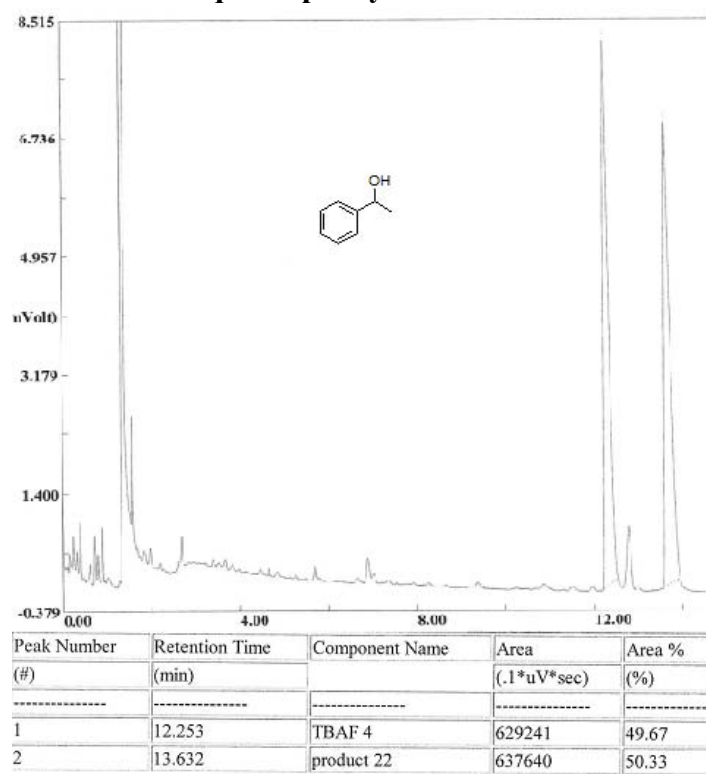
Peak Number (#)	Retention Time (min)	Component Name	Area (.1*uV*sec)	Area % (%)
1	12.288	TBAF 4	36723	8.30
2	13.560	product 22	405577	91.70

Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(+)-1-(4-Chloro-phényl) éthanol

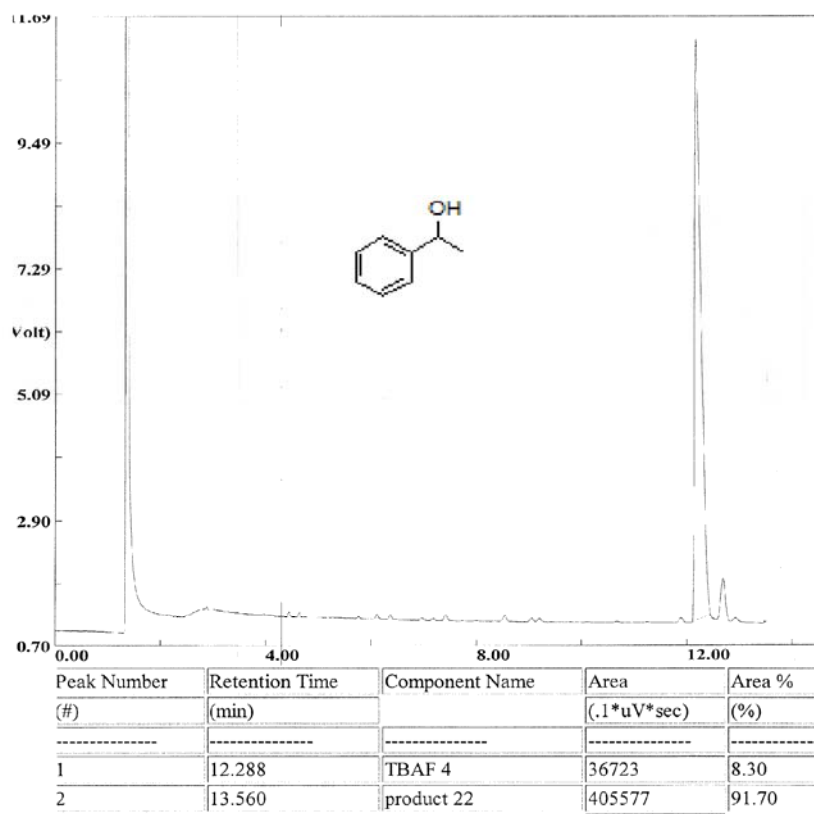


✓ Alcool racémique: 1-phényl éthanol



Annexe : les chromatogrammes

✓ (S)-(-)-phényl-1- éthanol



Annexe :

Publications

Asymmetric Reduction of Ketones by Biocatalysis Using Clementine Mandarin (*Citrus reticulata*) Fruit Grown in Annaba or by Ruthenium Catalysis for Access to Both Enantiomers

MANHEL BENNAMANE, SAOUSSEN ZEROR, AND LOUISA ARIBI-ZOUIOUECHE*

Ecocompatible Asymmetric Catalysis Laboratory (LCAE), Badji Mokhtar Annaba-University, Annaba, Algeria

ABSTRACT Biocatalytic reduction of prochiral ketones using freshly ripened clementine mandarin (*Citrus reticulata*) in aqueous medium is reported. High enantioselectivities were observed, especially for the bioreduction of indanone **3**, tetralone **4**, and thiochromanone **5** with respectively 95%, 99%, and 86% enantiomeric excess (*ee*). Enantioselective bio- and metal-catalyzed reactions were compared. Chiral ruthenium catalysts afforded good asymmetric inductions (>75% *ee*) in most cases, enantiomeric excesses depending on the nature of substrate and ligand. *N*-aminoindanol prolinamide **L**³ was revealed as the best ligand for most ketones. Interestingly, for several substrates both enantiomers could be obtained using either *Citrus reticulata* or ruthenium complex. *Chirality* 00:000–000, 2014. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: bioreduction; heteroaryl alcohols; *Citrus reticulata*; ruthenium; asymmetric transfer hydrogenation

INTRODUCTION

The asymmetric reduction of heteroaryl ketones containing furan, thiophene, chroman, and thiochroman moieties is one of the most important reactions for producing chiral alcohols. The potential use of such optically enriched alcohols building blocks is vast, and includes, among others, pharmaceuticals and synthetic intermediates in organic synthesis.^{1–7} The catalysts for the asymmetric reduction of ketones can be classified into two categories: chemical and biological methodologies. Both catalysts have been developed as complementary tools for the reduction of ketones. Although many biocatalytic reductions of ketone have been reported, baker's yeast is the most widely used microorganism for the chiral reduction of various ketones, giving the corresponding optically active alcohols with moderate to excellent enantioselectivities.^{8–16} Up to now, enantioselective reduction using parts of fresh plants, vegetables, and fruits as biocatalysts has emerged as an excellent alternative to established asymmetric reduction methods.^{17–27} The easily available plant, mild reaction conditions, and simple experimental setup have made it an area of interest for both industrial and academic researchers. Moreover, these systems have the advantage of being environmentally friendly, since the reaction is carried out in water as the solvent and the catalyst is biodegradable. Recently, the asymmetric reduction of different kinds of prochiral ketones to produce the corresponding chiral alcohols have been realized with apple (*Malus pumila*), carrot (*Daucus carota*), cucumber (*Cucumis sativus*), onion (*Allium cepa*), potato (*Solanum tuberosum*), radish (*Raphanus sativus*), tomato (*Lycopersicon esculentum*), and sweet potato (*Ipomoea batatas*) as biocatalysts. It was found that those prochiral ketones could be reduced by these plants tissues with high enantioselectivity.^{27–33}

Asymmetric transfer hydrogenation is an alternative method to perform reactions with high enantioselectivities and has been widely employed for the preparation of chiral alcohols.^{34–39} Nowadays, there is a great demand for the development of catalytic systems that are not only efficient and highly enantioselective but also environmentally friendly.

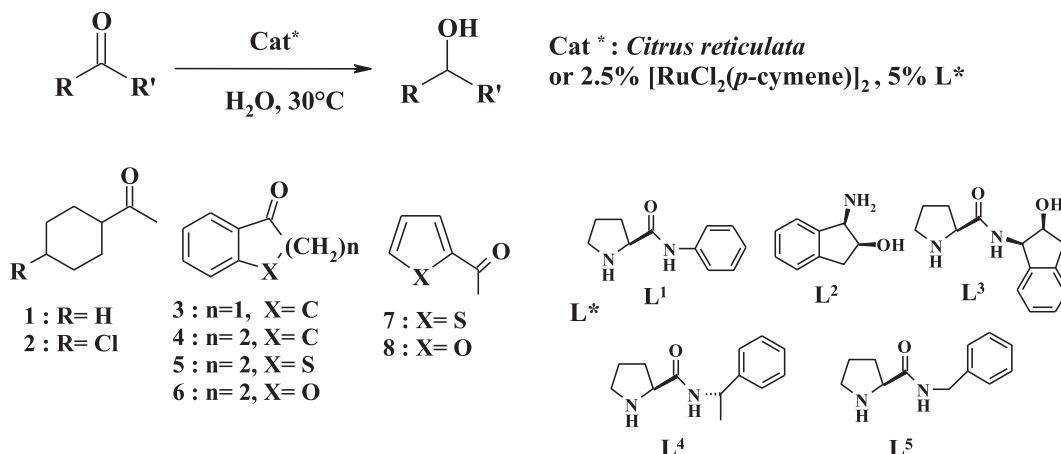
The asymmetric transfer hydrogenation in water has been widely developed.^{40–48} In this domain, we studied asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of aromatic ketones in water using ruthenium-based catalysts.⁴⁹ These catalysts could be reused either with the same substrate or after changing the ketone for each reduction without a loss of enantioselectivity. A variety of ligands were compared in multisubstrate one-pot reductions of aromatic and aliphatic ketones in order to optimize the catalyst.^{50,51} In the course of our previous investigations, the comparison between enantioselective bio- and metal-catalyzed reactions was conducted. We compared the enantioselective reduction of ketoesters by *Saccharomyces cerevisiae*- and ruthenium-catalyzed reactions in water. The highest enantiomeric excess (*ee*) for the reduction of α - and β -ketoesters was obtained with *Saccharomyces cerevisiae*.⁵² Interestingly, for several substrates both enantiomers of the hydroxyesters were obtained according either to the catalytic method or to the structure of the ligand.

