



**HAL**  
open science

**Synthèse de nouvelles diphosphines et nouveaux  
phosphoramidites dissymétriques chiraux par  
atropoisométrie : étude de leurs propriétés en catalyse  
asymétrique**

Jonathan Madec

► **To cite this version:**

Jonathan Madec. Synthèse de nouvelles diphosphines et nouveaux phosphoramidites dissymétriques chiraux par atropoisométrie : étude de leurs propriétés en catalyse asymétrique. Chemical Sciences. Chimie ParisTech, 2004. English. NNT: . pastel-00001086

**HAL Id: pastel-00001086**

**<https://pastel.hal.science/pastel-00001086>**

Submitted on 1 Mar 2005

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE**  
**DE**  
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI**

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par :

**Jonathan MADEC**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI**

Sujet de la thèse :

**SYNTHÈSE DE NOUVELLES DIPHOSPHINES ET  
NOUVEAUX PHOSPHORAMIDITES DISSYMMÉTRIQUES  
CHIRAUX PAR ATROPOISOMÉRIE  
ÉTUDE DE LEURS PROPRIÉTÉS EN CATALYSE ASYMÉTRIQUE**

Soutenue le 5 novembre 2004,

Devant le jury composé de :

M. C. BRUNEAU	Ingénieur de Recherche C.N.R.S. (Université de Rennes I)	Rapporteur
M. S. JUGÉ	Professeur à l'Université de Bourgogne (Dijon)	Rapporteur
M. G. POLI	Professeur à l'Université P. et M. Curie (Paris)	
M <sup>me</sup> . J. MARTIN	Ingénieur Recherche et Développement (PPG-Sipsy)	
M. L. PINCHARD	Ingénieur Recherche et Développement (PPG-Sipsy)	
M. J.-P. GENÊT	Professeur à l'E.N.S.C.P. (Paris)	
M <sup>me</sup> . A. MARINETTI	Directeur de Recherche C.N.R.S. (E.N.S.C.P.)	

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE I. DIPHOSPHINES CHIRALES PAR ATROPOISOMERIE.....</b>	<b>16</b>
<b>I. La chiralité axiale par atropoisomérie.....</b>	<b>16</b>
<b>II. Les diphosphines atropoisomères à motif binaphtyle.....</b>	<b>18</b>
<b>III. Les diphosphines atropoisomères à motif biphényle.....</b>	<b>27</b>
<b>IV. Les diphosphines atropoisomères à motif bihétéroaromatique.....</b>	<b>33</b>
<b>V. Les diphosphines atropoisomères dissymétriques.....</b>	<b>36</b>
<b>VI. Méthodes de formation de diphosphines atropoisomères .....</b>	<b>42</b>
A. Couplage de Ullmann .....	42
B. Couplage oxydant .....	44
C. Couplage de Mac Murry .....	47
D. Cyclodéshydratation .....	48
<b>CHAPITRE II. SYNTHÈSE DE NOUVELLES DIPHOSPHINES ATROPOISOMERES DISSYMETRIQUES.....</b>	<b>52</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>52</b>
<b>II. Optimisation de la synthèse du MeO-NAPhePHOS .....</b>	<b>55</b>
A. Introduction .....	55
B. Synthèse optimisée du MeO-NAPhePHOS.....	56
1) Essai de synthèse du MeO-NAPhePHOS à partir du 3-méthoxyphénol .....	56
2) Optimisation de la synthèse du MeO-NAPhePHOS à partir du résorcinol .....	59
a) Introduction .....	59
b) Optimisation de la synthèse du 2-iodo-3-méthoxyphénol.....	61
c) Hydrogénation asymétrique de la pentane-2,4-dione .....	63
d) Synthèse du 1-iodo- $\beta$ -naphtol .....	64
e) Synthèse du diéther chirale .....	64
f) Couplage intramoléculaire .....	66
g) Coupure de l'agrafe chirale .....	68
h) Introduction des groupements phosphorés : le couplage de Cai .....	69
C. Conclusion .....	70
<b>III. Essais de synthèse du MeDioxy-MeO-BiPhePHOS.....</b>	<b>71</b>
A. Première approche : par couplage d'un dérivé non halogéné.....	72
1) Synthèse du diéther chirale .....	72
2) Couplage intramoléculaire diastéréosélectif.....	72
B. Deuxième approche : par couplage d'un dérivé dihalogéné.....	73
1) Synthèse des précurseurs .....	73
2) Synthèse du diéther chirale .....	74
3) Couplage intramoléculaire diastéréosélectif.....	74
4) Coupure de l'agrafe chirale .....	75
C. Troisième approche : le 1,3-diphénylpropane-1,3-diol comme agrafe chirale.....	75
1) Synthèse du 1,3-diphénylpropane-1,3-diol énantiomériquement pur.....	76
a) Etude bibliographique .....	76
b) Résultats .....	77
2) Synthèse du diéther chirale .....	78
3) Couplage intramoléculaire diastéréosélectif.....	78
4) Coupure de l'agrafe chirale .....	79
5) Introduction des groupements phosphorés .....	79
D. Conclusion.....	81

<b>IV. Synthèse du TriMe-NAPhePHOS .....</b>	<b>82</b>
A. Introduction .....	82
B. Synthèse du ligand.....	83
1) Synthèse des précurseurs .....	83
2) Synthèse du diéther chiral .....	83
3) Couplage intramoléculaire.....	84
4) Coupure de l'agrafe chirale .....	85
5) Introduction des groupements phosphorés .....	85
C. Conclusion .....	89
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>89</b>
<b>CHAPITRE III. EVALUATION DES DIPHOSPHINES ATROPOISOMERES</b>	
<b>DISSYMETRIQUES EN CATALYSE ENANTIOSELECTIVE .....</b>	<b>92</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>92</b>
<b>II. Hydrogénation asymétrique par les complexes du ruthénium .....</b>	<b>96</b>
A. Rappels bibliographiques .....	96
1) Synthèse de catalyseurs à base de ruthénium .....	97
2) cycle catalytique .....	100
B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques .....	102
C. Rationalisation des propriétés catalytiques des diphosphines atropoisomères.....	107
1) Angle de chélation $\beta$ .....	107
2) Angle dièdre du squelette biaryle .....	108
a) Introduction .....	108
b) La modélisation moléculaire .....	110
c) Application aux diphosphines atropoisomères .....	113
3) Propriétés électroniques.....	117
a) Mesure du pouvoir $\sigma$ -donneur .....	117
b) Mesure du pouvoir $\pi$ -accepteur.....	119
4) Corrélation entre les propriétés catalytiques et l'angle de torsion $\theta$ .....	120
D. Conclusion.....	122
<b>III. Additions conjuguées d'acides boroniques sur des cétones <math>\alpha,\beta</math>-insaturées.....</b>	<b>122</b>
A. Etude bibliographique .....	122
B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques .....	125
<b>IV. Cycloisomérisations d'énynes-1,7.....</b>	<b>128</b>
A. Etude bibliographique .....	128
B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques .....	130
<b>V. Couplage réducteur de diynes-1,3 et de dérivés glyoxaliques .....</b>	<b>132</b>
A. Etude bibliographique .....	132
B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques .....	135
<b>VI. Conclusion .....</b>	<b>137</b>
<b>CHAPITRE IV. LIGANDS PHOSPHORES MONODENTES ATROPOISOMERES .....</b>	<b>140</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>140</b>
<b>II. Applications en hydrogénation asymétrique .....</b>	<b>142</b>
<b>III. Applications dans des réactions d'addition conjuguée .....</b>	<b>149</b>
A. Ligands de type phosphoramidite.....	149
1) Additions catalysées par le cuivre .....	149
2) Additions catalysées par le rhodium.....	152
B. Ligands de type phosphite et phosphonite.....	153
<b>IV. Autres réactions catalytiques.....</b>	<b>155</b>
A. Hydrosilylation des oléfines .....	155
B. Hydrosilylation des cétones.....	156

C. Hydrovinylation.....	156
D. Alkylation et amination allylique.....	157
E. Réaction de Heck asymétrique.....	158
<b>CHAPITRE V. SYNTHESSES ET APPLICATIONS DE NOUVEAUX PHOSPHORAMIDITES ATROPOISOMERES DISSYMETRIQUES.....</b>	<b>162</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>162</b>
<b>II. Synthèses des ligands phosphoramidites dissymétriques.....</b>	<b>163</b>
A. Synthèse du phosphoramidite dérivé du 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol.....	164
1) Première approche : synthèse <i>via</i> HMPT.....	164
2) Seconde approche : synthèse <i>via</i> Cl <sub>2</sub> PNMe <sub>2</sub> .....	165
B. Synthèse du phosphoramidite dérivé du 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol..	166
1) Première approche : synthèse <i>via</i> HMPT.....	166
2) Seconde approche : synthèse <i>via</i> Cl <sub>2</sub> PNMe <sub>2</sub> .....	167
C. Extension à d'autres motifs atropoisomères.....	168
1) Essai de synthèse d'un phosphoramidite dérivé du 5,6-benzo-2,2'-biphénol.....	168
2) Synthèse d'un phosphoramidite dérivé du 3',4'-benzo-2,2'-binaphtol.....	170
<b>III. Evaluation des phosphoramidites en catalyse asymétrique.....</b>	<b>172</b>
A. Hydrogénation asymétrique.....	172
1) Hydrogénation de l'ester méthylique de la <i>N</i> -acétyldéhydrophénylalanine.....	173
2) Hydrogénation de l'itaconate de diméthyle.....	174
a) Hydrogénation des énamides.....	175
B. Addition conjuguée d'acides boroniques sur des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées.....	179
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>180</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>184</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>188</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>196</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Ac</b>	: acétyle
<b>acac</b>	: acétylacétonate
<b>Bn</b>	: benzyle
<b>Bz</b>	: benzoyle
<b>cod</b>	: cycloocta-1,5-diène
<b>CPG</b>	: chromatographie en phase gazeuse
<b>DABCO</b>	: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
<b>dba</b>	: dibenzylidèneacétone
<b>DBTA</b>	: acide dibenzoyltartrique
<b>DCI</b>	: introduction directe
<b>DEAD</b>	: diisopropylazodicarboxylate de diéthyle
<b>DIAD</b>	: diisopropylazodicarboxylate de diisopropyle
<b>DIBAL</b>	: hydrure de diisobutylaluminium
<b>DMAP</b>	: 4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
<b>DME</b>	: diméthoxyéthane
<b>DMF</b>	: <i>N,N</i> -diméthylformamide
<b>DMSO</b>	: diméthylsulfoxyde
<b>DPEN</b>	: diphényléthylènediamine
<b>dppb</b>	: 1,2-bis(diphénylphosphino)butane
<b>dppe</b>	: 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
<b>dppf</b>	: 1,2-bis(diphénylphosphino)ferrocène
<b>dppp</b>	: 1,2-bis(diphénylphosphino)propane
<b>EI</b>	: impact électronique
<b>e.d.</b>	: excès diastéréomérique
<b>e.e.</b>	: excès énantiomérique
<b>HMPT</b>	: hexaméthylphosphotriamide
<b>HPLC</b>	: chromatographie liquide haute pression
<b>LDA</b>	: diisopropylamidure de lithium
<b>MPLC</b>	: chromatographie liquide à pression moyenne
<b>Ms</b>	: mésyle (méthanesulfonyle)
<b>NBD</b>	: norbornadiène
<b>NBS</b>	: <i>N</i> -bromosuccinimide
<b><i>o</i>-tol</b>	: <i>ortho</i> -tolyle
<b>PEG</b>	: poly(éthylène glycol)
<b><i>p</i>-tol</b>	: <i>para</i> -tolyle
<b>Ph</b>	: phényle
<b>RMN</b>	: résonance magnétique nucléaire
<b>Tf</b>	: triflyle (trifluorométhanesulfonyle)
<b>THF</b>	: tétrahydrofurane
<b>TMEDA</b>	: tetraméthyléthylènediamine
<b>TMS</b>	: triméthylsilyle
<b>Ts</b>	: tosyle ( <i>para</i> -toluènesulfonyle)
<b>tof</b>	: turn-over frequency
<b>ton</b>	: turn-over number

## **Introduction Générale**





## Introduction Générale

Les molécules organiques chirales peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Un grand nombre de fonctions biologiques et physiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par la chiralité. La configuration de ces entités moléculaires représente la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes. Cette notion de configuration découle directement de la stéréochimie, appelée autrefois la chimie dans l'espace, et dont l'origine remonte aux travaux du chimiste hollandais Van't Hoff et du chimiste français Le Bel qui émirent indépendamment en 1874 l'hypothèse du carbone tétraédrique.

De nos jours, les molécules pour la pharmacie, l'agrochimie ou les parfums sont de plus en plus développées sous forme d'un unique énantiomère. La principale raison à cela est souvent la plus grande activité d'un de ces deux isomères. De plus, aujourd'hui, la loi impose à toute société désireuse de développer un nouveau principe actif sous forme racémique, de prouver l'activité des deux énantiomères ou bien de montrer que l'énantiomère dit "indésirable" n'a pas d'effets secondaires. Parmi les plus tristes exemples de l'utilisation de mélanges racémiques, on peut citer la thalidomide, la kétamine et l'éthambutol (figure 1).