We now report our investigations into the catalytic asymmetric reduction of ketones by clementine mandarin (*Citrus reticulata*), a fruit grown in Annaba, Algeria. The results were compared with the organometallic catalysis (catalysts based on ruthenium). We chose the ligands which led to the more enantioselective catalysts for the reduction of aromatic ketones in our former investigations (Scheme 1).

MATERIALS AND METHODS

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were performed with Bruker spectrometers (Billerica, MA; 300 MHz for ¹H, 75 MHz for ¹³C). Chemical shifts are reported in δ ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as internal standard for ¹H NMR and chloroform-d (δ 77.0 ppm) for ¹³C NMR. The *ee*'s were measured by gas chromatography

*Correspondence to: Louisa Aribi-Zouioueche, Ecocompatible Asymmetric Catalysis Laboratory (LCAE), Badji Mokhtar Annaba-University, B.P. 12, 23000, Annaba, Algeria. E-mail: louisa.zouioueche@univ-annaba.dz
Received for publication 17 September 2014; Accepted 23 October 2014
DOI: 10.1002/chir.22413
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).



Scheme 1. Catalytic asymmetric reduction of ketones.

(ThermoFinnigan Trace GC; Ringoes, NJ) equipped with an automatic autosampler and using a CHIRALSIL-DEX CB column (25 m; 0.25 mm; 0.25 μ m), or by a chiral stationary phase high-performance liquid chromatography (HPLC). HPLC analyses were performed on a Thermo Separation Product Pompe P100 with a UV detector and a chiral stationary-phase column Chiralcel OD-H and OJ-H. Retention times are reported in minutes. All of the crude products were purified by preparative thin-layer chromatography (TLC) on Silica Gel 60 PF254 (hexane/ethyl acetate 2/1).

Ketones were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Fresh fruit clementine mandarin (*Citrus reticulata*) was obtained from the Annaba local market (fruit grown in Annaba). Ligands (**L**¹, **L**², **L**³, **L**⁴, and **L**⁵) were synthesized in our laboratory according to the literature procedures, and the structures were verified by ¹H NMR and ¹³C NMR. The catalyst precursor [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ and substrates were purchased from Sigma-Aldrich.

General Procedure for Enantioselective Reduction of Ketones with Clementine Mandarin (*Citrus reticulata*) as Biocatalyst

The ripe clementine fruit was washed with water, then disinfected with ethanol and peeled with a sterilized cutter and the rest were cut carefully into small slices. In an Erlenmeyer flask a suspension of the clementine (100 g) in water (200 ml) was stirred at 30 °C for 20 min. Then the appropriate ketone (1 mmol) in DMF (1 ml) was added. After 48 h, the clementine pieces were then removed by filtration, washed several times with ethyl acetate, and the filtrate was extracted with ethyl acetate, the organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated to obtain the product. After that, each reaction mixture was purified by column chromatography using ethyl acetate and *n*-hexane as eluent to afford the product and the yield was calculated using the conventional formula of weighing the initial and final product.

General Procedure for Catalytic Reactions

In a Schlenk tube, a solution of [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ (15.5 mg, 0.025 mmol) and ligand (0.05 mmol) in 4 ml of water was stirred at 30 °C for 1 h. Sodium formate (0.68 g, 10 mmol) and substrate (1 mmol) were then added and the solution was maintained at 30 °C until total reduction of the ketone, as monitored by TLC (reaction times reported in Table 1). Organic products were then extracted with pentane (3 x 10 ml) and dried over MgSO₄. After concentration, the product was purified by thin layer chromatography with hexane/ethyl acetate mixtures and spectral data compared with the literature.

Chiral GC Analysis and/or Chiral HPLC Analysis

The absolute configurations of all chiral compounds (isolated after chromatography) were determined by polarimetry in comparison with *Chirality* DOI 10.1002/chir

the literature data. The conditions for the analysis of all alcohols are reported below.

(R)-(+)-1-phenyl-1-ethanol 1a. GC Chiralcel Dex β -PM: t_R = 4.43 min, t_S = 4.62 min ($T_{\text{column}} = 140$ °C). $[\alpha]_D^{20}$: +25 (c 0.485, MeOH) for 63% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: -36.1 (c 2.96, MeOH) for 84% *ee*, (S)}.⁵³

(S)-(+)-1-(4-chlorophenyl)-1-ethanol 2a. GC Chiralcel Dex β -PM: t_R = 12.34 min, t_S = 13.69 min ($T_{\text{column}} = 140$ °C). $[\alpha]_D^{20}$: 28 (c 2.67, CHCl₃) for 60% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: 45 (c 0.9, CHCl₃) for 96% *ee*, (S)}.⁵⁴

(R)-(-)-1-indanol 3a. HPLC (Chiralcel OD-H, Isohexane/*i*-PrOH: 98/2, flow 0.8 mL/min): t_S = 16.69 min, t_R = 19.28 min or HPLC (Chiralcel OD-H, Isohexane/*i*-PrOH: 98/2, flow 0.5 mL/min): t_S = 18,90, min, t_R = 21,33 min. $[\alpha]_D^{20}$: -26.4 (c 1.0, CHCl₃) for 98% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: 29 (c 2.11, CHCl₃) for 98% *ee*, (S)}.²³

(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol 4a. HPLC (Chiralcel OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 0.5 mL/min): t_R = 14.05 min, t_S = 17.14 min) or HPLC (Chiralcel OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 1 mL/min): t_R = 10.78 min, t_S = 14.54 min. $[\alpha]_D^{20}$: +16 (c 1.5, MeOH) for 77% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: +14.8 (c 3.23, MeOH) for 52% *ee*, (S)}.⁵⁵

(R)-(+)-thiochroman-4-ol 5a. HPLC (Chiralcel OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 1.0 mL/min): t_S = 7.68 min, t_R = 9.55 min or HPLC (Chiralcel OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 0.5 mL/min): t_S = 23.12 min, t_R = 24.52 min. $[\alpha]_D^{20}$: 143 (c 1.0, CHCl₃) for 98% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: 141 (c 2.11, CHCl₃) for >97% *ee*}.⁵⁵

(R)-(+)-Chroman-4-ol 6a. HPLC (Chiralcel OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 1.0 mL/min): t_S = 6.35 min, t_R = 7.29 min or HPLC (Chiralcel OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 0.5 mL/min): t_S = 19,65 min, t_R = 24.67 min. $[\alpha]_D^{20}$: +55 (c 0.7, CHCl₃) for 55% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: +68 (c 0.36, CHCl₃) for 64% *ee*}.⁵⁶

(R)-(+)-1-thiophen-2-yl-ethanol 7a. HPLC (Chiralcel OD-H, hexane/*i*-PrOH: 98/2, flow 0.5 mL/min): t_R = 15.23 min, t_S = 19.00 min or HPLC (Chiralcel OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 80/20, flow 0.5 mL/min): t_R = 11.25 min, t_S = 13.13 min. $[\alpha]_D^{20}$: +9 (c 0.03, CHCl₃) for 40% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: +27 (c 2.5, CHCl₃) for 96% *ee*, (R)}.⁵⁷

(R)-(+)-1-furan-2-yl-ethanol 8a. GC [Chiralcel Dex β -PM, at 90 °C for 10 min (3 °C/min), heated to 141 °C for 10 min (20 °C/min), and maintained at 180 °C. t_R = 9.66, t_S = 10.53 or HPLC (Chiralcel OJ-H, hexane/*i*-PrOH: 80/20, flow 0.5 mL/min): t_R = 16,63, t_S = 18,12. $[\alpha]_D^{20}$: +14 (c 0.02, CHCl₃) for 63% *ee*, {Lit $[\alpha]_D$: +21 (c 1.45, CHCl₃) for 95% *ee*, (R)}.⁵⁷

TABLE 1. Enantioselective reduction of aromatic ketones catalyzed by *Citrus reticulata* or by ruthenium complexes

Entry	Substrate	Catalyst ^a	t(h)	Yield ^b (%)	Ee ^c (%)	Conf ^d
1		<i>Citrus reticulata</i>	48	—	—	—
2	1	L ¹	4	75	63 ^c	(R)
3		L ²	20	79	84 ^c	(S)
4		L ³	24	80	74 ^c	(R)
5		<i>Citrus reticulata</i>	48	34	23	(S)
6	2	L ¹	12	82	60 ^c	(R)
7		L ²	24	74	71 ^c	(S)
8		L ³	40	78	87 ^c	(R)
9	3	<i>Citrus reticulata</i>	48	43	95	(S)
10		L ¹	4	79	46 ^c	(R)
11		L ²	4	87	81	(S)
12		L ³	20	85	88 ^c	(R)
13	4	<i>Citrus reticulata</i>	48	30	99	(R)
14		L ¹	4	68	77 ^c	(S)
15		L ²	22	65	90	(R)
16		L ³	20	82	94 ^c	(S)
17		L ⁵	22	87	44	(S)
18	5	<i>Citrus reticulata</i>	48	29	86	(S)
19		L ¹	4	72	61 ^c	(R)
20		L ²	22	43	64	(S)
21		L ³	20	69	98 ^c	(R)
22		L ⁴	20	76	96	(R)
23		L ⁵	19	50	98	(R)
24	6	<i>Citrus reticulata</i>	48	35	31	(S)
25		L ¹	3	68	55 ^c	(R)
26		L ²	24	49	87	(S)
27		L ³	20	76	67 ^c	(R)
28		L ⁴	20	73	98	(R)
29		L ⁵	72	90	98	(R)
30	7	<i>Citrus reticulata</i>	48	—	—	—
31		L ¹	2	82	11	(S)
32		L ²	18	55	40	(R)
33		L ³	20	60	83	(S)
34		L ⁴	20	89	45	(S)
35		L ⁵	22	72	43	(S)
36	8	<i>Citrus reticulata</i>	48	traces	—	—
37		L ¹	2	63	42	(S)
38		L ²	18	50	63	(R)
39		L ³	20	60	55	(S)
40		L ⁴	22	92	69	(R)
41		L ⁵	24	80	75	(R)

^aReactions were performed with 100 g Clementine and 200 ml water for 1 mmol substrate or with 2.5% [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ and 5% ligand in water at 30 °C.