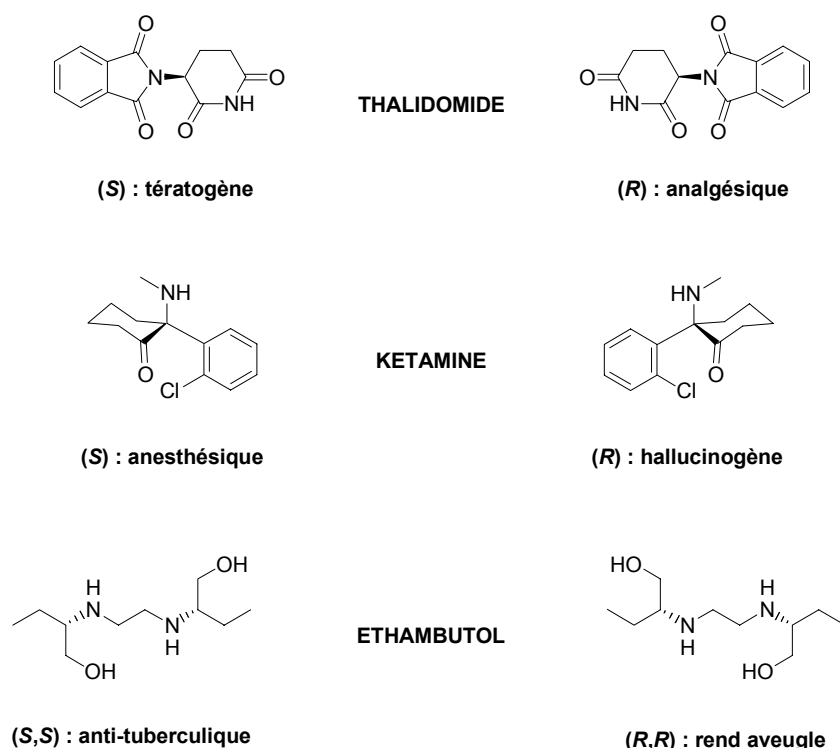


figure 1

La *thalidomide* est distribuée en Allemagne en 1957 sous le nom de Contergan<sup>®</sup> et devient rapidement le sédatif et le calmant le plus apprécié des allemands de l'ouest. Ce succès tient pour une bonne part à une publicité ciblée qui promet l'entière innocuité et la non-toxicité de cette substance. En 1961, après de nombreuses naissances de nouveaux-nés avec une malformation, tous les médicaments à base de thalidomide sont retirés du marché. Cette catastrophe a eu pour effet l'adoption d'une loi qui introduit une procédure d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments et un cadre de responsabilité légale en cas de

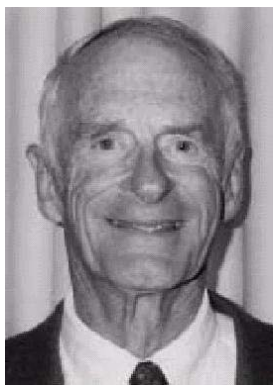
lésions provoquées par les substances médicamenteuses. Toutefois, 17 années se sont écoulées depuis le jour où a été établie une corrélation entre le Contergan<sup>®</sup> et les malformations chez le nouveau-né.

La **kétamine** était originellement destinée à être utilisée chez l'homme et chez l'animal en tant qu'anesthésique. Du fait de ses effets hallucinogènes chez l'homme, elle est devenue rapidement un produit recherché pour usage illicite. C'est pourquoi elle a été classée en France sur la liste des stupéfiants.

L'**éthambutol** est un dérivé synthétique de l'éthylènediamine dont l'action antibiotique a été découverte en 1961. Lorsqu'il a été synthétisé, différents isomères (dextro, lévo, méso, racémique) ont été utilisés mais seul le dérivé dextrogyre a finalement été retenu. En effet, les autres isomères nécessitent une posologie plus élevée pour obtenir une efficacité semblable et leur toxicité, notamment oculaire, est bien supérieure. Ceci explique la fréquence des accidents oculaires survenus au début de l'utilisation de ce produit.

Ces trois exemples démontrent bien l'importance du contrôle strict de la stéréochimie. Ainsi, en 1996, plus de la moitié des molécules chirales étaient produites sous forme d'un seul et unique énantiomère. Cette tendance a permis l'essor scientifique et économique de la synthèse énantiosélective et en particulier de la catalyse asymétrique.

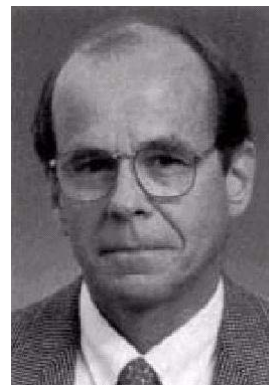
L'importance de la catalyse en chimie n'est plus à démontrer. Qu'il s'agisse de catalyse homogène ou hétérogène, les progrès constants observés dans cette discipline prouvent à l'évidence l'intérêt qu'elle suscite. Par la possibilité qu'elle offre d'améliorer les rendements des réactions chimiques en abaissant leurs seuils énergétiques, la catalyse ouvre une voie majeure dans la direction du développement durable et de la chimie verte, qui constituent les grands défis de ces prochaines années. A cet égard, la catalyse homogène asymétrique par les métaux de transition est une méthode de choix pour synthétiser des molécules organiques chirales puisqu'elle permet de créer de manière sélective ces molécules sous forme d'un seul énantiomère. L'attribution du Prix Nobel de Chimie en 2001 à Knowles, Noyori et Sharpless, trois pionniers de ce domaine, a récompensé les découvertes académiques mais aussi les applications majeures dans divers secteurs industriels.



**William S. Knowles**



**Ryoji Noyori**



**K. Barry Sharpless**

Lors de réactions de catalyse asymétrique à l'aide de métaux de transition, la chiralité est induite par la présence de ligands organiques chiraux, bidentes ou monodentes, liés au métal. Concernant les catalyseurs chiraux, plusieurs facteurs sont déterminants pour leur application en catalyse asymétrique. Au niveau de l'industrie pharmaceutique, un catalyseur chiral doit

fournir des produits possédant d'excellents excès énantiomériques (e.e.>99%). D'autre part, la productivité du catalyseur peut être symbolisée par le rapport S/C (= substrat sur catalyseur) ou par le *ton* (= turnover number) qui est le rapport du nombre de moles de produit formé sur le nombre de moles de catalyseur). Le *ton* doit généralement être supérieur à 1000 pour des produits à haute valeur ajoutée et supérieur à 50000 pour des produits moins coûteux ou synthétisés à grande échelle. Enfin, l'activité du catalyseur (*tof* = turnover frequency ou *ton/h*) doit être supérieur à 500 h<sup>-1</sup> pour des synthèses à petite échelle et supérieur à 10000 h<sup>-1</sup> pour des grandes échelles de production.

Aujourd'hui, l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes organométalliques est, avec les réactions d'époxydation et de dihydroxylation catalytiques, une des principales réactions ayant des applications au niveau industriel. Dans les exemples les plus représentatifs d'application industrielle de cette réaction, le vecteur de l'information chirale est une diphosphine. L'effort conjoint de nombreux groupes, aussi bien universitaires qu'industriels, a conduit à la synthèse de nombreux ligands<sup>1</sup> qui peuvent être classés, selon leur structure, en cinq catégories :

✓ les diphosphines portant la chiralité sur l'atome de phosphore. Elles peuvent être représentées par la plus connue d'entre elles : la DIPAMP,<sup>2</sup> utilisée lors de la synthèse du (*L*)-DOPA<sup>®</sup>, ou (*L*)-*m,p*-dihydroxyphénylalanine, qui est un antiparkinsonien développé par la société Monsanto depuis 1974. Sa synthèse comprend une étape clé d'hydrogénation énantiosélective d'une oléfine fonctionnalisée à l'aide d'un complexe de rhodium associé à la (*R,R*)-DIPAMP.<sup>3</sup>

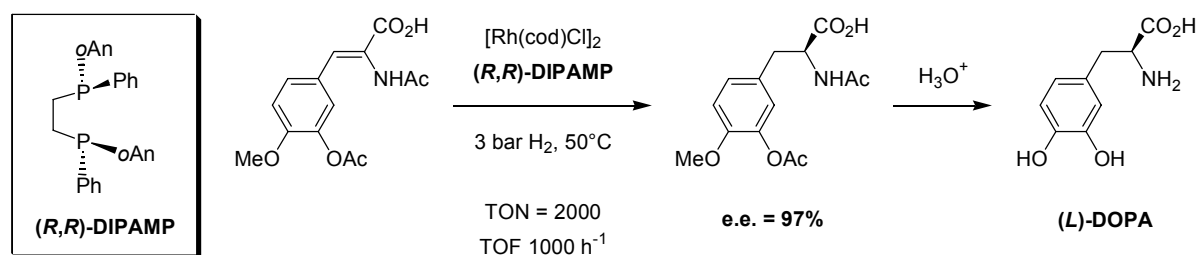


schéma 1

✓ les diphosphines où la chiralité est portée par la chaîne carbonée. Les premières études de Kagan avec la DIOP<sup>4</sup> ont montré que ces diphosphines peuvent être aussi très sélectives. Comme exemples, on peut citer le CHIRAPHOS,<sup>5</sup> le SKEWPHOS<sup>6</sup> ou le DEGUPHOS<sup>7</sup> (schéma 2).

<sup>1</sup> Laurenti, D.; Santelli, M. *Org. Prep. Proc.* **1999**, 31, 245.

<sup>2</sup> 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. e) Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Jugé, S.; Cailhol, N.; Laffite, J.-A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5343.

<sup>3</sup> Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *US Pat. Appl.* 4005127, Monsanto (1977).

<sup>4</sup> Dang, T.P.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.

<sup>5</sup> Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262.

<sup>6</sup> McNeil, P. A.; Roberts, N. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2273.

<sup>7</sup> a) Nagel, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 435. b) Nagel, U.; Kinzel, E.; Andrade, J.; Prescher, G. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 3326.

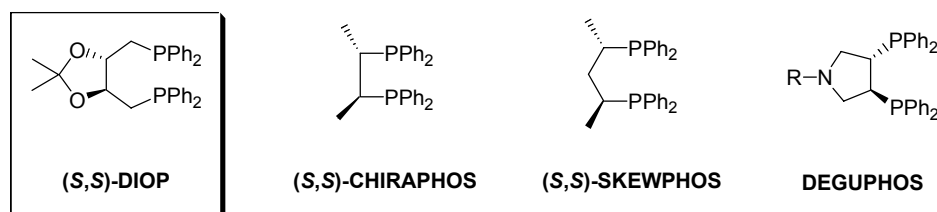


schéma 2

✓ En alliant la chiralité portée sur la chaîne carbonée à la chiralité planaire des ferrocènes, plusieurs équipes ont développé une famille de ligands qui s'est révélée très active et très sélective en hydrogénation asymétrique mais aussi dans de nombreuses autres réactions catalytiques. Parmi tous les exemples, on peut citer la grande famille des JOSIPHOS<sup>8</sup> (plus de 70 ligands) développée par la société Solvias.

La société Novartis produit l'herbicide Métolachlor<sup>®</sup> par hydrogénation asymétrique d'une imine à l'aide d'un complexe d'iridium associé au (R,S)-XYLIPHOS.<sup>9</sup>

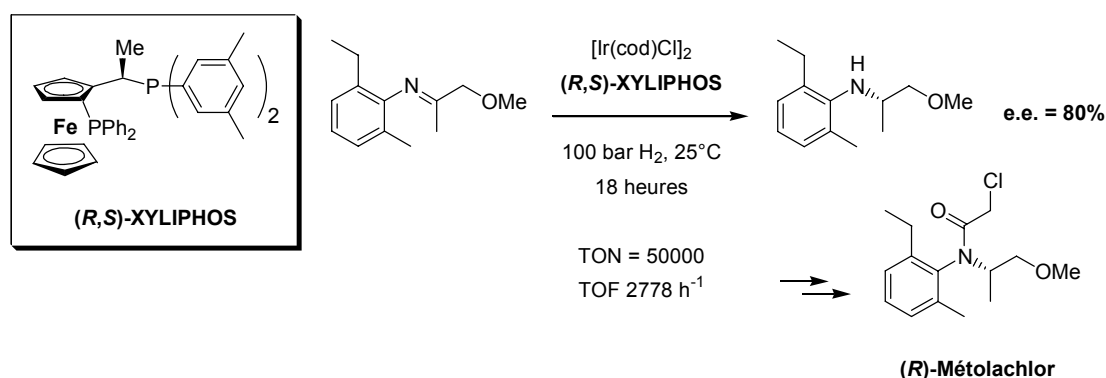


schéma 3

✓ En incluant le phosphore dans un cycle saturé chiral, différents groupes ont développés une nouvelle classe de ligands parmi lesquels on peut citer le (R,R)-Me-DuPHOS.<sup>10</sup>

La (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle, plus communément appelée Paradisone, est un principe odorant de certains parfums, dont la synthèse a été développée par la société Firmenich en collaboration avec notre laboratoire.<sup>11</sup> L'étape clé de sa synthèse est l'hydrogénation d'une oléfine tétrasubstituée, catalysée par un complexe cationique du ruthénium associé au ligand (R,R)-Me-DuPHOS (schéma 4).<sup>12</sup>

<sup>8</sup> a) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062. b) Togni, A. *Chimia* **1996**, *50*, 86.

<sup>9</sup> Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1475.

<sup>10</sup> a) Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518. b) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *117*, 9375.

<sup>11</sup> a) Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; Brazi, E.; Rautenstrauch, V.; Lenoir, J.-Y.; Genêt, J.-P.; Wiles, J.; Bergens, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1992. b) Rautenstrauch, V.; Genêt, J.-P.; Lenoir, J.-Y. *WO Pat. Appl.* 9718894, Firmenich SA (**2000**).

<sup>12</sup> Rautenstrauch, V.; Grazi, P.; Vanhessche, K. P. M.; Lenoir, J.-Y.; Genêt, J.-P.; Woies, J. A., Bergens, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1992.