^bIsolated yield.

^cee determined by chiral GC or HPLC.

^dAbsolute configuration of the major enantiomer was assigned by comparison with the literature.

^eZeror et al. Adv Synth Catal 2008;350:197–204.

RESULTS AND DISCUSSION

With both aims of developing green chemistry methods and of using the endemic flora, the study of the biocatalytic reduction of ketones was performed on fresh ripened clementine mandarin fruit purchased from a local market. Clementine mandarin (*Citrus reticulata*) has never been investigated as a biocatalyst so far. In order to examine the activity and enantioselectivity, we selected a variety of substrates **1-8** including acetophenone derivatives and prochiral heteroaryl ketones containing furan, thiophene, chroman, and thiochroman moieties. The results are shown in Table 1.

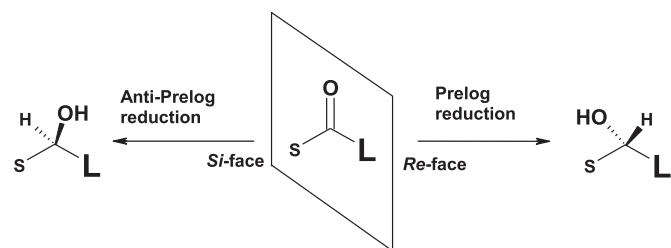
It is known that whole cells have their own cofactor regeneration system that can be used without any additives or by adding cosubstrates or reducing sugar.⁵⁸ Thus, in this work there is no external addition of the source of reducing power

and the cofactor, and there is a large amount of endogenous reducing sugars in clementine mandarin. Bioreduction catalyzed by the ketoreductases existing in *Citrus reticulata* was first optimized (reaction time, temperature, and the amount of clementine) in mild conditions. The mixture was stirred at 30 °C for 48 h, after which the reaction yield was constant, indicating that the reaction reached equilibrium. Clementine was able to reduce the ketones in corresponding alcohols; the yields obtained were 39% < rdt < 53%.

The reduction of acetophenone **1** by Annaba local *Citrus reticulata* did not occur. The effect of a substituent in the aromatic moiety on the biotransformation was studied and *p*-Chloro acetophenone **2** was reduced with clementine mandarin. The corresponding alcohol was obtained with low enantiomeric excess (ee = 23%) and moderate yield (51%, entry 5).

The presence of an electron-attracting group on the phenyl ring led to an increase in the activity. The (*S*)-alcohol configuration was obtained, which indicates that the reaction follows Prelog's rule. At present, most of these biocatalysts follows Prelog's rule and the (*S*)-alcohols are usually obtained when the smaller substituent of the ketone has the lower CIP priority.⁵⁹ Only a few anti-Prelog (*R*)-configuration whole cell biocatalysts have been reported.⁶⁰ The reduction of indanone **3** catalyzed by *Citrus reticulata* furnished a product with high enantiomeric excess (*ee* =95%, entry 9). As part of our interest in the enantioselectivity synthesis of biologically active precursors, we decided to realize our reduction with *Citrus reticulata* for the asymmetric reduction of heteroaryl compounds. Interestingly, excellent enantioselectivity was observed for the reduction of tetralone **4** including a six-membered ring (*ee* =99%, entry 13). The influence of the heteroatom in the cycle was further investigated. The reduction with thiochromanone **5** led to interesting results, with a slightly lower value of enantiomeric excesses for the reduction of tetralone **4** (*ee* =86%, compare entries 18 and 13). The chromanone **6** was reduced by *Citrus reticulata*. Unfortunately, this alcohol gave lower enantiomeric excesses than **4a** and **5a** (*ee* =31%, entries 24, 13, and 18). The variation in the heteroatom in cycle has an influence on the asymmetric induction. The presence of a sulfur atom in the ring provides an improvement in enantioselectivity. The alcohols formed by the reduction of **5** and **6** have the same configuration, opposite to that given by the alcohol **4a**. The reduction of 2-acetyl thiophene **7** and 2-acetyl furan **8** by local *Citrus reticulata* did not occur. The major enantiomers **2a**, **3a**, **5a**, and **6a** were established as (*S*)-configurations after comparison of their specific rotation with our previous work, which is in agreement with the Prelog model for bioreduction (Scheme 2). An anti-Prelog selectivity is observed for tetralone **4**; this is sometimes described and depends on the steric and electronic nature of the substrate.²⁷ High enantioselectivities have been observed for some of the substrates **3**, **4**, and **5**, especially for the reduction of heterocyclic ketones including a six-membered ring (*ee* =86–99%).

The comparison between enantioselective bio- and metal-catalyzed reactions has rarely been examined. The bioreduction of ketones using *Daucus carota* L. has been the focus of a review and the results compared with those given by traditional reducing agents, mainly based on boron or transition metals, complexed with chiral ligands.²⁷ The authors showed that chemical reducing agents perform very well in terms of enantioselectivity. However, a lower *ee* is generally obtained compared with the bioreduction process. Additionally, Hage et al.⁶¹ described the comparison between



Scheme 2. Prelog's rule for predicting stereospecificity. L (large) represents a bulky group, while S is small.

asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of prochiral ketones using whole cells of the white-rot fungus *Merulius tremellosus* ono991 as a biocatalyst and ruthenium(II)-amino alcohol and iridium(I)-amino sulfide complexes as metal catalysts. The results showed that the corresponding chiral alcohols are obtained with moderate to high enantioselectivities. The bio- and metal-catalyzed approaches appear to be complementary.

In our previous study, we found out that the configuration of alcohol was governed by the catalytic method and the enantiocomplementarity of bio and chemical systems was observed. We thus decided to evaluate the ruthenium catalysts for the enantioselective reduction of ketones in water in order to compare them with the biocatalyzed reaction using local clementine mandarin (*Citrus reticulata*). We have now investigated the asymmetric reduction of acetophenone derivatives and prochiral heteroaryl ketones using ruthenium complexes coordinated with ligands **L**¹–**L**⁵ which are represented in Scheme 1.

Reactions were performed using 5 mol% catalyst and furnished total conversions into alcohol with reaction times depending on the ligand. Reactions were faster with *N*-phenylprolinamide **L**¹ than with ligand **L**². The ketones **1** and **2** were reduced with good and similar enantioselectivities using *N*-phenylprolinamide **L**¹ while ligands **L**² and **L**³ were more enantioselective than ligand **L**¹ (entries 2–4 and 6–8). Interestingly, alcohols **1a** and **2a** provided by ruthenium complexes coordinated with **L**¹ or **L**³ have an (*R*)-configuration, while the biocatalyst furnished the (*S*)-enantiomer for **2a** (entries 2 or 4 and 5, 6, or 8). The reduction of substrate **3** with ruthenium catalysts led to the corresponding alcohol with moderate to high *ee*, whatever ligand was employed (entries 10–12). The highest *ee* was recorded with **L**³ (*ee* =88%, entry 12), the configuration in this case (*R*) being opposite to that given by *Citrus reticulata*. The biocatalyst offered the best enantiomeric excess (*ee* =95%, entries 9–12). Tetralol **4a** was isolated with *ee*'s from 44% to 94% using ruthenium complexes (entries 14–17) with the opposite configuration (*S*) as that given by biocatalyst. With benzyl prolinamide **L**⁵ slower reaction and low value for the *ee*'s of alcohol were observed (entry 17). *Citrus reticulata* was the most enantioselective, with asymmetric induction slightly superior to that given by the ligand **L**³. Ligands **L**³ and **L**⁵ afforded interesting results for the reduction of thiochromanone **5** with respectively superior values for *ee*'s than with biocatalyst (compare entries 18, 21, and 23). The influence of another chirality center was studied by using the ligand **L**⁴ for the reduction of **5**. The reduction afforded similar *ee* as with the benzyl amide **L**⁵. The alcohol **5a** was isolated with the opposite configuration to that given by *Citrus reticulata*. The ruthenium-catalyzed reduction of chromanone **6** afforded good asymmetric inductions (*ee* =55–98%) in all cases (entries 25–29) with the five ligands **L**¹–**L**⁵. The corresponding alcohol formed in the reaction catalyzed with ruthenium has a configuration opposite to that given by *Citrus reticulata* except for ligand **L**². However, ligands **L**⁴ and **L**⁵ gave the best results for heteroaryl ketones **5** and **6**. These chiral benzylic alcohols are used as synthon-key in various syntheses of many drugs.^{62,63} The catalytic system showed satisfying activity for the reduction of ketones **1**–**6** since a total conversion in alcohol was observed for all the substrates. The heterocyclic ketones **7** and **8** including a five-membered ring were obtained with moderate to good *ee* in all cases (entries 31–35 and 37–41). For the alcohol **7a** the highest *ee* was recorded with *N*-aminoindanol prolinamide **L**³ compared to other ligands and biocatalyst. However, ligand **L**⁵ gave the best asymmetric induction for the ruthenium-catalyzed

reduction of 2-acetyl furane **8**. In the case of heterocyclic ketones including a six-membered ring, variation in the heteroatom in the cycle has an influence on the asymmetric induction. Surprisingly, an increase in *ee* of the alcohol 1-furan-2-yl-ethanol **8a** was observed compared to the 1-thiophen-2-yl-ethanol **7a** for reactions involving all the ligands except ligand **L**³.

These results show that the acetophenone derivatives catalyzed by ruthenium complexes were reduced with good *ee*. For alcohol **1a** the highest enantioselectivity was recorded with ligand **L**², however ligand **L**³ gave the best result for *p*-chloroacetophenone **2**. For substrate **3**, *Citrus reticulata* was the most enantioselective, with asymmetric induction superior to that given by the ruthenium complexes. The bioreduction of tetralone **4** and thiochromanone **5** afforded the corresponding alcohols with respectively 99% and 86% *ee*. However, ruthenium complexes afforded higher asymmetric inductions than *Citrus reticulata* (>75% *ee*) for the reduction of *p*-chloroacetophenone **2**, 2-acetyl furane **8**, and 2-acetyl thiophene **7**. The best enantioselectivity was afforded by different ligands according to the structure of the substrate, aminoindanol **L**² for acetophenone **1** and ligand **L**³ for *p*-chloroacetophenone **2**, tetralone **4**, thiochromanone **5** and 2-acetyl thiophene **7**, ligand **L**⁵ for chromanone **6** and 2-acetyl furane **8**. Interestingly, in some cases an enantiocomplementarity for both catalytic systems was observed. Ruthenium complexes coordinated with **L**¹ and **L**³ led to the same configuration, while the biocatalyst furnished the opposite one for alcohols **2a**, **3a**, **4a**, **5a**, and **6a**. An enantiocomplementarity between ligand **L**² and ligands **L**¹ or **L**³-**L**⁵ was observed for isolated alcohol **7a**. The configuration of alcohol **8a** obtained by reduction with (1*R*, 2*S*)-cis-aminoindanol **L**² or ligands **L**⁴, **L**⁵ were opposite to the configurations of alcohols formed in reactions involving ligands **L**¹ and **L**³. The main advantage of using asymmetric reducing chemical agents is the possible access to the two enantiomers of the chiral ligand by synthesis, thus allowing for straightforward access to both enantiomers of the desired product.

CONCLUSION

The results indicate that *Citrus reticulata* fruit can be used as biocatalyst for the asymmetric reduction of prochiral heteroaryl ketones. High enantioselectivities were observed for some substrates especially for the bioreduction of indanone **3**, tetralone **4** and thiochromanone **5** (83–98% *ee*). The comparative study of organometallic catalysis and biocatalysis with *Citrus reticulata* demonstrates that both systems are effective for the enantioselective reduction of prochiral ketones. The reactivity and the enantioselectivity depend on the catalytic method, the structure of ketone and ligand. Interestingly, in some cases an enantiocomplementarity for both catalytic systems was observed. Both enantiomers could be obtained using either *Citrus reticulata* or ruthenium complex or using different ligands. This biotechnological process is ecofriendly and cheap, the isolation of the final product is easy, and fruits are readily available. Indeed, fruits represent an alternative source of “new” enzymes for use as catalysts in organic synthesis.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Algerian Ministry of Education and Scientific Research (FNR 2000 and PNR) for financial support of this work. The authors thank Professor Olivier Riant (MOST/INCM) Catholic University of Louvain, for welcoming Manhel Bennamane to carry out chiral HPLC and GC measurements.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

LITERATURE CITED

- Ramadas S, Krupadanam GLD. Enantioselective acylation of (±)- cis-flavan-4-ols catalyzed by lipase from *Candida cylindracea* (CCL) and the synthesis of enantiopure flavan-4-ones. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004;15:3381–3391.
- Ellis GP (ed.). *Chromenes, chromanones, and chromones*. New York: John Wiley & Sons; 1977.
- Hwang S K, Juhasz A, Yoon S-H, Bodor N. Soft drugs. 12. Design, synthesis, and evaluation of soft bufuralol analogues. *J Med Chem* 2000;43:1525–1532
- Weerawarna SA, Geissshusler SM, Murthy SS, Nelson WL. Enantioselective and diastereoselective hydroxylation of hydroxy-2-(tert-butylamino)ethylbenzofurans, the benzylic hydroxylation metabolites. *J Med Chem* 1991;34:3091.
- Nakamura K, Yamanaka R, Matsuda T, Harada T. Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003;14:2659–2681.
- Abrams JN, Babu RS, Guo H, Le D, Le J, Osbourn JM, O'Doherty GA. De novo asymmetric synthesis of anthrax tetrasaccharide and related tetrasaccharide. *J Org Chem* 2008;73:1935.
- Viatcheslav S, Melvin DJ, Wildelic C, Lorianne B, Cindybeth V, Irisbel G, Margarita O-M. Chiral spiroaminoborate ester as a highly enantioselective and efficient catalyst for the borane reduction of furyl, thiophene, chroman, and thiochroman-containing ketones. *Tetrahedron: Asymmetry* 2009;20:2659–2665.
- Seebach D, Giovannini F, Lamatsch B. Preparative asymmetric reduction of 3-ketobutyrate and valerate by suspended cells of thermophilic bacteria in ordinary laboratory equipment. *Helv Chim Acta* 1985;68:958–960.
- Gillois J, Buisson D, Azerad R, Jaouen G. Enantioselective microbial reduction of transition-metal-complexed aromatic ketones. *J Chem Soc Chem Commun* 1988;18:1224–1225.
- Forzato C, Nitti P, Pittacco G, Valentin E. Baker's yeast reduction of 4-hetero-2-(2-nitroethyl)cyclohexanones. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997;8:1811–1820.
- Howarth J, James P, Dai J. Immobilized baker's yeast reduction of ketones in an ionic liquid, bmim.PF₆ and water mix. *Tetrahedron Lett* 2001;42:7517–7519.
- Wei Z-L, Li Z-Y, Lin G-Q. Baker's yeast mediated mono-reduction of 1,3-cyclohexanediones bearing two identical C(2) substituent's. *Tetrahedron: Asymmetry* 2001;12:229–233.
- Patel RN, Goswami AB, Chu L, Donovan MJ. Enantioselective microbial reduction of substituted acetophenones. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004;15:1247–1258.
- Silva VD, Stambuk BU, Nascimento M. Asymmetric reduction of (4*R*)-(–)-carvone catalyzed by baker's yeast in aqueous mono- and biphasic systems. *J Mol Catal B: Enzym* 2012;77:98–104.
- Silva VD, Carletto JS, Carasek E, Stambuk BU, Nascimento M. Asymmetric reduction of (4*S*)-(+)-carvone catalyzed by baker's yeast: A green method for monitoring the conversion based on liquid-liquid-liquid microextraction with polypropylene hollow fiber membranes. *Proc Biochem* 2013;48:1159–1165.
- Gašo-Sokač D, Marija Nujić M, Bušić V, Habuda-Stanić M. Biocatalytic reductions by plant tissue. Green alternative to alcohol production. *Croat J Food Sci Technol* 2014;6:51–60.
- Giri A, Dhinga V, Giri CC, Singh A, Ward OP, Narasu ML. Biotransformations using plant cells, organ cultures and enzyme systems: current trends and future prospects. *Biotechnol Adv* 2001;19:175.
- Villa R, Molinari F, Levati M, Aragozzini F. Stereoselective reduction of ketones by plant cell cultures. *Biotechnol Lett* 1998;20:1105–1108.
- Bruni R, Fantin G, M'edici A, Pedrini P, Sacchetti G. Plants in organic synthesis: an alternative to baker's yeast. *Tetrahedron Lett* 2002;43:3377–3379.
- Borges KB, Borges W, Duran-Patron R, Pupo MT, Bonato PS, Collado IG. Stereoselective biotransformation using fungi as biocatalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* 2009;20:385–397.
- Baldassarre F, Bertoni G, Chiappe C, Marioni F. Preparative synthesis of chiral alcohols by enantioselective reduction with *Daucus carota* root as biocatalyst. *J Mol Catal B: Enzym* 2000;11:55–58.