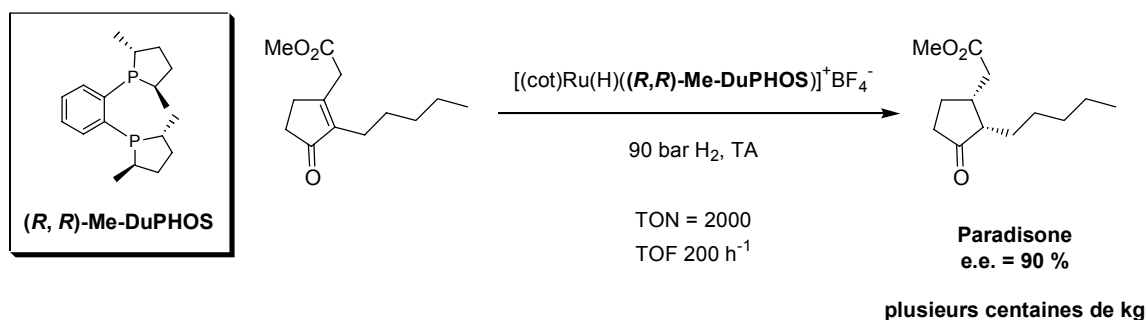


schéma 4

✓ la famille de ligands phosphorés la plus étudiée et la plus utilisée est celle des diphosphines chirales par atropoisométrie (chiralité axiale). La découverte du BINAP<sup>13</sup> par Noyori et Takaya en 1980 a été le point de départ de recherches qui suscitent encore à l'heure actuelle beaucoup d'intérêt. La société Takasago a mis au point un procédé industriel de synthèse d'une acétoxyazétidinone chirale (schéma 5), intermédiaire clé dans la synthèse d'antibiotiques de la famille des carbapénèmes. L'étape clé de cette synthèse est l'hydrogénation diastéréo- et énantiosélective d'un β-cétoester racémique substitué en position α, utilisant le principe de dédoublement cinétique dynamique.<sup>14</sup>

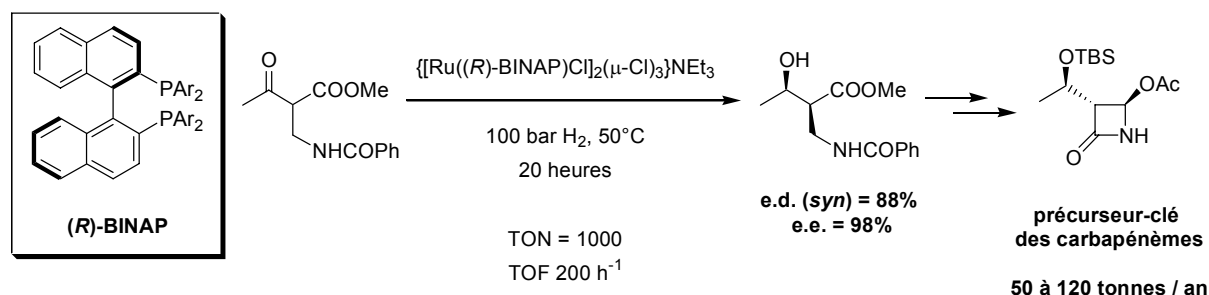


schéma 5

En raison de leur flexibilité conformationnelle, ces diphosphines peuvent être facilement chélatées à un grand nombre de métaux de transition pour de nombreuses réactions catalytiques stéréosélectives. Les excellentes propriétés des diphosphines atropoisomères motivent de nos jours la recherche et la conception de nouveaux ligands de la même série. Cet enjeu important, à la fois au niveau académique et industriel, a été le guide de ce projet et ce manuscrit s'inscrit dans ce contexte.

*Au cours de ce doctorat effectué en collaboration avec la société PPG-Sipsy, nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, à la synthèse de nouveaux ligands phosphorés chiraux par atropoisométrie, bidentes et monodentes.*

<sup>13</sup> Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

<sup>14</sup> a) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134. b) Mashima, K.; Matsumara, Y.; Kusano, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 609 c) Kumobayashi, H.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 201.

*Dans un deuxième temps, nous avons évalué les propriétés de ces nouveaux ligands en catalyse asymétrique et notamment en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du ruthénium ou du rhodium.*

*Dans ce manuscrit, la présentation de l'ensemble de nos résultats est précédée par une étude bibliographique des voies d'accès aux ligands chiraux par atropoisomérisation et de leurs applications en catalyse asymétrique.*

## **Chapitre I**

### **Diphosphines chirales par atropoisomérisation**





# Chapitre I. Diphosphines chirales par atropoisomérisation

## I. La chiralité axiale par atropoisomérisation

Le mot atropoisomérisation est formé à partir des mots grecs *tropein*, tourner et *meros*, partie. L'atropoisomérisation, ou chiralité axiale, est l'énantiomérisation liée à l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple.<sup>15</sup> L'encombrement stérique des substituants autour de cette liaison est tel qu'à la température ordinaire la vitesse d'interconversion est suffisamment faible pour qu'on puisse séparer les deux énantiomères (schéma 6). Oki a arbitrairement défini l'atropoisomérisation par des conditions d'existence des espèces énantiopures. Celles-ci doivent avoir des temps de demi-vie d'au moins 1000 secondes, période considérée comme étant la plus petite possible pour isoler les composés.<sup>16</sup> Les systèmes qui racémisent ont une barrière énergétique à franchir pour effectuer la rotation autour de la liaison biaryle dépend de la température. Par exemple, le 1,1'-binaphtyle racémise à 160°C avec un temps de demi-vie de 0,5 seconde.<sup>17</sup>

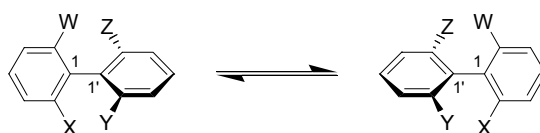


schéma 6

L'atropoisomérisation est donc une propriété importante car elle introduit une unité stéréogène en l'absence d'atomes stéréogènes. Les systèmes atropoisomères se révèlent être d'une grande importance en synthèse asymétrique, en catalyse asymétrique ainsi que dans la chimie des produits naturels.

Le premier exemple d'isolement d'une molécule atropoisomère énantiomériquement pure fut reporté par les anglais Christie et Kenner en 1922.<sup>18</sup> Les auteurs, grâce à une cristallisation diastéréosélective, effectuent le dédoublement de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-dibenzoïque en ses deux énantiomères (schéma 7).

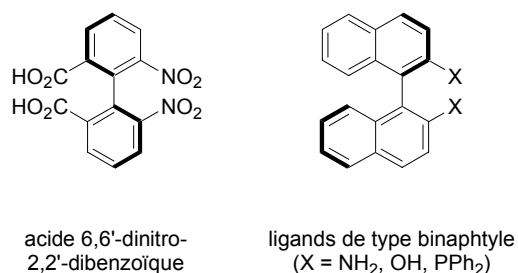


schéma 7

<sup>15</sup> a) Krow, G. *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 31. b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, **1994**; Chapter 14.

<sup>16</sup> Oki, M. *Top. Stereochem.* **1984**, 14, 1.

<sup>17</sup> Wilson, K. R.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1474.

<sup>18</sup> Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 614.

Depuis ce jour, l'atropoisomérisation a été observée dans un grand nombre d'entités chimiques. Les composés atropoisomères sont répertoriés en plusieurs classes, selon l'état d'hybridation des atomes qui constituent la liaison à rotation limitée.

La première et la plus commune est la famille  $sp^2-sp^2$ . Cette classe de composés est exemplifiée par des biaryles tri- ou tétrasubstitués. Les plus célèbres représentants de cette famille sont les ligands à structure binaphtyle qui jouent un rôle majeur en synthèse asymétrique (schéma 7).

Dans le monde des produits naturels, le motif biaryle est de loin la forme la plus répandue d'atropoisomérisation. Comme exemple de molécules naturelles, on peut citer la kotanine et la michellamine B (schéma 8).<sup>19,20,21</sup>

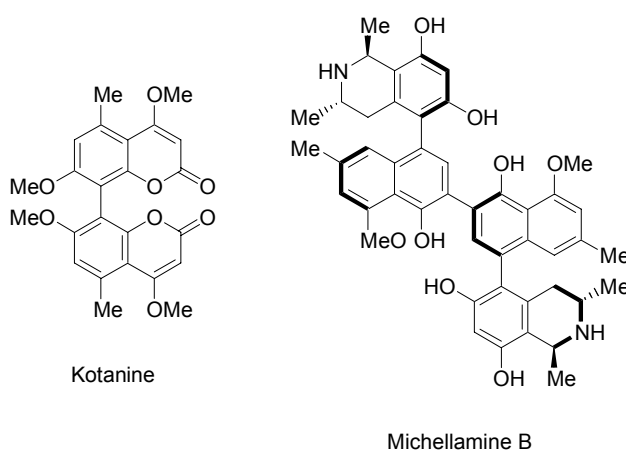


schéma 8

L'atropoisomérisation impliquant des centres  $sp^2-sp^3$  est très peu répandue parmi les produits naturels. Cependant, deux exemples peuvent illustrer cette classe de composés : la cordypyridone A et son épimère, la cordypyridone B (schéma 9).<sup>22</sup> Ces deux molécules sont formellement diastéréoisomères et configurationnellement stables à température ambiante.

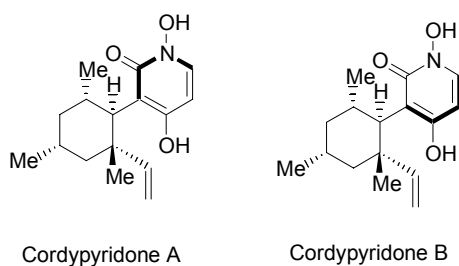


schéma 9

<sup>19</sup> Büchi, G.; Klaubert, D. H.; Shank, R. C.; Weinreb, S. M. Wogan, G. N. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1143.

<sup>20</sup> a) Bringmann, G.; Zagst, R.; Schäffer, M.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1190. b) Manfredi, K. P.; Blunt, J. W.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Pannell, L. P.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402.

<sup>21</sup> Lin, G.; Zhong, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1369.

<sup>22</sup> Isaka, M.; Tanticharoen, M.; Kongsaree, P.; Thebtaranonth, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4803.

Les configurations absolues des biaryles chiraux ont été définies par Mislow dès 1958 (schéma 10).<sup>23</sup> Pour déterminer la configuration absolue de la molécule observée, on se place dans l'axe de la liaison aryle-aryle. Le premier noyau aromatique observé est dans un plan horizontal et le second, le plus éloigné, dans un plan orthogonal au premier. Les motifs biaryles tétra-*ortho*-substitués peuvent alors être représentés en utilisant une projection de Newman.

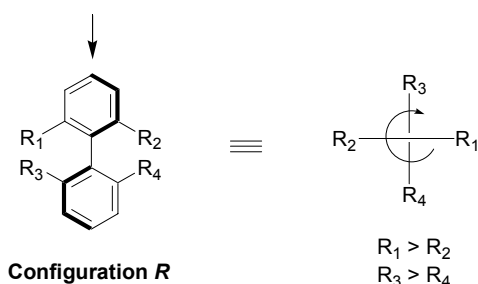


schéma 10

Les substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont classés selon les règles séquentielles proposées par Cahn, Ingold et Prelog qui établissent un ordre de priorité conventionnel des atomes ou des groupes d'atomes.<sup>24</sup> On lit les substituants du premier noyau aromatique dans l'ordre de priorité puis ceux du second noyau. Le sens de rotation observé permet alors de définir au moyen des stéréodescripteurs *R* et *S* la configuration absolue de la molécule. Ainsi, pour l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-dibenzoïque, nous obtenons :

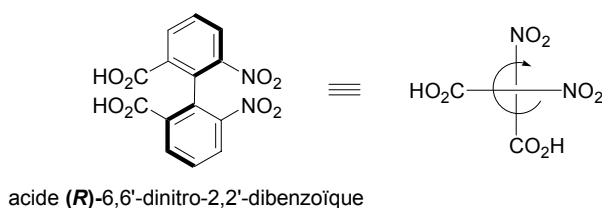


schéma 11

## II. Les diphosphines atropoisomères à motif binaphtyle

Le (*S*)-(-)-NAPHOS est la première diphosphine chirale par atropoisomérisation à avoir été synthétisée à la fin des années 70.<sup>25</sup> Sa synthèse, réalisée par l'équipe de Kumada, met en jeu une réaction d'Arbuzov entre le (*S*)-2,2'-bis(bromométhyl)-1,1'-binaphtyle optiquement pur<sup>26</sup> et le diphenylphosphinite de méthyle. La phosphine est stable à l'air à l'état solide, elle s'oxyde cependant facilement en solution.

<sup>23</sup> Mislow, K. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 683.

<sup>24</sup> Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 385.

<sup>25</sup> Tamao, K.; Yamamoto, H.; Matsumoto, H.; Miyake, N.; Hayashi, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1389.

<sup>26</sup> Hall, D. M.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242.

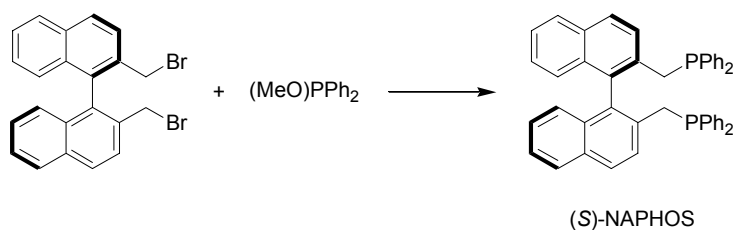


schéma 12

Les propriétés catalytiques de ce ligand chiral ont été évaluées dans des réactions de catalyse asymétriques telles que l'hydrogénation d'oléfines et le couplage croisé entre un halogénure aromatique et le Grignard correspondant. Les résultats obtenus en terme d'énantiosélectivité étant modestes, l'étude n'a pas été poursuivie mais par la suite d'autres groupes se sont intéressés au développement de nouveaux systèmes biaryles en s'inspirant de cette structure. Ainsi, en 1977, l'équipe de Grubbs a publié la synthèse d'un équivalent phosphinite du NAPHOS, qui est obtenu par action de la (diéthylamino)diphényl-phosphine sur le (*S*)-BINOL (e.e. = 90%) à température ambiante.<sup>27</sup> Des tests d'hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides catalysée par des complexes du rhodium ont montré une activité catalytique faible mais des excès énantiomériques relativement bons, de l'ordre de 75%. Cette nouvelle diphosphine chirale est non racémisable jusqu'à une température de 250°C et elle est peu oxydable à l'air à l'état solide et en solution, à la différence du NAPHOS.

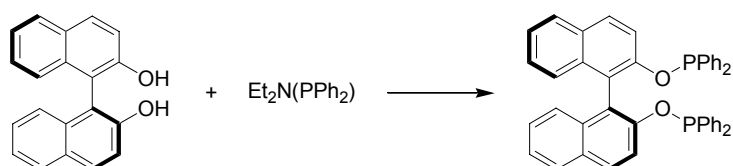


schéma 13

L'événement clé dans le domaine des diphosphines atropoisomères a été la synthèse de dérivés où les groupes phosphorés sont liés directement au motif binaphtyle. Ces motifs possèdent une plus grande rigidité conformationnelle comparée au NAPHOS, ce qui explique leur efficacité. L'exemple le plus célèbre est le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle plus connue sous le nom de BINAP. La synthèse de cette triarylphosphine de symétrie  $C_2$  a été publiée par Noyori et Takaya en 1980.<sup>28</sup> Les auteurs ont été les véritables pionniers dans la synthèse et les applications catalytiques des diphosphines atropoisomères. Depuis, un nombre considérable de ligands portant des groupement phosphorés sur le squelette biaryle a été développé.

La première synthèse du BINAP utilise comme produit de départ le BINOL racémique. Celui-ci est transformé en 2,2'-dibromo-1,1'-binaphtyle à 320°C en présence de brome et de triphénylphosphine. Le dérivé dibromé est obtenu avec un rendement de 45% et converti en diphosphine par action du *t*-BuLi et de la chlorodiphénylphosphine. Une cristallisation fractionnée d'un complexe de palladium contenant la diphosphine et l' $\alpha$ -méthylbenzylamine optiquement pure permet de séparer les deux énantiomères avec de bons rendements.

<sup>27</sup> Grubbs, R.; de Vries, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1879.

<sup>28</sup> Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

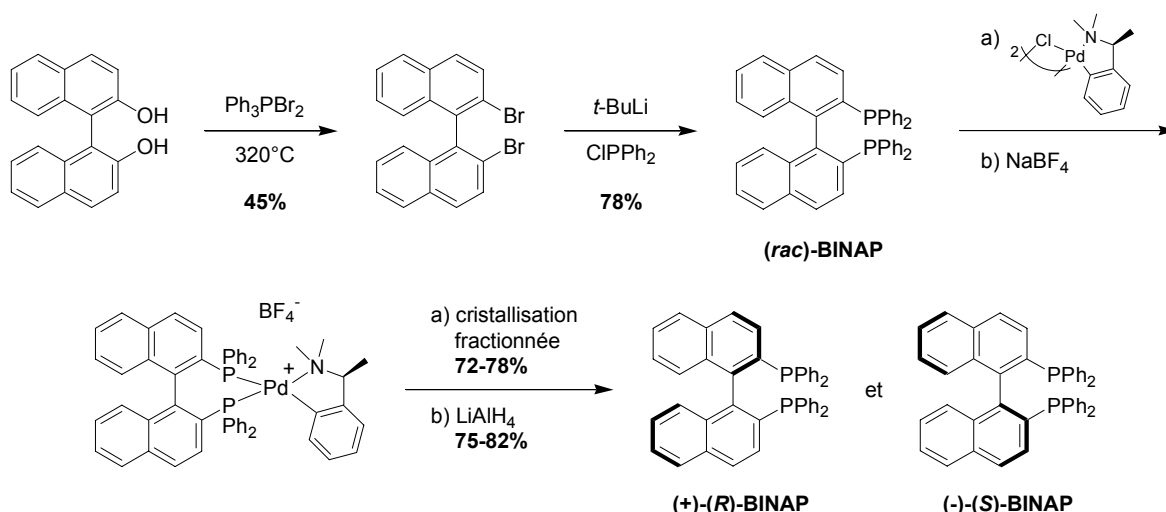


schéma 14

Plus récemment, les mêmes auteurs ont développés un autre voie de synthèse du BINAP qui est utilisée à l'échelle industrielle par la société Takasago. La modification concerne l'introduction des atomes de phosphore : le 2,2'-dibromo-1,1'-binaphtyle est transformé en son magnésien, par action du magnésium métal dans le THF, qui réagit ensuite avec l'oxyde de chlorodiphénylphosphine pour donner le dioxyde du BINAP avec un rendement de 75%. Une étape de dédoublement en présence de l'acide (2*S*,3*R*)-(-)-2,3-*O*-dibenzoyl-*L*-tartrique suivie d'une réduction de l'oxyde de phosphine par le trichlorosilane permet d'isoler à la fois le (*R*)- et le (*S*)-BINAP avec d'excellents rendements.<sup>29</sup>

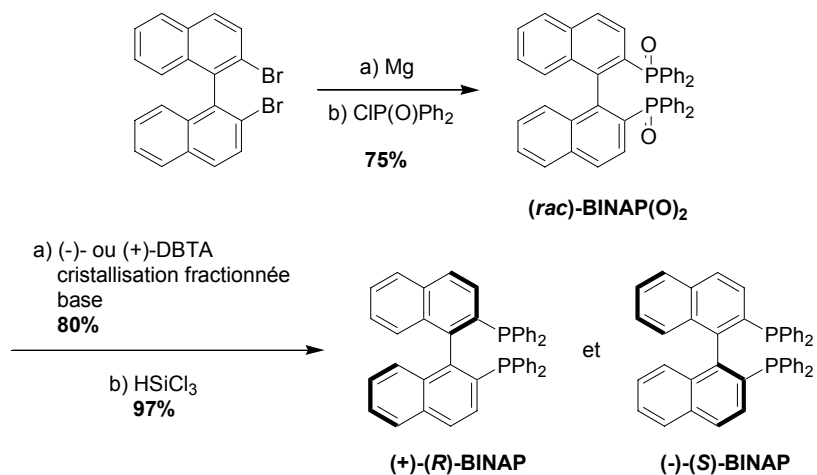


schéma 15

Le BINAP, ainsi synthétisé, a été utilisé tout d'abord en hydrogénation asymétrique de déhydroaminoacides catalysée par des complexes du rhodium (schéma 16).<sup>28</sup>

<sup>29</sup> a) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629. b) Takaya, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *Org. Synth.* Vol. 67, **1988**, 20.

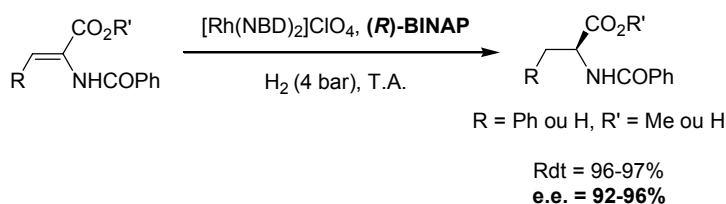


schéma 16

Par la suite, le ligand BINAP a trouvé des domaines d'application très variés en catalyse asymétrique. Comme exemple d'application, on peut notamment citer l'hydrogénation asymétrique de cétones  $\beta$ -fonctionnalisées telles que les  $\beta$ -cétoesters catalysée par le ruthénium. Les excellentes propriétés ont suscité de nombreuses études et notamment de la part de la société Takasago dans le domaine des ligands atropoisomères.

De nombreux analogues du BINAP ont été synthétisés en modifiant les groupements aryles présents sur les atomes de phosphore (schéma 17).<sup>29a,30</sup>

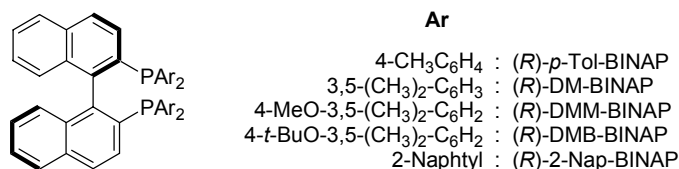


schéma 17

Les variations de structure permettent de moduler et d'optimiser les propriétés catalytiques des ces ligands. Une étude comparative entre le BINAP et le DM-BINAP a montré que ce dernier offrait de meilleures sélectivités dans l'hydrogénation asymétrique par dédoublement cinétique dynamique du ( $\pm$ )-2-benzamidométhyl-3-oxobutanoate de méthyle. Le  $\beta$ -hydroxyester  $\alpha$ -substitué de configuration *syn* est ainsi obtenu avec des e.d. respectifs de 91% (e.e. = 98%) et 84% (e.e. = 97%). Cette procédure a été appliquée au niveau industriel, sur une échelle de 100 tonnes par an, pour la synthèse de cette acétoxyazétidinone chirale, intermédiaire clé dans la synthèse de carbapénèmes.<sup>30</sup>

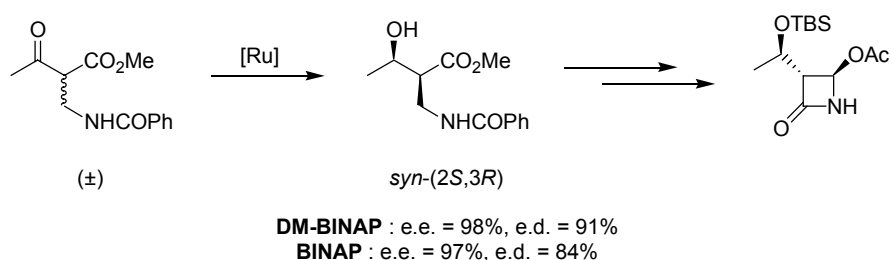


schéma 18

Suite aux travaux de Noyori, de nombreuses autres équipes ont utilisé des motifs binaphtyles pour créer de nouveaux ligands à la fois originaux et efficaces. Plusieurs exemples peuvent être cités. Tout d'abord, l'équipe de Mohr a synthétisé une diphosphine à squelette stéroïde

<sup>30</sup> Kumobayashi, H.; Miura, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Zhang, X. *Synlett* **2001**, 1055.

qui possède la même activité catalytique que le BINAP en hydrogénation asymétrique.<sup>31</sup> Keay a développé la synthèse du 7,7'-diméthoxy-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle afin d'étudier l'influence de groupements électrodonneurs sur la basicité des atomes de phosphore<sup>32</sup> (schéma 19). Ce ligand a été évalué dans des réactions de Heck inter- et intramoléculaires et les sélectivités observées sont comparables à celles obtenues avec le ligand BINAP.

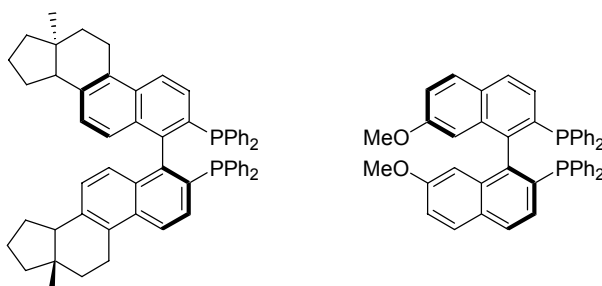


schéma 19

Des analogues de BINAP rendus hydrosolubles ou recyclables par des fonctionnalisations appropriées ont également été synthétisés.<sup>33</sup> Il est ainsi possible d'insérer le motif BINAP au sein d'une structure polymérique ou dendrimérique. En 1996, Jacobs décrit l'hétérogénéisation d'un complexe Ru-BINAP par encapsulation du ligand dans une membrane polydiméthylsiloxane, créant ainsi un catalyseur efficace et recyclable.<sup>34</sup> Un tel complexe de ruthénium a été testé en hydrogénation asymétrique de l'acétoacétate de méthyle et le meilleur résultat obtenu est un e.e. de 92% à 40°C pour un TOF de 41,6 h<sup>-1</sup>. En 1998, Bayston incorpore le squelette du BINAP dans un polymère insoluble, créant ainsi un catalyseur hétérogène parfaitement recyclable.<sup>35</sup> Ce nouveau ligand supporté sur des billes de polystyrène, et associé au ruthénium, est capable de réduire sélectivement des β-cétoesters et des acides acryliques avec de très bonnes conversions et d'excellents excès énantiomériques. Noyori a utilisé cette même méthodologie pour former un complexe ruthénium/diamine/BINAP à structure polymérique.<sup>36</sup> Ce catalyseur a été testé dans l'hydrogénation de cétones simples et offre de bonnes énantiosélectivités et une excellente activité catalytique. L'équipe de Chan a développé au même moment plusieurs ligands où la diphosphine est insérée dans une structure de type polyester.<sup>37</sup> Ainsi, la copolymérisation du 5,5'-diaminoBINAP, du 2,4-pentane-2,4-diol chiral et du chlorure de téréphtaloyle donne accès à un analogue du BINAP à structure polymérique. Les complexes de ruthénium correspondants se sont révélés particulièrement efficaces dans l'hydrogénation asymétrique de l'acide 2-(6'-méthoxy-2'-naphtyl)acrylique.

<sup>31</sup> a) Enev, V.; Ewers, C. L. J.; Harre, M.; Nickisch, K.; Mohr, J. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7092. b) Enev, V.; Harre, M.; Nickisch, K.; Schneider, M.; Mohr, J. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1767.

<sup>32</sup> Che, D.; Andersen, N. G.; Lau, S. Y. W.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1919.

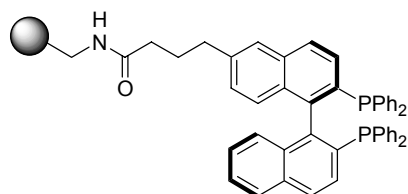
<sup>33</sup> Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3885.

<sup>34</sup> Vankelecom, I. F. J.; Tas, D.; Parton, R. F.; Van de Vayer, V.; Jacobs, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1346.

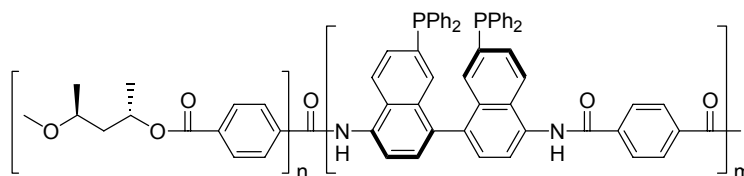
<sup>35</sup> Bayston, D. J.; Fraser, J. L.; Baxter, A. D.; Polywka, M. E. C.; Moses, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3137.

<sup>36</sup> Ohkuma, T.; Takeno, H.; Honda, Y.; Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 369.

<sup>37</sup> Fan, Q.-H.; Ren, C.-Y.; Yeung, C.-H.; Hu, W.-H.; Xi, F.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7407.