22. Comasseto JV, Omori AT, Porto ALM, Andrade LH. Preparation of chiral organochalcogeno- α -methylbenzyl alcohols via biocatalysis. The role of *Daucus carota* root. *Tetrahedron Lett* 2004;45:473–476.
23. Yadav JS, Nanda S, Thirupathi R, Bhaskar R. Efficient enantioselective reduction of ketones with *Daucus carota* root. *J Org Chem* 2002;67:3900–3903.
24. Andrade LH, Utsunomiya RS, Omori AT, Porto ALM, Comasseto JV. Edible catalysts for clean chemical reactions: bioreduction of aromatic ketones and biooxidation of secondary alcohols using plants. *J Mol Catal B: Enzym* 2006, 38:84–90.
25. Yadav JS, Reddy BVS, Sreelakshmi GC, Kumar GGKSN, Rao AB. Enantioselective reduction of 2-substituted tetrahydropyran-4-ones using *Daucus carota* plant cells. *Tetrahedron Lett* 2008;49:2768–2771.
26. Salvano MS, Cantero JJ, Vásquez AM, Formica SM, Aymar ML. Searching for local biocatalysts: bioreduction of aldehydes using plant roots of the Province of Córdoba (Argentina). *J Mol Catal B: Enzym* 2011;71:16–21.
27. Blanchard N, Weghe PV. *Daucus carota* L. mediated bioreduction of prochiral ketones. *Org Biomol Chem* 2006;4:2348–2353.
28. Yang ZH, Zeng R, Yang G, Wang Y, Li LZ, Lv ZS, Yao M, Lai B. Asymmetric reduction of prochiral ketones to chiral alcohols catalyzed by plants tissue. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2008;35:1047–1051.
29. Assunção JCC, Machado LL, Lemos TLG, Cordel GA, Monte FJQ. Sugar cane juice for the bioreduction of carbonyl compounds. *J Mol Catal B: Enzym* 2008;52:194–198.
30. Utsukihara T, Watanabe S, Tomiyama A, Chai W, Horiuchi CA. Stereoselective reduction of ketones by various vegetables. *J Mol Catal B: Enzym* 2006;41:103–109.
31. Xu C, Zhonghua Y, Rong Z, Gai Y, Jiabao Y. Production of chiral aromatic alcohol by asymmetric reduction with vegetable catalyst. *Chin J Chem Eng* 2010;18:1029–1033.
32. Phukan K, Devi N. Biocatalytic preparative method of asymmetric alcohols using *Lycopersicon esculentum* (Tomato). *Int J ChemTech Res* 2012;4:203.
33. Liu X, Wang Y, Gao HY, Xu J. H. Asymmetric reduction of α -hydroxy aromatic ketones to chiral aryl vicinal diols using carrot enzymes system. *Chin Chem Lett* 2012;23:635–638.
34. Noyori R, Hashiguchi S. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. *Acc Chem Res* 1997;30:97–102.
35. Noyori R, Ohkuma T. Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: practical chemo- and stereoselective hydrogenation of ketones. *Angew Chem Int Ed* 2001;40:40–73.
36. Palmer MJ, Wills M. Asymmetric transfer hydrogenation of C=O and C=N bonds. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999;10:2045–2061.
37. Gladiali S, Alberico E. Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications. *Chem Rev* 2006;35:226–236.
38. Samee JSM, Bäckvall JSM, Andersson PG, Brandt P. Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed hydrogen transfer reactions. *Chem Rev* 2006;35:237–248.
39. Ikariya T, Murata K, Noyori R. Bifunctional transition metal-based molecular catalysts for asymmetric syntheses. *Org Biomol Chem* 2006;4:393–406.
40. Rhyoo HY, Park HJ, Chung YK. The first Ru(II)-catalyzed asymmetric hydrogen transfer reduction of aromatic ketones in aqueous media. *Chem Commun* 2001;20:2064–2065.
41. Rhyoo HY, Yoon YA, Park HJ, Suh WH, Chung YK. Use of surfactants in water-soluble ruthenium(II) complex-catalyzed asymmetric hydrogen-transfer reduction of aromatic ketones. *Tetrahedron Lett* 2002;43:269–272.
42. Ma Y, Liu H, Chen L, Cui X, Zhu J, Deng. Asymmetric hydrogenation of prochiral ketones in aqueous media with new water-soluble chiral vicinal diamine as ligand. *J Org Lett* 2003;5:2103–2106.
43. Wu X, Li X, Hems W, King F, Xiao J. Accelerated asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water. *J Org Biomol Chem* 2004;2:1818–1821.
44. Li X, Wu X, Chen W, Hancock FE, King F, Xiao. Asymmetric transfer hydrogenation in water with a supported Noyori-Ikariya catalyst. *J Org Lett* 2004;6:3321–3324.
45. Wu X, Li X, Zanotti-Gerosa A, Pettman A, Liu J, Postigio A, Nudelman NS. Synthetically useful metal-mediated radical transformations in water and aqueous media. *Coord Chem Rev* 2011;255:2991–3030.
46. Ahlford K, Adolfsson H. Amino acid derived amides and hydroxamic acids as ligands for asymmetric transfer hydrogenation in aqueous media. *Catal Commun* 2011;12:1118–1121.
47. Ruixiang Q, Jinbo W, Wei X, Jian F, Derong L, Hua C. Green and recyclable medium for asymmetric hydrogenation of benzalacetone catalyzed by RuCl₂(TPPTS)₂(S,S)-DPENDS. *Chin J Catal* 2012;33:1146–1153.
48. Podolean L, Hardacre C, Goodrich P, Brun N, Backov R, Coman SM, Parvulescu VI. Chiral supported ionic liquid phase (CSILP) catalysts for greener asymmetric hydrogenation processes. *Catal Today* 2013;200:63–73.
49. Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouiouche L. A recyclable multi-substrates catalytic system for enantioselective reduction of ketones in water. *J Mol Catal A* 2006;256:85–89.
50. Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouiouche L. Evaluation of ligands for ketone reduction by asymmetric hydride transfer in water by multisubstrate screening. *Adv Synth Catal* 2008;350:197–204.
51. Boukachabia M, Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouiouche L. Screening method for the evaluation of asymmetric catalysts for the reduction of aliphatic ketones. *Tetrahedron Lett* 2011;52:1485–1489.
52. Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouiouche L. Enantioselective ketoester reductions in water: a comparison between microorganism- and ruthenium-catalyzed reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* 2010;21:1211–1245.
53. Naemura K, Murata M, Tanaka R, Yano M, Hirose K, Tobe Y. Enantioselective acylation of alcohols catalyzed by lipase QL from *Alcaligenes* sp.: A predictive active site model for lipase QL to identify the faster reacting enantiomer of an alcohol in this acylation. *Tetrahedron: Asymmetry* 1996;7:1581–1584.
54. Hayashi T, Hitrate S, Kitayama K, Tsuji H, Torii A, Uozumi Y. Asymmetric hydrosilylation of styrenes catalyzed by palladium-MOP complexes: Ligand modification and mechanistic studies. *J Org Chem* 2001;66:1441–1449.
55. Urcini CV, Dias GHM, Rodrigues JAR. Ruthenium-catalyzed reduction of racemic tricarbonyl (η^6 -aryl ketone) chromium complexes using transfer hydrogenation: A simple alternative to the resolution of planar chiral organometallics. *J Org Chem* 2005;70:3176–3186.
56. Boyd D, Shama N.D, Boyle R, Evans TA, Malone JF, McCombe KM, Dalton H. Chemical and enzyme-catalysed syntheses of enantiopure epoxide and diol derivatives of chromene, 2,2-dimethylchromene, and 7-methoxy-2,2-dimethylchromene (precocene-1). *J Chem Soc Perkin* 1996;1:1758–1765.
57. Fantin G, Fogagnolo M, Medici A, Pedrini P, Polis S, Grdini F. Microbial oxidation with *Bacillus stearothermophilus*: High enantioselective resolution of 1-heteroaryl and 1-aryl alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993;4:1607–1612.
58. Goldberg K, Schroer K, Lütz S, Liese A. Biocatalytic ketone reduction—a powerful tool for the production of chiral alcohol part II: whole-cell reductions. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007;76:249–255.
59. Kevin AR, Koren AH. The mechanistic and evolutionary basis of stereospecificity for hydrogen transfers in enzyme-catalysed processes. *Chem Soc Rev* 1997;26:337–343.
60. Peng-Xuan D, Ping W, Min-Hua Z. Biocatalytic anti-Prelog reduction of prochiral ketones with whole cells of *Acetobacter pasteurianus* GIM1.158. *Microb Cell Fact* 2014;13:84
61. Hage A, Petra DGI, Field JA, Schipper D, Wijnberg JBPA, Kamer PCJ, Reek JNH, van Leeuwen PWNM, Wever R, Schoemaker HE. Asymmetric reduction of ketones via whole cell bioconversions and transfer hydrogenation: complementary approaches. *Tetrahedron: Asymmetry* 2001;12:1025–1034.
62. Bauer K, Garbe D, Horst S. Common fragrance and flavor materials, 3rd ed. New York: Wiley-VCH; 1997.
63. Macor JE. Annual reports in medicinal chemistry. Elsevier, Amsterdam: Academic Press; 2007.

ORIGINAL ARTICLE

Asymmetric reduction of ketones by biocatalysis using medlar (*Mespilus germanica* L) fruit grown in Algeria

MANHEL BENNAMANE, SAOUSSEN ZEROR & LOUISA ARIBI-ZOUIOUECHE

*Ecocompatible Asymmetric Catalysis Laboratory (LCAE), Badji Mokhtar Annaba-University, Annaba, Algeria***Abstract**

The biocatalytic reduction of ketones was performed using medlar fruit (*Mespilus germanica* L), which is grown in large amounts in Algeria. Experiments were performed using aqueous medium with fresh medlar. Prochiral heteroaryl ketones containing furan, thiophene, chroman, and thiochroman moieties were reduced with enantiomeric excess (ee) of up to 98%. High enantioselectivities have been observed especially for the bioreduction of tetralone **4** and thiochromanone **5** with ee of 89% and 98%, respectively. Bioreduction using different parts of medlar indicate that chromanone **6** was reduced with good asymmetric inductions $77\% < ee < 85\%$ whichever part of fruit was employed (whole, flesh, or juice) and medlar juice exhibited the best activity.