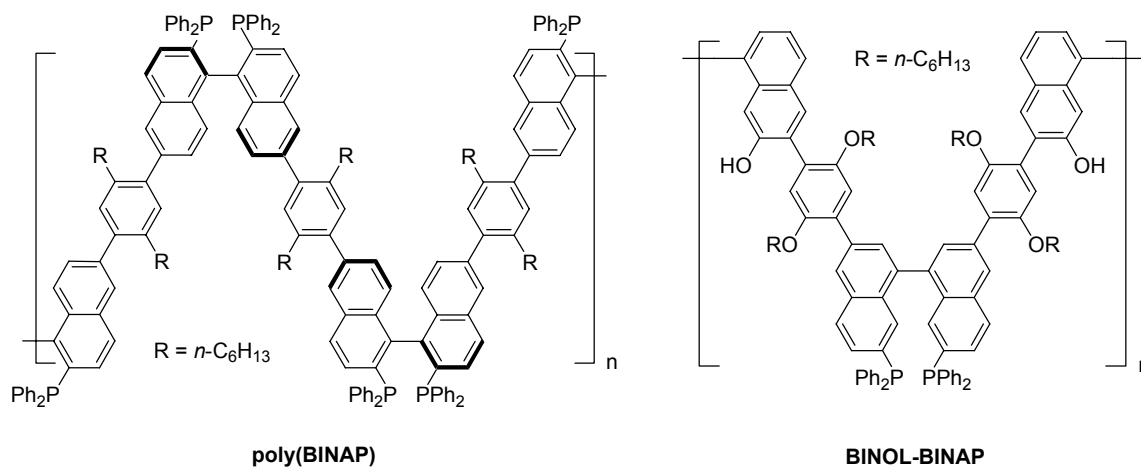
BINAP supporté sur polystyrène



BINAP intégré dans une structure polymérique

schéma 20

Pu a également décrit la synthèse de polymères du BINAP, poly(BINAP) et BINOL-BINAP, où les motifs diphosphine sont reliés par des groupes aromatiques situés en position 6,6'.<sup>38</sup> Le polymère est obtenu par une suite de réactions de couplage de Suzuki entre le BINAP bromé en position 6,6' et un acide phénylboronique *para*-bromé.



poly(BINAP)

BINOL-BINAP

schéma 21

Une autre approche visant au recyclage du ligand consiste à fonctionnaliser le BINAP par des groupements perfluorés ou hydrosolubles. Récemment, deux équipes ont synthétisé des BINAP portant des chaînes perfluorées en position 6 et 6'.<sup>39</sup> L'équipe de Davis a quant à elle développée un analogue sulfoné hydrosoluble du BINAP et a montré que ses complexes du ruthénium avaient un comportement catalytique comparable au BINAP dans l'hydrogénation de l'acide 2-acétamidoacrylique.<sup>40</sup>

<sup>38</sup> Hu, H.-B.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1681.

<sup>39</sup> a) Birdsall, D. J.; Hope, E. G.; Stuart, A. M.; Chen, W.; Hu, Y.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8551. b) Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Zhang, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3053.

<sup>40</sup> a) Wan, K. T.; Davis, M. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1262. b) Wan, K. T.; Davis, M. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2461. c) Wan, K. T.; Davis, M. E. *J. Catalysis* **1994**, *148*, 1.



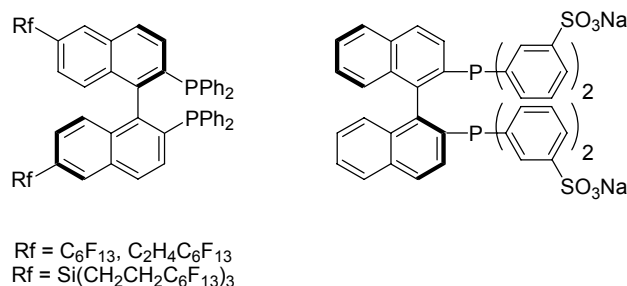


schéma 22

En associant le BINAP avec la guanidine ou des groupement PEG, notre laboratoire a développé deux ligands hydrosolubles et supportés à partir du *Diam*-BINAP<sup>41,42a</sup> (*Digm*-BINAP et *PEG-Am*-BINAP).<sup>42</sup> Ces diphosphines ont été utilisées en hydrogénation asymétrique de l'acétoacétate de méthyle et ont permis de recycler le catalyseur sur cinq cycles en maintenant les excès énantiomériques à un niveau supérieur à 90%.

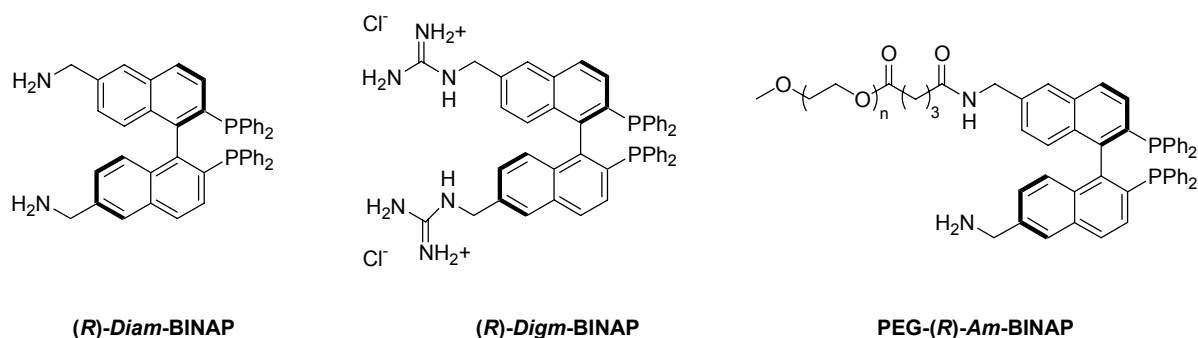


schéma 23

En 2000, l'équipe de Chan a synthétisé toute une famille d'analogues du BINAP à structure dendrimérique.<sup>43</sup> Le ligand atropoisomère est alors substitué en positions 5 et 5' par des groupements amides sur lesquels se greffent les dendrons

<sup>41</sup> a) Ter Halle, R.; Colasson, B.; Schulz, E.; Spagnol, M.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 643. b) Lamouille, T.; Saluzzo, C.; Ter Halle, R.; Le Guyader, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 663. c) Lemaire, M.; Ter Halle, R.; Samson, E.; Colasson, B.; Spagnol, M. *Fr. Pat. Appl.* 02510, Rhodia (**1999**).

<sup>42</sup> a) Guerreiro, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3423. b) Guerreiro, P.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. *Fr. Pat. Appl.* 15217, Synkem (**1999**).

<sup>43</sup> a) Fan, Q.-H.; Chen, Y.-M.; Chen, X.-M.; Jiang, D.-Z.; Xi, F.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2000**, *13*, 789. b) Deng, G.-J.; Fan, Q.-H.; Chen, X.-M.; Liu, D.-S.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, *15*, 1570.

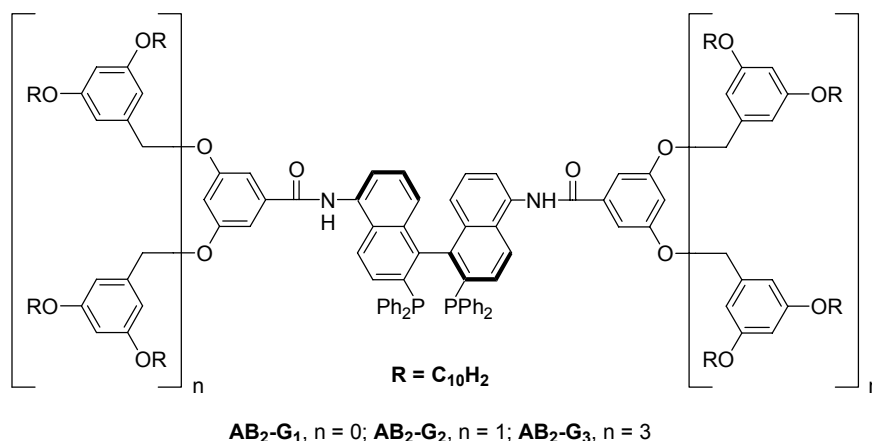


schéma 24

Ce ligand dendrimérique a été testé en hydrogénation asymétrique de l'acide 2-[*p*-(2-méthylpropyl)phényl]acrylique. Les excès énantiomériques obtenus sont très bons, de l'ordre de 90% et meilleurs que ceux obtenus avec le BINAP. Ils restent constants après trois recyclages. Plus récemment, les mêmes auteurs ont montré l'efficacité d'un ligand dendrimérique analogue (R = benzyl) en hydrogénation asymétrique de cétones simples par l'emploi d'un catalyseur de ruthénium et d'une diamine chirale.<sup>44</sup>

Enfin, comme exemple d'une utilisation différente du motif binaphtyle, on peut citer le BINAPHANE<sup>45</sup> et le f-BINAPHANE,<sup>46</sup> ligands bidentes récemment synthétisés par Zhang et qui possèdent des activités catalytiques intéressantes dans l'hydrogénation d'énamides  $\alpha$ -arylés par des complexes de rhodium et d'imines acycliques par des complexes d'iridium, respectivement.<sup>47</sup>

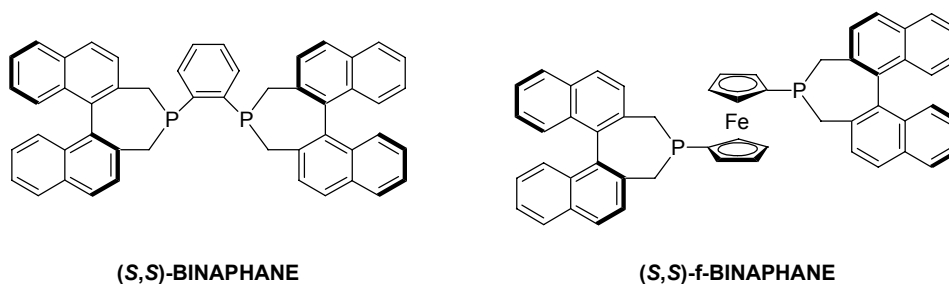


schéma 25

Des ligands phosphorés chiraux bidentes à motif binaphtyle, dans lesquels le groupement diphénylphosphine n'est pas porté par le squelette biaryle, ont également été développés. L'équipe de Zhang a synthétisé toute une série de ligands, les *o*-BINAPO, analogues du diphosphinite de Grubbs. L'introduction de groupements phényles en position 3 et 3' sur le squelette diphosphinite permet de limiter la liberté conformationnelle du ligand, en contrôlant

<sup>44</sup> Deng, G.-J.; Fan, Q.-H.; Chen, X.-M.; Liu, D.-S. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *193*, 21.

<sup>45</sup> Xiao, D.; Zhang, X. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1679.

<sup>46</sup> Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425.

<sup>47</sup> Chi, Y.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4849.

l'orientation des substituants aromatiques portés par l'atome de phosphore, et ceci a pour résultat de le rendre plus efficace en hydrogénation asymétrique.<sup>48</sup>

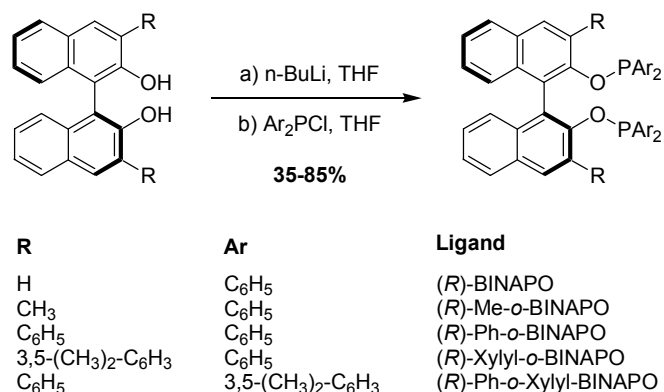


schéma 26

Aussi, les excès énantiomériques obtenus en hydrogénation asymétrique d' $\alpha$ -déhydroaminoacides et d'énamides, catalysée par des complexes du rhodium, sont supérieurs à 90% et meilleurs que ceux obtenus avec le BINAPO. De même, ces ligands *ortho*-substitués ont été utilisés dans l'hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétoesters et  $\beta$ -aryl- $\beta$ -(acylamino)acrylates, catalysée par des complexes du ruthénium, et ont montré une efficacité remarquable avec des excès énantiomériques supérieurs à 99%.<sup>49</sup>

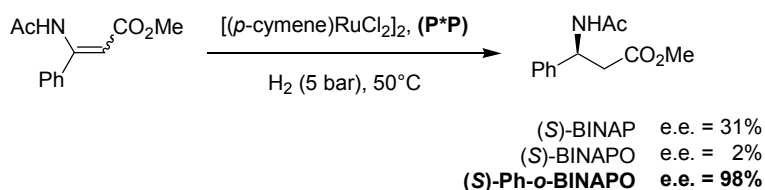


schéma 27

L'équipe de Chan a mis au point la synthèse de diamino-phosphines atropoisomères dérivées du BINAM. Les BDPAB ont été évaluées en hydrogénation d'énamides aromatiques.<sup>50</sup> Le remplacement des substituants phényles du phosphore par les 3,5-diméthylphényles permet une meilleure efficacité dans des réactions d'hydrogénation de  $\alpha$ -déhydroaminoesters.<sup>51</sup>

<sup>48</sup> Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2002**, 1124.

<sup>49</sup> Zhou, Y.-G.; Tang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952.

<sup>50</sup> a) Zhang, F.-Y.; Paï, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5808. b) Zhang, F.-Y.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2337.

<sup>51</sup> a) Guo, R.; Li, X.; Wu, J.; Kwok, W. H.; Chen, J.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6803. b) Guo, R.; Au-Yeung, T. T.-L.; Wu, J.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2519.

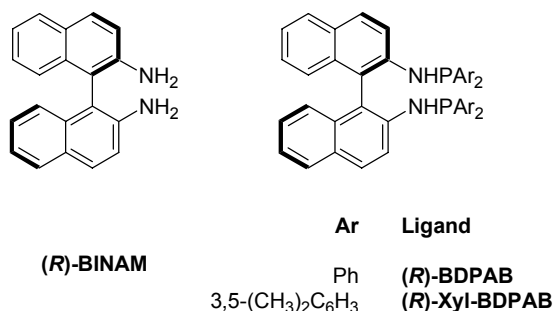


schéma 28

### III. Les diphosphines atropoisomères à motif biphenyle

Les diphosphines atropoisomères basées sur un motif biphenyle sont apparues dans la littérature après les premières applications du BINAP. Ces ligands offrent une plus grande variété de structures en raison d'une fonctionnalisation plus aisée du motif biphenyle.

La société Hoffmann-La Roche a synthétisé la première diphosphine atropoisomère de cette série en 1983.<sup>52</sup> Le BIPHEMP, ou 6,6'-diméthyl-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle s'est montré aussi efficace que le BINAP aussi bien dans des réactions d'isomérisation d'oléfines catalysées par le rhodium<sup>52</sup> qu'en hydrogénation de β-cétoesters.<sup>53</sup> Le BIPHEMP a ensuite été substitué par des groupements méthyle et diméthylamine en positions 4 et 4'.<sup>52</sup> Ces travaux ont donné naissance à une nouvelle famille de ligands tous basés sur un motif 2,2'-diphénylphosphino-1,1'-biphényle.

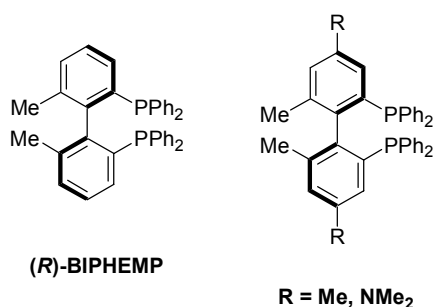


schéma 29

En 1991, la société Hoffmann-La Roche a développé une nouvelle diphosphine atropoisomère. En substituant les groupements méthyles du BIPHEMP par des groupements méthoxy, les auteurs obtiennent le MeO-BIPHEP, ou 6,6'-diméthoxy-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle.<sup>54</sup> Deux autres analogues possédant deux ou quatre groupements méthoxy supplémentaires ont également synthétisés.

<sup>52</sup> a) Hansen, H.-J.; Schmid, R. *Eur. Pat. Appl.* 104375, Hoffmann-La Roche, **1983**. b) Schmid, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schönholzer, P.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897.

<sup>53</sup> Heiser, B.; Broger, E. A.; Crameri, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51.

<sup>54</sup> Schmid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schönholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370.

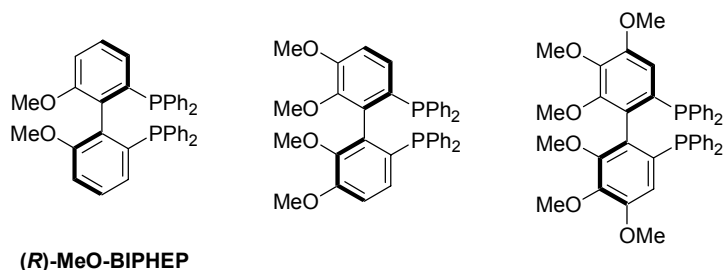


schéma 30

En 1996, les mêmes auteurs ont publié la synthèse d'une multitude d'analogues du MeO-BIPHEP obtenus en modifiant la nature des substituants sur l'atome de phosphore. Ils ont ainsi montré que les sélectivités observées lors des réactions d'hydrogénation étaient influencées très sensiblement par les propriétés stériques et électroniques de ces diphosphines.<sup>55</sup> Un exemple est donné dans le schéma 31.

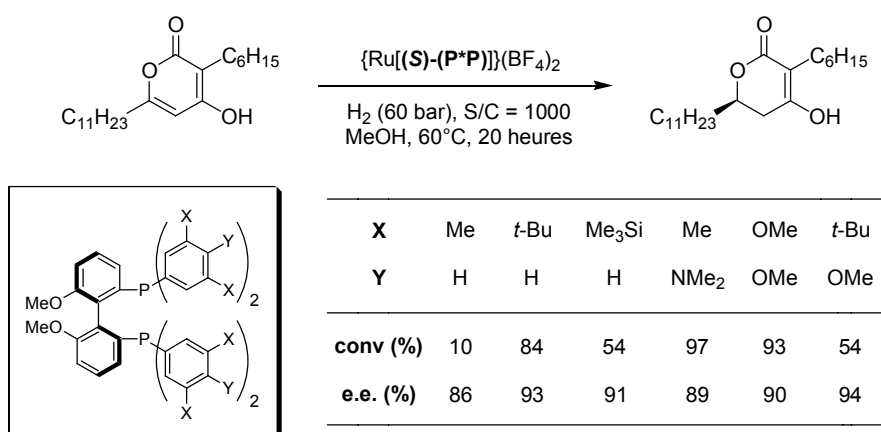
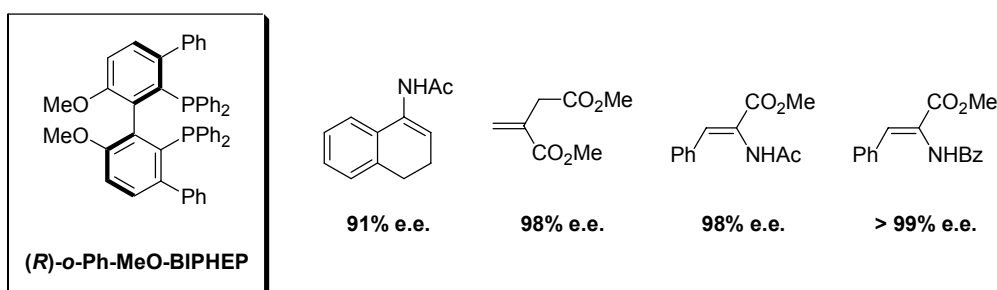


schéma 31

Tout récemment, l'équipe de Zhang a mis au point la synthèse d'analogues *ortho*-substitués du MeO-BIPHEP, des diphosphines particulièrement efficaces dans l'hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées catalysée par des complexes du rhodium (schéma 32).<sup>56,57</sup>



<sup>55</sup> Schmid, R.; Broger, E.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricher, J.; Lalonde, M.; Muller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131.

<sup>56</sup> Tang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1695.

<sup>57</sup> Wu, S.; He, M.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2177.

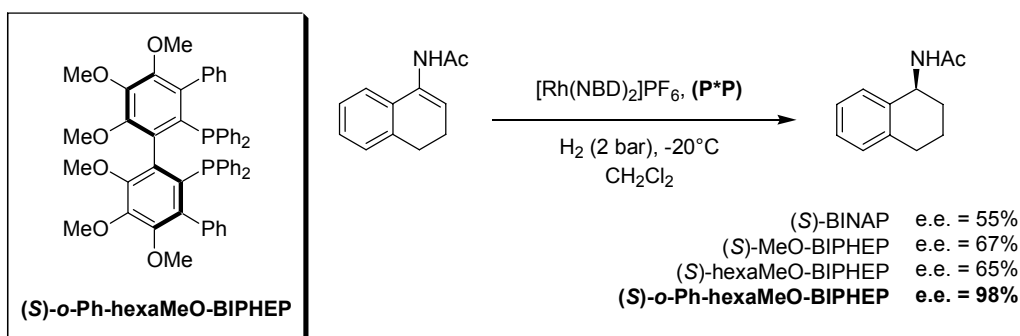


schéma 32

Jendralla a synthétisé un homologue fluoré du BIPHEMP, le 6,6'-difluorobiphényl-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle, pour lequel le groupement méthyle est remplacé par un atome de fluor (schéma 33).<sup>58</sup> Il est à noter que ce ligand est étonnamment configurationnellement stable, malgré des substituants fluoro peu encombrants.

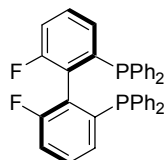
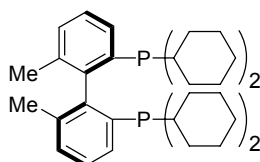


schéma 33

En 1989, l'équipe de Takaya décrit la synthèse du BICHEP, analogue du BIPHEMP où les atomes de phosphore portent des groupements cyclohexyle.<sup>59</sup> Ce ligand s'est révélé particulièrement efficace dans l'hydrogénation asymétrique de l'itaconate de diméthyle catalysée par les complexes du rhodium.



(R)-BICHEP

schéma 34

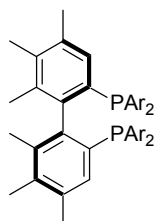
Burk, en collaboration avec les sociétés Solvias AG et Chirotech Technology, filiale du groupe Dow Chemical, a mis au point et évalué les propriétés catalytiques du ligand HexaPHEMP et de ses analogues.<sup>60</sup> Ceux-ci sont obtenus par couplage oxydant au

<sup>58</sup> Jendralla, H.; Li, C. H.; Paulus, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1297.

<sup>59</sup> Miyashita, A.; Karino, H.; Shimamura, J.; Chiba, T.; Nagano, K.; Nohira, H.; Takaya, H. *Chem. Lett.* **1989**, 1849.

<sup>60</sup> Henschke, J. P.; Burk, M. J.; Malan, C. G.; Herzberg, D.; Peterson, J. A.; Wildsmith, A. J.; Cobley, C. J.; Casey, G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 300.

V(O)(acac)<sub>2</sub> du 3,4,5-triméthylphénol commercial, ce qui permet d'obtenir le motif biphenyle avec de très bon rendements.<sup>61</sup>



(*R*)-HexaPHEMP (Ar = Ph)  
(*R*)-Xyl-HexaPHEMP (Ar = 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)

schéma 35

Divers β-déhydroaminoesters, imines et cétones aromatiques ont été hydrogénés par des complexes de ruthénium incorporant le HexaPHEMP.

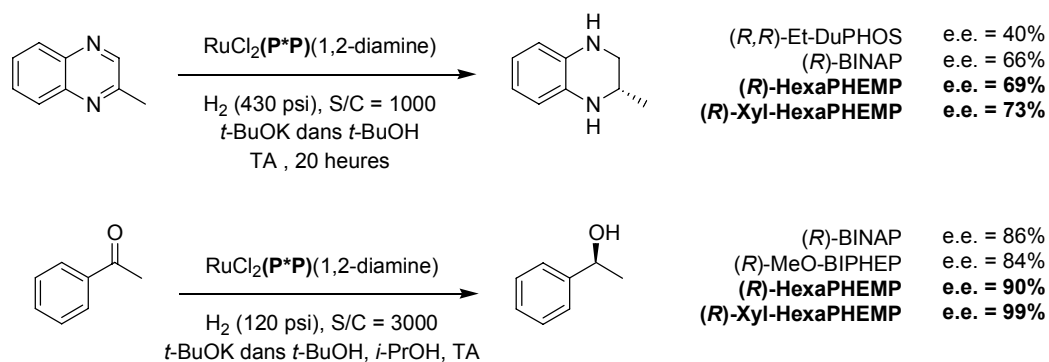


schéma 36

L'équipe d'Achiwa a développé les diphosphines BIMOP,<sup>62</sup> Cy-BIMOP<sup>63</sup> et BIFUP.<sup>64</sup>

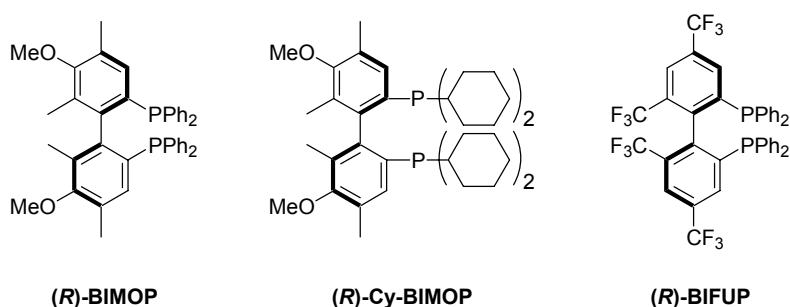


schéma 37

<sup>61</sup> Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **1999**, 1207.

<sup>62</sup> Yamamoto, N.; Murata, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1085.

<sup>63</sup> Murata, M.; Yamamoto, N.; Yoshikawa, K.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 2894.

<sup>64</sup> Murata, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Synlett* **1991**, 827.

Leur étude a montré que la présence de groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs sur le squelette biphenyle influencent à la fois l'énantiosélectivité et l'activité des catalyseurs.

L'équipe de Takaya a étudié les BINAP-H8,<sup>65</sup> diphosphines qui possèdent un motif 1,1'-bitétraline obtenu par hydrogénation du motif 1,1'-binaphtyle avec du ruthénium sur charbon. Le BINAP-H8 a été évalué, en comparaison du BINAP, dans des réactions d'hydrogénation asymétrique d'acides carboxyliques  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>66</sup> Il a montré une sélectivité meilleure que le BINAP sur une grande variété de substrats. Notamment, l'hydrogénation de l'acide 2-(4-isobutylphényl)propénoïque par le complexe  $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(S)\text{-BINAP-H8}]$  donne accès au (S)-ibuprofène, un anti-inflammatoire puissant, avec un excès énantiomérique de 97%.

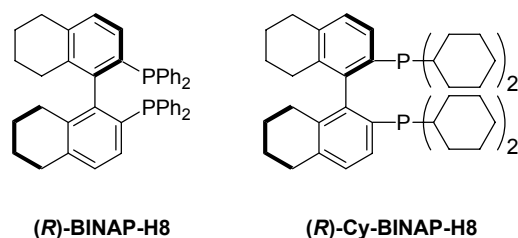


schéma 38

Suite aux propriétés catalytiques remarquables du MeO-BIPHEP, plusieurs groupes se sont intéressés à la synthèse de ligands possédant des groupements oxygénés sur le squelette biphenyle. On peut citer comme exemple, le SEGPHOS de Saïto,<sup>67</sup> développé par la société Takasago International Corporation, la série des Cn-TunaPhos<sup>68</sup> et les ligands de Chan possédant des centres stéréogènes sur leurs substituants oxygénés<sup>69</sup> (schéma 39).