Keywords: *Biocatalysis, heteroaryl alcohols, Mespilus germanica* L

Introduction

Stereoselective reduction of heteroaryl ketones containing furan, thiophene, chroman, and thiochroman moieties is of utmost importance in organic synthesis as the resulting chiral alcohols can be used as antioxidants, or building blocks (Blasig et al. 1998, Ramadas & Krupadanam 2004; Ellis 1977; Hwang et al. 2000; Nakamura et al. 2003). Enantiomerically pure (*R*)-2-furanyl-2-ethanol was used as a building block to introduce chirality in the synthesis of the anthrax tetrasaccharide produced by *Bacillus anthracis* (Abrams et al. 2008). Chroman and thiochroman carbinols are found in many drugs, such as 4-hydroxy tetralol which is employed in the treatment of high blood pressure (Viatcheslav et al. 2009). Therefore, the synthesis of enantiopure heteroaryl carbinols is nowadays a large area of research. Enantioselective reduction of prochiral ketones with chemical catalysts or biocatalysts is a promising route for the production of enantioenriched alcohols. In the context of developing green and sustainable chemical processes, biotechnology presents attractive alternatives. Baker's yeast is the most widely used microorganism for the chiral reduction of various ketones giving the corresponding optically active

alcohols with moderate-to-excellent enantioselectivities (Seebach et al. 1985; Gillois et al. 1988; Forzato et al. 1997; Howarth et al. 2001; Wei et al. 2001; Patel et al. 2004; Yajima et al. 2004; Silva et al. 2012, 2013). Additionally, several studies report on the use of parts of fresh plants, vegetables, and fruits as biocatalysts (Giri et al. 2001; Villa et al. 1998; Bruni et al. 2002; Borges et al. 2009), for example freshly cut *Daucus carota* root has been reported for the reduction of ketones and aldehydes (Baldassarre et al. 2000; Comasseto et al. 2004; Andrade et al. 2006; Yadav et al. 2008; Salvano et al. 2011). Recently, the asymmetric reduction of different kinds of prochiral ketones to produce the corresponding chiral alcohols have been realized with Apple (*Malus pumila*), carrot (*D. carota*), cucumber (*Cucumis sativus*), onion (*Allium cepa*), potato (*Solanum tuberosum*), radish (*Raphanus sativus*), tomato (*Lycopersicon esculentum*), and sweet potato (*Ipomoea batatas*) as biocatalysts. It was found that prochiral ketones could be reduced by these plant tissues with high enantioselectivity (Giri et al. 2001; Villa et al. 1998; Bruni et al. 2002; Borges et al. 2009, Blanchard & Weghe 2006; Assunção et al. 2008; Utsukihara et al. 2006; Xu et al. 2010; Liu et al. 2012). The use of

Correspondence: Louisa Aribi-Zouiouche, Ecocompatible Asymmetric Catalysis Laboratory (LCAE), Badji Mokhtar Annaba-University, B.P 12, 23000, Annaba, Algeria. Fax: +213 (0)38871712. E-mail: louisa.zouiouche@univ-annaba.dz

(Received 26 March 2014; revised 11 July 2014; accepted 15 October 2014)

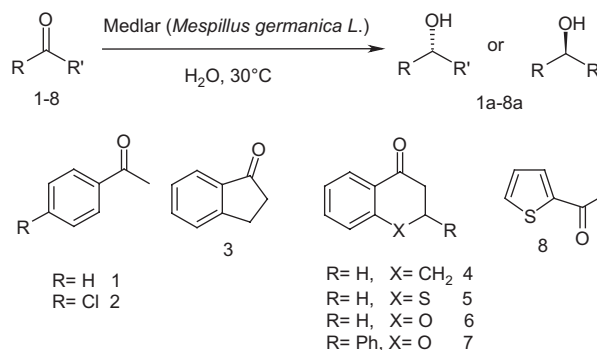
ISSN 1024-2422 print/ISSN 1029-2446 online © 2014 Informa UK, Ltd.
DOI: 10.3109/10242422.2014.978305

coconut juice as a biocatalyst for selective reduction of aromatic and aliphatic carbonyl compounds has been reported and high enantioselectivities were obtained (Rammohan 2013). Both biological and organometallic enantioselective catalysts have been developed as complementary tools for the reduction of ketones. Asymmetric transfer hydrogenation of ketones has recently emerged as an alternative method for the production of chiral alcohols due to easy workup and availability of the reductants (Noyori & Hashiguchi 1997; Noyori & Ohkuma 2001; Palmer & Wills 1999; Gladiali & Alberico 2006; Samee et al. 2006; Ikariya et al. 2006). In this area, we have studied asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of aromatic ketones in water using ruthenium-based catalysts (Zeror et al. 2006, 2008; Boukachabia et al. 2011). In the course of our previous investigations, the comparison between enantioselective bio- and metal-catalyzed reactions has been examined. We have compared the enantioselective reduction of ketoesters by *Saccharomyces cerevisiae*- and ruthenium-catalyzed reactions in water (Zeror et al. 2010).

The use of fruits as biocatalysts has many advantages. First of all, a large range of different fruits is available at a very low cost. Another important aspect is that the separation of the product from the reaction mixture can be carried out very easily by filtration. Moreover, these systems have the advantage of being environmentally friendly, since the reaction is carried out in water as solvent and the catalyst is biodegradable. Medlar grows in various regions especially in the north of Algeria. This species grows naturally on our premises, and it is also cultivated in home gardens. Compared with other fruits, medlar is available at very low cost (0.5 \$/kg) and it has not previously been investigated as a biocatalyst. We now report our investigations on the catalytic asymmetric reduction of ketones by *Mespilus germanica* L (medlar) fruit, grown in Algeria (Scheme 1).

Materials and methods

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were performed with Bruker spectrometers (300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C). Chemical shifts are reported in δ ppm from tetramethylsilane with the solvent resonance as internal standard for ^1H NMR and chloroform-d (δ 77.0 ppm) for ^{13}C NMR. The enantiomeric excess (ee) values were measured by gas chromatography using a Thermo Finnigan Trace gas chromatography (GC), equipped with an autosampler and using a Chiralsil-DEX CB column (25 m; 0.25 mm; 0.25 μm), or by a chiral stationary-phase high-performance liquid chromatography (HPLC). HPLC analyses were performed on a



Scheme 1. Asymmetric reduction of ketones catalyzed by *M. germanica* L (medlar).

Thermo Separation Product Pompe P100 with a UV detector and a chiral stationary-phase column CHI-RALCEL OD-H and OJ-H. Retention times are reported in minutes. All of the crude products were purified by preparative thin-layer chromatography on Silica Gel 60 PF254 (hexane/ethyl acetate, 2/1). Ketones were purchased from Sigma or Aldrich. Fresh medlar fruit (*M. germanica*) was obtained from a local market (Scheme 2).

General procedure for enantioselective reduction of ketones with *M. germanica* (medlar) as biocatalyst

The ripe medlar fruit was washed with water, then disinfected with ethanol, and peeled with a sterilized cutter before cutting carefully into small slices. A suspension of the medlar (100 g) in water (200 ml) was stirred in an Erlenmeyer flask at 30°C for 20 min. Then the appropriate ketone (1 mmol) in dimethylformamide (DMF) (1 mL) was added. After 48 h, the medlar pieces were removed by filtration, washed several times with ethyl acetate and the filtrate was extracted with ethyl acetate; the organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 and the



Scheme 2. Medlar fruit (*M. germanica* L.).

solvent was evaporated to obtain the product. Subsequently, each reaction mixture was purified by column chromatography using ethyl acetate and n-hexane as eluent to afford the product, and the percentage yield was calculated based on the weight of initial and final purified product (Supplementary Supporting Information, available online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10242422.2014.978305>).

Bioreduction of chromanone 6 with flesh or juice of M. germanica (medlar)

Fresh medlar was washed, disinfected, and peeled as previously described; 100 g of this material was then filtered using sterilized compresses as soon as possible, for the total elimination of the juice from whole fruit. Then, the juice was filtered through filter paper to remove solid material and obtain clear juice. Medlar flesh (30 g) or juice (40 mL) was used as the biocatalytic system for the reduction of chromanone 6.

Bioreduction of chromanone 6 with medlar juice

Chromanone 6 (148 mg, 1 mmol) in DMF was added to the freshly prepared juice (40 mL) in water (200 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for a maximum of 48 h. Then the reaction mixture was filtered, washed several times with ethyl acetate, and the filtrate was extracted with ethyl acetate; the organic phase was dried with anhydrous MgSO_4 . Chroman-4-ol (104 mg) was obtained after purification by thin-layer chromatography with hexane/ethyl acetate mixtures.

Bioreduction of chromanone 6 with medlar flesh

A suspension of the medlar flesh ($m = 30$ g) in water (200 mL) was stirred in an Erlenmeyer flask at 30°C for 20 min. Then chromanone 6 (148 mg, 1 mmol) in DMF (1 mL) was added and the mixture stirred at room temperature for 48 h. The flesh was then removed by filtration, washed several times with ethyl acetate, and the filtrate was extracted with ethyl acetate; the organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was evaporated to get the product. Additionally, the reaction product was purified by column chromatography on silica gel as mentioned above to give the chroman-4-ol (38 mg).

Bioreduction of chromanone 6 with rotten medlar

Medlar fruits were left unrefrigerated for 30 days. Browning of the skin and residue of moisture were observed and it gained a rotting odor. Rotten medlar

was washed, disinfected, and peeled as previously described and then cut carefully into small slices. A suspension of the medlar (100 g) in water (200 mL) was stirred in an Erlenmeyer flask at 30°C for 20 min. Then chromanone (148 mg, 1 mmol) in DMF (1 mL) was added. After 48 h, the residue was removed by filtration, washed several times with ethyl acetate, and the filtrate was extracted with ethyl acetate; the organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was evaporated to yield the product.

Bioreduction of chromanone 6 with dried flesh of M. germanica (medlar)

Fresh medlar was washed with water, disinfected, and peeled as previously described; 100 g of fruit was filtered using a sterilized compress as soon as possible for total elimination of the juice, and the resulting medlar flesh was then maintained in an oven at 40°C for 48 h. A suspension of the dried medlar ($m = 18$ g) in water (200 mL) was stirred in an Erlenmeyer flask at 30°C for 20 min. Then the chromanone (1 mmol) in DMF (1 mL) was added. After 48-h incubation at 30°C, the residue was removed by filtration, washed several times with ethyl acetate, and the filtrate was extracted with ethyl acetate; the organic phase was then dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was evaporated.