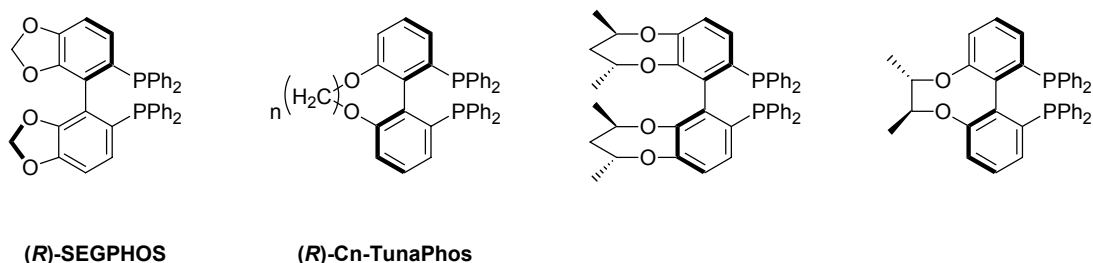


schéma 39

Les Cn-TunaPhos ont été utilisés dans des réactions d'hydrogénation de  $\beta$ -cétoesters,<sup>68</sup> d'oléfines cycliques tétrasubstituées<sup>70</sup> et d'acétates d'énol.<sup>71</sup> Ils ont également prouvé leur

<sup>65</sup> Zhang, X.; Mashima, K.; Koyano, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7283.

<sup>66</sup> Zhang, X.; Uemura, T.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *Synlett* **1994**, 7, 501.

<sup>67</sup> Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 264.

<sup>68</sup> Zhang, Z.; Qian, H.; Longmire, J.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6223.

<sup>69</sup> a) Qiu, L.; Qi, J.; Pai, C.-C.; Chan, S.; Zhou, Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4599. b) Qiu, L.; Wu, J.; Chan, S.; Au-Yeung, T. T.-L.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Pai, C.-C.; Zhou, Z.; Li, X.; Fan, Q. H.; Chan, A. S. C. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5815.

<sup>70</sup> Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9570.

<sup>71</sup> Wu, S.; Wang, W.; Tang, W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, 125, 4495.



efficacité dans des réactions de type Alder-ène intramoléculaires catalysées par des complexes du rhodium.<sup>72</sup> Le SEGPHOS a montré une efficacité impressionnante dans les réactions d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du ruthénium,<sup>67</sup> ainsi qu'en cyclisation ène-yne catalysée par des complexes du palladium.<sup>73</sup>

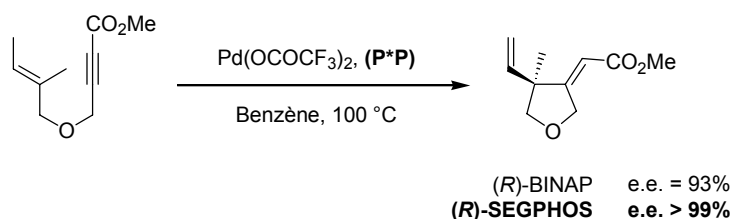


schéma 40

En 2003, notre laboratoire a publié la synthèse de deux nouvelles diphosphines atropoisomères bidentes, le SYNPHOS<sup>®74</sup> et le DIFLUORPHOS<sup>®,75</sup> analogue fluoré du SEGPHOS, et a montré leur rôle en catalyse énantiosélective. Ces diphosphines à motifs benzodioxane et difluorobenzodioxole, respectivement, possèdent des propriétés stériques complémentaires permettant ainsi d'obtenir de très bonnes énantiosélectivités dans l'hydrogénation d'une grande variété de substrats.

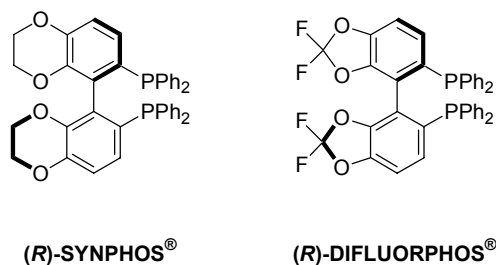


schéma 41

Les études concernant les propriétés stériques et électroniques de ces ligands, couplées à des tests d'hydrogénation asymétrique sur des substrats standards, ont montré que le SYNPHOS<sup>®</sup> a un comportement catalytique proche de celui du SEGPHOS, alors que le DIFLUORPHOS<sup>®</sup>, diphosphine électroniquement plus pauvre en raison de la présence des atomes de fluor, est bien plus performante que les ligands usuels vis à vis de substrats tels que des β-cétoesters et dicétones halogénés.<sup>76</sup>

<sup>72</sup> Lei, A.; He, M.; Wu, S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3457.

<sup>73</sup> a) Hatano, M.; Terada, M.; Mikami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 249. b) Hatano, M.; Yamanaka, M.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2552. c) Fairlamb, I. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048.

<sup>74</sup> a) Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Dellis, P. Fr. Pat. Appl. 0112499, Synkem (**2001**); PCT FR02/03146 (**2002**). b) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823. c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, *7*, 399.

Le même ligand a été décrit par Chan : Pai, C.-C.; Li, Y.; Zhou, Z.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2789.

<sup>75</sup> Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320.

<sup>76</sup> Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5799.

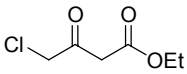
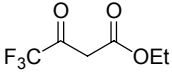
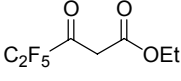
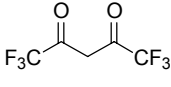
				
e.e. (%)	(S)-BINAP 82 (S)-MeO-BIPHEP <b>74</b> (S)-SYNPHOS <b>97</b>	90 23 <b>49</b> <b>70</b>	44 57 <b>63</b> <b>81</b>	91 87 <b>85</b> <b>98</b>

schéma 42

Enfin, en 2004, trois nouveaux ligands analogues du SEGPHOS ont été synthétisés et évalués en hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétoesters.<sup>77</sup>

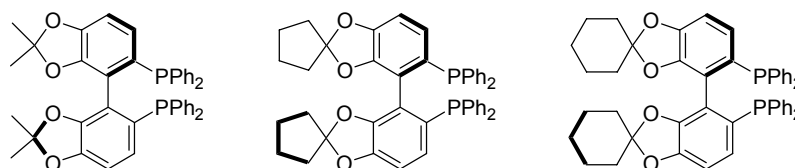


schéma 43

#### IV. Les diphosphines atropoisomères à motif bihétéroaromatique

La dernière grande famille de diphosphines atropoisomères comprend les ligands à squelette bihétéroaromatique. Plusieurs motifs hétérocycliques ont ainsi été utilisés afin de moduler astucieusement la densité électronique sur l'atome de phosphore, paramètre important au niveau des propriétés catalytiques des ligands. Que ce soit à partir des fragments hétérocycliques riches en électrons tels que pyrrole, furane, thiophène ou pyridine, ou pauvres en électrons comme le thiazole ou le triazole, il est possible d'obtenir toute une série de ligands variés. De plus, compte-tenu de la réactivité spécifique des systèmes hétéroaromatiques, il a été possible de développer des voies d'accès simples et relativement flexibles autres que celles utilisées dans la synthèse des autres diphosphines atropoisomères. Ainsi, par exemple, l'introduction des groupements phosphorés peut se faire facilement par des réactions régiosélectives de métallation.<sup>78</sup>

Les premières diphosphines atropoisomères à motif hétéroaromatique sont basées sur un motif hétérocyclique dibenzofurane (BIBFUP),<sup>79</sup> furane, thiophène, carbazole ou pyrrole.<sup>80</sup> L'équipe de Hiemstra a également synthétisé les ligands BIFAP<sup>81</sup> et BICAP.<sup>82</sup> Leur évaluation en hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétoesters et de  $\alpha$ -déhydroaminoacides a

<sup>77</sup> Sun, Y.; Wan, X.; Guo, M.; Wang, D.; Dong, X.; Pan, Y.; Zhang, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2185.

<sup>78</sup> a) Gronowitz, S. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, **1991**; Vol. 44, part V, 4163. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.

<sup>79</sup> Laue, C.; Schroder, G.; Grosser, R. *Eur. Pat. Appl.* 0643065, Bayer AG (**1995**).

<sup>80</sup> a) Broger, E.; Foricher, J.; Heiser, B.; Schmid, R. *Eur. Pat. Appl.* 92905551, Hoffmann-La Roche (**1992**). b) Foricher, J.; Schmid, R. *Eur. Pat. Appl.* 93902020, Hoffmann-La Roche (**1993**). c) Foricher, J.; Schmid, R. *Eur. Pat. Appl.* 93902021, Hoffmann-La Roche (**1993**).

<sup>81</sup> Gelpke, A. E.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Hiemstra, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2472.

<sup>82</sup> Botman, P. N. M.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; Peschar, R.; Verhoeven, J. W.; van Marseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 743.

donné des résultats comparables avec ceux déjà obtenus avec le BINAP. Un analogue sulfoné du ligand BIFAP a également été synthétisé pour des applications en milieu aqueux ou organo-aqueux (schéma 44).

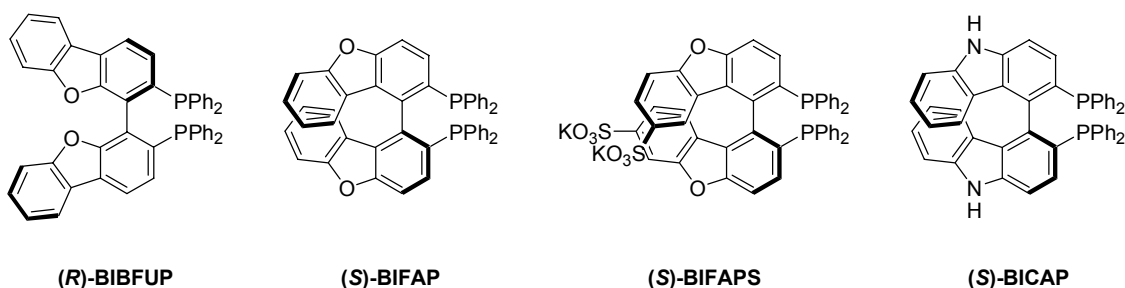


schéma 44

Sannicolò fut le premier à développer des systèmes atropoisomères caractérisés par une liaison directe entre deux noyaux hétéroaromatiques à cinq chaînons.<sup>83</sup> Les deux premiers exemples de cette série de ligands sont le BITIANP, ou 2,2'-bis(diphénylphosphino)-3,3'-bis(benzo[*b*]thiophène) et le tetraMe-BITIANP, ou 2,2'-bis(diphénylphosphino)-4,4',6,6'-tetraméthyl-3,3'-bis(benzo[*b*]thiophène).<sup>84</sup>

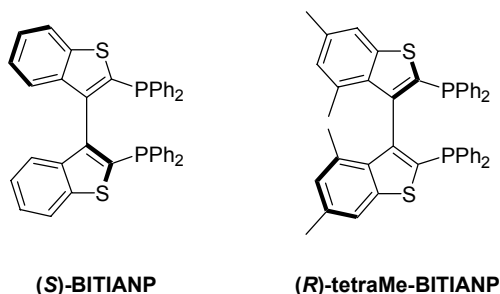


schéma 45

Suite aux excellents résultats obtenus avec ces ligands en hydrogénation asymétriques de liaisons C=O et C=C, les mêmes auteurs se sont intéressés à d'autres systèmes bihétéroaromatiques analogues en série thiophène,<sup>85</sup> furane<sup>84b</sup>, imidazole<sup>86</sup> et indole.<sup>86,87</sup>

<sup>83</sup> Antognazza, P.; Benincori, T.; Brenna, E.; Cesarotti, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L. *It. Pat. Appl.* MI94 A 001 438, Università degli Studi di Milano to Italfarmaco Sud (1994); *Int. Pat. Appl.* PCT/EP95/02647.

<sup>84</sup> a) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 685. b) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244.

<sup>85</sup> Benincori, T.; Cesarotti, E.; Piccolo, O.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043.

<sup>86</sup> Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T.; Zotti, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 445.

<sup>87</sup> Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340.

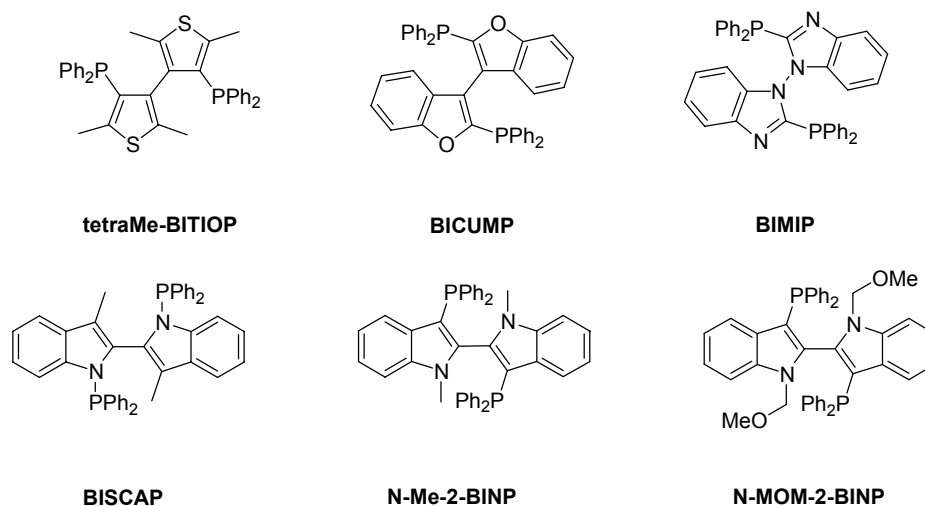


schéma 46

Tous ces ligands ont été évalués en catalyse asymétrique dans des réactions d'hydrogénation,<sup>84-86</sup> de Heck<sup>88</sup> et de cycloaddition de Diels-Alder.<sup>89</sup> Pour chaque type de réaction, une étude comparative a été menée entre les diphosphines atropoisomères bihétéroaromatiques et le BINAP. La modulation des motifs hétéroaromatiques permet de choisir le ligand adapté pour chaque réaction et pour chaque substrat.