Chiral GC analysis and/or chiral HPLC analysis

The absolute configuration of major enantiomer was assigned by comparison with our previous work (Zeror et al. 2006, 2008). The conditions for the analysis of all alcohols are reported below:

(S)-(-)-1-phenyl-1-ethanol 1a: GC CHIRALCEL Dex β -PM: $t_R = 4.43$ min, $t_S = 4.62$ min ($T_{\text{column}} = 140^\circ\text{C}$) (Zeror et al. 2006).

(S)-(1)-1-(4-chlorophenyl)-1-ethanol 2a: GC CHIRALCEL Dex β -PM: $t_R = 11.32$ min, $t_S = 12.63$ min ($T_{\text{column}} = 140^\circ\text{C}$) (Zeror et al. 2008).

(S)-(1)-1-indanol 3a: HPLC (CHIRALCEL OD-H, Isohexane/*i*-PrOH: 98/2, flow 0.5 mL/min): $t_S = 25.99$ min, $t_R = 30.49$ min (Zeror et al. 2008).

(R)-(-)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol 4a: HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 0.5 mL/min): $t_R = 14.05$ min, $t_S = 17.14$ min (Zeror et al. 2008) or HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 1 mL/min): $t_R = 10.78$ min, $t_S = 14.54$ min.

(R)-(1)-thiochroman-4-ol 5a: HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 1.0 mL/min): $t_S = 7.68$ min, $t_R = 9.55$ min (Zeror et al. 2008) or HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 0.5 mL/min): $t_S = 23.12$ min, $t_R = 24.52$ min.

(S)-(-)-chroman-4-ol 6a: HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 1.0 mL/min): $t_S = 6.35$ min, $t_R = 7.29$ min (Zeror et al. 2008) or HPLC (CHIRALCEL OJ-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 0.5 mL/min): $t_S = 12.57$ min, $t_R = 14.20$ min.

3, 4-dihydro-2-phenyl-2H-chroman-4-ol 7a: HPLC (CHIRALCEL OD-H, Isohexane/*i*-PrOH: 90/10, flow 0.5 mL/min): $t_{(+)} = 20.38$ min, $t_{(-)} = 26.26$ min.

(S)-(-)-1-thiophen-2-yl-ethanol 8a: GC [CHIRALCEL Dex β -PM, at 90°C during 10 min (3°C/min), heated to 141°C during 1 min (20°C/min) and maintained at 180°C. $t_R = 15.05$, $t_S = 15.59$ (Zeror et al. 2008) or HPLC (CHIRALCEL OD-H, hexane/*i*-PrOH: 98/2, flow 0.5 mL/min): $t_{(+)} = 17.72$ min, $t_{(-)} = 19.21$ min.

Results and discussion

With the joint aims of developing green chemistry methods and using endemic flora, the biocatalytic reduction of ketones was studied using fresh ripe medlar fruit purchased from a local market. Medlar (*M. germanica* L) has not previously been investigated as a biocatalyst. In order to examine activity and enantioselectivity, we selected a variety of substrates **1–8** including acetophenone derivatives and prochiral heteroaryl ketones containing furan, thiophene, chroman, and thiochroman moieties.

Asymmetric reduction of ketones catalyzed by M. germanica L (medlar)

It is known that whole cells have their own cofactor regeneration system that can be used without any additives or by adding cosubstrates or reducing sugar (Goldberg et al. 2007). Thus, in this work there was no external addition of a source of reducing power or cofactor, but there are a large amount of endogenous reducing sugars in medlar. The reaction with medlar was first optimized (reaction time, temperature, and the amount of medlar) for the asymmetric reduction of acetophenone. The mixture was stirred at 30°C for 48 h, after which the reaction yield was constant, indicating that the reaction had reached equilibrium. Medlar was able to reduce the ketone to its corresponding alcohol, with modest yields (31–51%). The results are shown in Table I.

The (*S*)-1-phenyl-1-ethanol **1a** was obtained with good ee (62%), but low isolated yield (39%). The effect of a substituent in the aromatic moiety on the biotransformation was studied using *p*-chloroacetophenone **2**, which was reduced with high enantioselectivity compared with that of **1a** (entries

Table I. Enantioselective reduction of aromatic ketones catalyzed by *M. germanica* L.

Entry	Substrate ^a	Yield ^b (%)	ee ^c (%)	Conf ^d
1	1	39	62	(<i>S</i>)
2	2	34	85	(<i>S</i>)
3	3	38	25	(<i>S</i>)
4	4	34	89	(<i>R</i>)
5	5	35	98	(<i>R</i>)
6	6	31	83	(<i>S</i>)
7	7	41	32	(-)
8	8	51	51	(<i>S</i>)

^aReactions were performed with 100 g medlar and 200 mL water for 1 mmol substrate in water at 30°C during 48 h.

^bIsolated yield.

^cee determined by chiral GC or HPLC, ^dAbsolute configuration of the major enantiomer was assigned by comparison with our previous paper.

1 and 2). The presence of an electron-withdrawing group on the phenyl ring led to an increase in the ee values. The isolated alcohol **2a** had the same configuration (*S*) as that of **1a**. As part of our interest was in the enantioselective synthesis of biologically active precursors, we decided to apply our reduction with medlar to the asymmetric reduction of heteroaryl compounds. The reduction of indanone **3** catalyzed by medlar furnished a product with low ee values (25%, entry 3). Interestingly, high enantioselectivity was observed for the reduction of tetralone **4** which includes a six-membered ring (ee = 89%, entry 4), whereas only ee of 39% was reported when *Lens culinaris* was used as biocatalyst for this substrate (Daniele et al. 2012). The influence of heteroatoms in the cycle was further investigated. Remarkable enantioselectivity was achieved for thiochromanone **5** reduction, providing the (*R*)-thiochroman-4-ol **5a** with ee of 98% (entry 5). Extending this to the synthesis of oxygen-containing heteroaryl alcohols, prochiral chromanone **6** was successfully reduced to its corresponding alcohol with high enantioselectivity (ee = 83%, entry 6). The reduction with thiochromanone **5** and chromanone **6** gave interesting results with similar or slightly higher ee values than those for reduction of tetralone **4** (compare entries 4, 5, and 6). However, while the alcohols formed by the reduction of **4** and **5** had the same configuration, this was opposite to that of the alcohol **6a** produced. These chiral benzylic alcohols are used as key synthons for many drugs (Bauer et al. 1997; Macor 2007). In order to evaluate the influence of a phenyl substituent on chromanone, 2-phenyl-chroman-4-one **7** was also reduced by medlar. However, this alcohol gave a lower ee than **6a** (entries 6 and 7). In order to extend the scope of this biocatalyst, we explored the reduction of various five-membered heterocycles. Medlar was unable to

reduce 2-acetylfuran and 2-acetylpyrrole but, surprisingly, bioreduction of 2-acetylthiophene **8** gave the corresponding alcohol with moderate yield and ee (entry 8). The presence of a sulfur atom in the ring seems to provide an improvement in activity and enantioselectivity (substrates **5** and **8**). In summary, high enantioselectivities were observed for substrates **1**, **2**, **4**, **5**, and **6**, and in particular for the reduction of heterocyclic ketones including a six-membered ring (ee = 83–98%). The best results obtained for reduction with medlar were recorded for ketones **2**, **4**–**6**.

Reductions of chromanone **6** by various parts of *M. germanica L*

In order to valorize the effect of not using fresh material, medlar fruits were left outside the refrigerator for 30 days and then we compared the reduction of chromanone **6** as a model substrate with the results obtained with fresh fruit (Table II (entries 1 and 2)). Interestingly, the flesh of rotten medlar was still able to reduce chromanone **6** with a high ee (75%) which suggests that the use of fresh or refrigerated material is not critical to obtain good enzyme activity.

In an attempt to determine which component of medlar contains the main biocatalytic activity, different parts of the medlar were tested for chromanone **6** bioreduction (Table II (entries 1, 3–5)). Using compressed fruit flesh the resulting alcohol was obtained with very poor yield (25%), but there was no decrease in the ee compared with that observed with whole fruit (entries 1 and 4). Fruit juice was examined and gave the alcohol with an increased yield (69%) and an ee close to that obtained with whole fruit and medlar flesh (entries 1, 4, and 5). Thus, the use of medlar juice as a biocatalyst improved the yield of the reaction. Consistent with this, no bioreduction was observed using dried fruit as a catalyst (entry 3). The differences in yield observed were probably due to the presence of flesh in the whole fruit, hindering the reaction by partially binding the substrate. The observed bioreduction

activity, therefore, depends upon the concentration of juice in each component of the medlar.

Conclusion

Medlar fruits contain an enzyme system, which appears to be predominantly contained in the juice, with the ability to enantioselectively reduce ketones. The enzyme in the fruit appears to be relatively stable when stored without refrigeration for a number of days, making it simple to handle. High enantioselectivities have been observed for some substrates especially for the bioreduction of heterocyclic ketones including a six-membered ring (83 < ee < 98%). This biotechnological process is eco-friendly and cheap, the isolation of the final product is easy, and the fruits are readily available. Indeed, fruits represent a new source of enzymes for use as catalysts in organic synthesis.

Acknowledgments

Algerian Ministry of education and scientific research (FNR 2000 and PNR) is gratefully acknowledged for financial support of this work. The authors wish to thank Professor Olivier Riant (MOST/INCM) Catholic University of Louvain for welcoming Manhel Bennamane to carry out chiral HPLC and GC measurements.

Declaration of interest: The authors report no declarations of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- Abrams JN, Babu RS, Guo H, Le D, Le J, Osbourn JM, O'Doherty GA. 2008. De novo asymmetric synthesis of anthrax tetrasaccharide and related tetrasaccharide. *J Org Chem* 73:1935.
- Andrade LH, Utsunomiya RS, Omori AT, Porto ALM, Comasseto JV. 2006. Edible catalysts for clean chemical reactions: Bioreduction of aromatic ketones and biooxidation of secondary alcohols using plants. *J Mol Catal B Enzym* 38: 84–90
- Assunção JCC, Machado LL, Lemos TLG, Cordel GA, Monte FJQ. 2008. Sugar cane juice for the bioreduction of carbonyl compounds. *J Mol Catal B Enzym* 52:194–198.
- Baldassarre F, Bertoni G, Chiappe C, Marioni F. 2000. Preparative synthesis of chiral alcohols by enantioselective reduction with *Daucus carota* root as biocatalyst. *J Mol Catal B Enzym* 11:55–58.
- Bauer K, Garbe D, Horst S. 1997 *Common Fragrance and Flavor Materials* 3rd ed. New York: Wiley-VCH.
- Blanchard N, Weghe PV. 2006. *Daucus carota L.* mediated bioreduction of prochiral ketones. *Org Biomol Chem* 4: 2348–2353.

Table II. Enantioselective reduction of chromanone by different states and parts of medlar.

Entry	State of medlar ^a	t(h)	Yield (%)	ee(%)	Conf
1	Fresh	48	31	83	S
2	Rotten	48	39	75	S
3	Dried	120	nd	nd	Nd
4	Flesh	48	25	85	S
5	Juice	48	69	77	S

^aDried Medlar: after separating the juice from the flesh, it was placed in oven at 40°C for 48 to dry.

- Blasig IE, Sitte N, Roloff B, Haselhoff R, Davies KJA. 1998. Peroxynitrite increases the degradation of aconitins and other cellular proteins by proteasome. *J Biol Chem* 273:10857–10862.
- Borges KB, Borges W, Duran-Patron R, Pupo MT, Bonato PS, Collado IG. 2009. Stereoselective biotransformation using fungi as biocatalysts. *Tetrahedron Asymmetry* 20:385–397.
- Boukachabia M, Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouieche L. 2011. Screening method for the evaluation of asymmetric catalysts for the reduction of aliphatic ketones. *Tetrahedron Lett* 52:1485–1489.
- Bruni R, Fantin G, Medici A, Pedrini P, Sacchetti G. 2002. Plants in organic synthesis: an alternative to baker's yeast. *Tetrahedron Lett* 43:3377–3379.
- Comasseto JV, Omori AT, Porto ALM, Andrade LH. 2004. Preparation of chiral organochalcogeno- α -methylbenzyl alcohols via biocatalysis. The role of *Daucus carota* root. *Tetrahedron Lett* 45:473–476.
- Daniele AF, Robério Costa da S, João CA, de Marcos CM, de Telma La GL, Francisco J QM. 2012. *Lens culinaris*: A new biocatalyst for reducing carbonyl and nitro groups. *Biotechnol Bioproc Eng* 17:407–412.
- Ellis GP, ed. 1977. Chromenes, Chromanones, and Chromones. New York: John Wiley & Sons.
- Forzato P, Nitti G, Pittacco G, Valentin E. 1997. Baker's yeast reduction of 4-hetero-2-(2-nitroethyl)cyclohexanones. *Tetrahedron Asymmetry* 8:1811–1820.
- Gillois J, Buisson D, Azerad R, Jaouen G. 1988. Enantioselective microbial reduction of transition-metal-complexed aromatic ketones. *J Chem Commun* 18:1224–1225.
- Giri A, Dhinga V, Giri CC, Singh A, Ward OP, Narasu ML. 2001. Biotransformations using plant cells, organ cultures and enzyme systems: current trends and future prospects. *Biotechnol Adv* 19:175.
- Gladiali S, Alberico E. 2006. Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications. *Chem Rev* 35:226–236.
- Goldberg K, Schroer K, Lütz S, Liese A. 2007. Biocatalytic ketone reduction—a powerful tool for the production of chiral alcohols—part II: whole-cell reductions. *Appl Microbiol Biotechnol* 76:249–255.
- Howarth J, James P, Dai J. 2001. Immobilized baker's yeast reduction of ketones in an ionic liquid, [bmim]PF₆ and water mix. *Tetrahedron Lett* 42:7517–7519.
- Hwang S-K, Juhasz A, Yoon S-H, Bodor NJ. 2000. Chiral spiroaminoborate ester as a highly enantioselective and efficient catalyst for the borane reduction of furyl, thiophene, chroman and thiochroman containing ketones. *Med Chem* 43:1524.
- Ikariya T, Murata K, Noyori R. 2006. Bifunctional transition metal-based molecular catalysts for asymmetric syntheses. *Org Biomol Chem* 4:393–406.
- Liu X, Wang Y, Gao HY, Xu JH. 2012. Asymmetric reduction of α -hydroxy aromatic ketones to chiral aryl vicinal diols using carrot enzymes system. *Chin Chem Lett* 23:635–638.
- Macor JE. 2007. "Annual Reports in Medicinal Chemistry", Volume 42. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Nakamura K, Yamanaka R, Matsuda T, Harada T. 2003. Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts. *Tetrahedron Asymmetry* 14:2659–2681.
- Noyori R, Hashiguchi S. 1997. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by Chiral ruthenium complexes. *S Acc Chem Res* 30:97–102.
- Noyori R, Ohkuma T. 2001. Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones. *Angew Chem Int Ed* 40:40–73.
- Palmer MJ, Wills M. 1999. Asymmetric transfer hydrogenation of C=O and C=N bonds. *Tetrahedron Asymmetry* 10:2045–2061.
- Patel RN, Goswami AB, Chu L, Donova MJ. 2004. Enantioselective microbial reduction of substituted acetophenones. *Tetrahedron Asymmetry* 15:1247–1258.
- Ramadas S, Krupadanam GLD. 2004. Enantioselective acylation of (\pm)-cis-flavan-4-ols catalyzed by lipase from *Candida cylindracea* (CCL) and the synthesis of enantiopure flavan-4-ones. *Tetrahedron Asymmetry* 15:3381–3391.
- Rammohan P. 2013. Fruit Juice: A Natural, Green and Biocatalyst System in Organic Synthesis. *Open J Org Chem* 1:47–56.
- Salvano MS, Cantero JJ, Vázquez AM, Formica SM, Aymar ML. 2011. Searching for local biocatalysts: Bioreduction of aldehydes using plant roots of the Province of Córdoba (Argentina). *J Mol Catal B Enzym* 71:16–21.
- Samee JSM, Bäckvall JSM, Andersson PG, Brandt P. 2006. Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed hydrogen transfer reactions. *Chem Rev* 35:237–248.
- Seebach D, Giovannini F, Lamatsch B. 1985. Preparative asymmetric reduction of 3-ketobutyrate and valerate by suspended cells of thermophilic bacteria in ordinary laboratory equipment. *Chim Acta* 68:958.
- Silva VD, Carletto JS, Carasek E, Stambuk BU, Nascimento M. 2013. Asymmetric reduction of (4S)-(+)-carvone catalyzed by baker's yeast: A green method for monitoring the conversion based on liquid–liquid–liquid microextraction with polypropylene hollow fiber membranes. *Proc Biochem* 48:1159–1165.
- Silva VD, Stambuk BU, Nascimento M. 2012. Asymmetric reduction of (4R)-(–)-carvone catalyzed by Baker's yeast in aqueous mono- and biphasic systems. *J Mol Catal B Enzym* 77:98–104.
- Utsukihara T, Watanabe S, Tomiyama A, Chai W, Horiuchi CA. 2006. Stereoselective reduction of ketones by various vegetables. *J Mol Catal B Enzym* 41:103–109.
- Viatcheslav S, Melvin DJ, Wildelz C, Lorianne B, Cindybeth V, Irisbel G, Margarita O-M. 2009. Chiral spiroaminoborate ester as a highly enantioselective and efficient catalyst for the borane reduction of furyl, thiophene, chroman, and thiochroman-containing ketones. *Tetrahedron Asymmetry* 20:2659–2665.
- Villa R, Molinari F, Levati M, Aragozzini F. 1998. Stereoselective reduction of ketones by plant cell cultures. *Biotechnol Lett* 20:1105–1108.
- Wei Z-L, Li Z-Y, Lin G-Q. 2001. Baker's yeast mediated mono-reduction of 1,3-cyclohexanediones bearing two identical C(2) substituents. *Tetrahedron Asymmetry* 12:229–233.
- Xu C, Zhonghua Y, Rong Z, Gai Y, Jiabao Y. 2010. Production of Chiral Aromatic Alcohol by Asymmetric Reduction with Vegetable Catalyst. *Chin J Chem Eng* 18:1029–1033.
- Yadav JS, Reddy BVS, Sreelakshmi GC, Kumar GGKSN, Rao AB. 2008. Enantioselective reduction of 2-substituted tetrahydropyran-4-ones using *Daucus carota* plant cells. *Tetrahedron Lett* 49:2768–2771.
- Yajima A, Naka K, Yabuta G. 2004. Immobilized baker's yeast reduction in fluoruous media. *Tetrahedron Lett* 45:4577–4579.
- Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouieche L. 2006. A recyclable multi-substrates catalytic system for enantioselective reduction of ketones in water. *J Mol Catal A* 256:85–89.
- Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouieche L. 2008. Evaluation of ligands for ketone reduction by asymmetric hydride transfer in water by multisubstrate screening. *Adv Synth Catal* 350:197–204.
- Zeror S, Collin J, Fiaud J-C, Aribi-Zouieche L. 2010. Enantioselective ketoester reductions in water: a comparison between microorganism- and ruthenium-catalyzed reactions. *Tetrahedron Asymmetry* 21:1211–1215.

Supplementary material available online

Supplementary Supporting Information, at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10242422.2014.978305>.