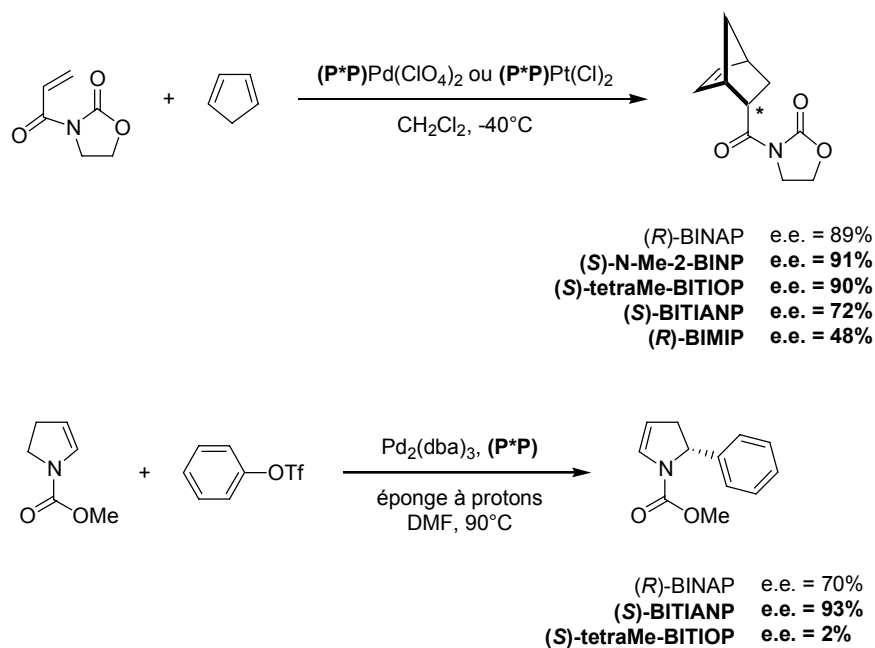


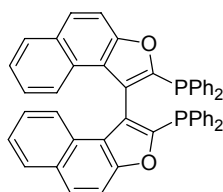
schéma 47

En 2000, l'équipe de Keay a synthétisé une nouvelle diphosphine possédant un motif binaphtofurane : le BINAPFu, ou 2,2'-bis(diphénylphosphino)-3,3'-binaphto[2,1-*b*]furane.<sup>90</sup>

<sup>88</sup> Tietze, L. F.; Thede, K. *Synlett* **2000**, 1470.

<sup>89</sup> Celentano, G.; Benincori, T.; Radaelli, S.; Sada, M.; Sannicolò, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643, 424.

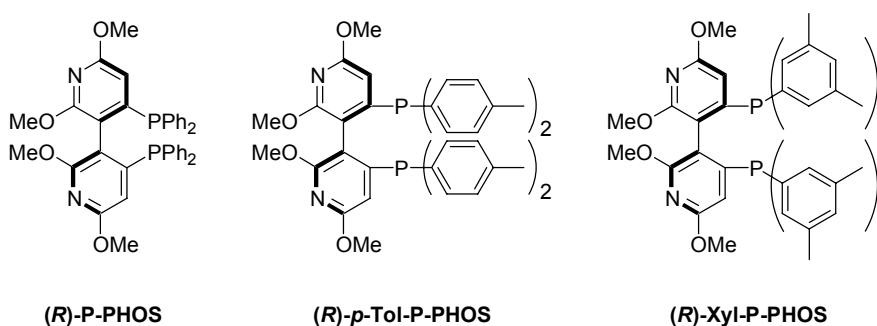
<sup>90</sup> Andersen, N. G.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2817.



BINAPFu

schéma 48

Enfin, Chan a récemment développé une nouvelle famille de diphosphines atropoisomères basées sur un motif bipyridine, dont le P-PHOS est le premier exemple.<sup>91</sup> De nombreuses publications ont montré que les complexes du ruthénium formés avec ces ligands bihétéroaromatiques étaient hautement efficaces en hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétoesters,<sup>92</sup> de  $\alpha$ - et  $\beta$ -déhydroaminoacides<sup>93</sup> et de cétones aromatiques.<sup>94</sup>



(R)-P-PHOS

(R)-p-Tol-P-PHOS

(R)-Xyl-P-PHOS

schéma 49

## V. Les diphosphines atropoisomères dissymétriques

La grande majorité des diphosphines chirales par atropoisomérisation possède un axe de symétrie  $C_2$ ,<sup>95</sup> ce qui permet de limiter le nombre d'intermédiaires ou états de transition diastéréomériques dans les cycles catalytiques où elles interviennent.<sup>96</sup> Ceci a pour effet supposé d'améliorer l'énantiosélectivité. Cependant, pour un ligand de type diphosphine atropoisomère, la symétrie  $C_2$  n'est pas forcément indispensable pour atteindre des énantiosélectivités élevées dans des réactions telles que, par exemple, l'hydrogénation asymétrique.

<sup>91</sup> Pai, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Chen, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *112*, 11513.

<sup>92</sup> a) Wu, J.; Chen, H.; Zhou, Z.-Y.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Synlett* **2001**, *SI*, 1050. b) Wu, J.; Chen, H.; Kwok, W. H.; Lam, K.-H.; Zhou, Z.-Y.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1539.

<sup>93</sup> a) Wu, J.; Chen, H.; Kwok, W. H.; Guo, R. W.; Zhou, Z.-Y.; Au-Yeung, T. T.-L.; Yeung, C. H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 987. b) Wu, J.; Chen, H.; Guo, R. W.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2490.

<sup>94</sup> Wu, J.; Chen, H.; Kwok, W.; Guo, R. W.; Zhou, Z.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7908.

<sup>95</sup> Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503.

<sup>96</sup> Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

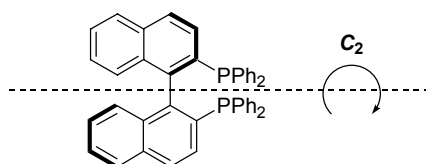


schéma 50

Ceci a été montré dans un certain nombre d'exemples de la littérature. La plupart des ligands phosphorés atropoisomères dépourvus de symétrie  $C_2$  possède un squelette biaryle symétrique. La perte de symétrie est effectuée en diversifiant les groupements portés par les atomes de phosphore. L'équipe d'Achiwa fut la première à étudier l'influence de la désymétrisation des ligands de type diphosphine.<sup>97</sup> En 1992, un analogue du BIMOP portant un motif dicyclohexylphosphine, le MOC-BIMOP, est synthétisé et testé dans l'hydrogénation asymétrique du chlorhydrate de l'aminocétophénone catalysée par le rhodium.<sup>98</sup>

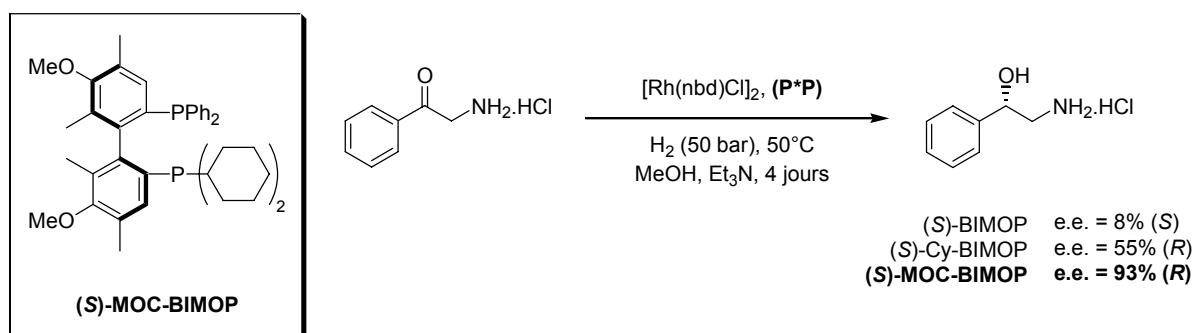


schéma 51

Le MOC-BIMOP induit une meilleure énantiosélectivité que les ligands symétriques correspondants. De plus, le produit final majoritaire possède une configuration opposée à celle obtenue avec le BIMOP. Achiwa propose alors un mécanisme pour expliquer cette inversion de sélectivité. Dans le cas du BIMOP, l'énantiomère majoritaire est issu de l'intermédiaire diastéréomérique  $[Rh(P^*P)substrat]^+$  le moins stable qui est plus réactif vis à vis de l'hydrogène moléculaire. Dans le cas du MOC-BIMOP, l'énantiomère majoritaire est issu de l'intermédiaire le plus stable.

<sup>97</sup> Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett* **2001**, 169.

<sup>98</sup> Yoshikawa, K.; Yamamoto, N.; Murata, M.; Awano, K.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 13.

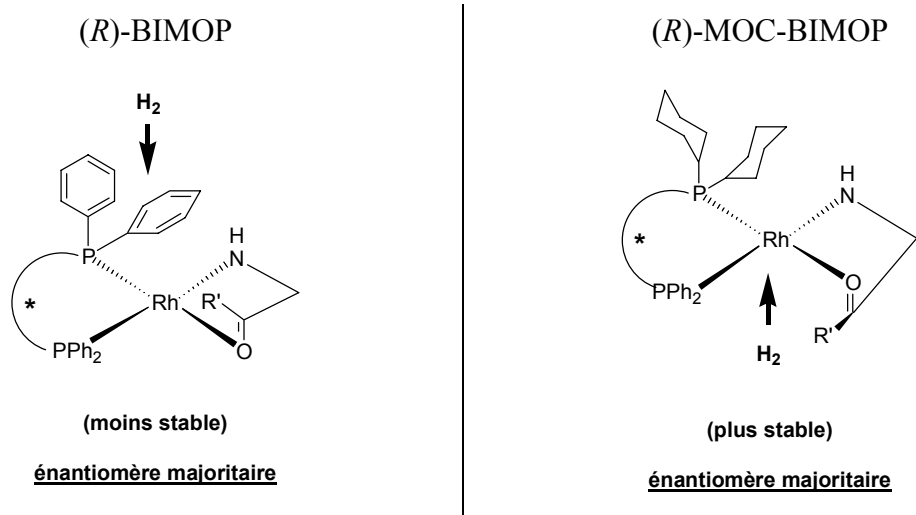


schéma 52

En 1996, Schmid a synthétisé plusieurs analogues dissymétriques du BIPHEMP afin d'étudier la différenciation des propriétés électronique et stérique de chaque atome de phosphore.<sup>55</sup> Cette étude montre que la présence de deux atomes de phosphore non-équivalents peut induire de meilleures sélectivités dans des réactions d'hydrogénation asymétrique. Ceci a été constaté lors de la synthèse énantiosélective de la Méfloquine (Lariam<sup>®</sup>), médicament utilisé contre la malaria. L'avant-dernière étape fait intervenir une hydrogénation asymétrique d'une  $\alpha$ -pyridylcétone catalysée par un complexe du rhodium. Les meilleurs résultats sont obtenus avec une diphosphine dissymétrique portant des groupements cyclohexyles et phényles respectivement sur les deux atomes de phosphore.

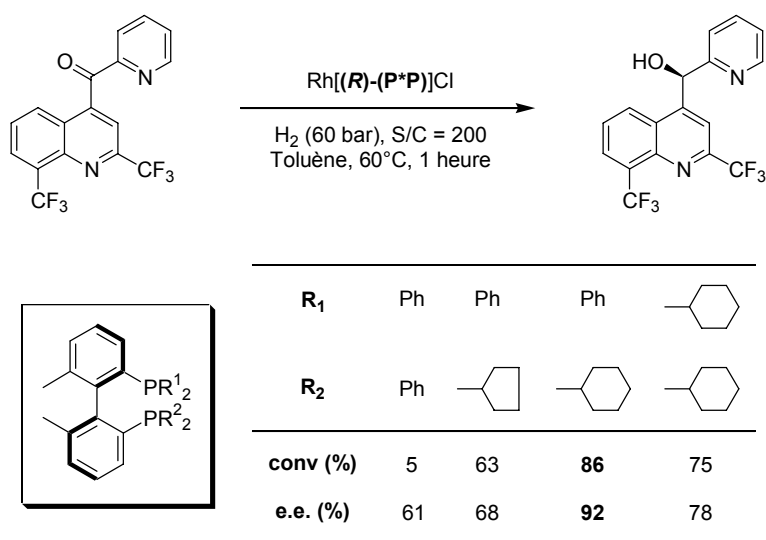


schéma 53

En 2000, l'équipe de Gladiali a préparé des analogues du BINAP en différenciant les deux atomes de phosphore par l'introduction de groupements aryles différents.<sup>99</sup> Ces ligands

<sup>99</sup> Gladiali, S.; Dore, A.; Fabbri, D.; Medici, S.; Pirri, G.; Pulacchini, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 16, 2861.

appelés BINAPP' ont été synthétisés à partir du BINOL optiquement pur par des réactions de phosphorylation et phosphinylation successivement au palladium et au nickel (schéma 54).

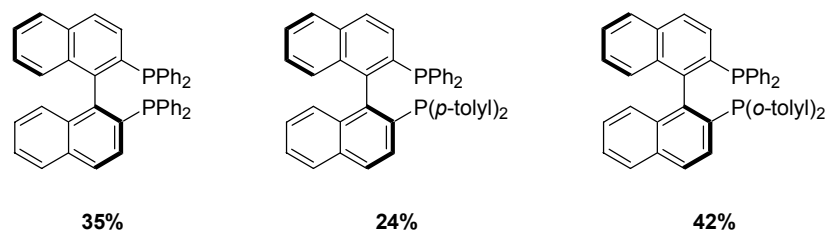


schéma 54

Ces ligands ont été évalués dans des réactions d'hydrogénation asymétrique de l'acide acétamidoacrylique et d'alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diphénylpropén-2-yle. Dans les deux cas, l'emploi d'une diphosphine atropoisomère dissymétrique apporte un gain de sélectivité.

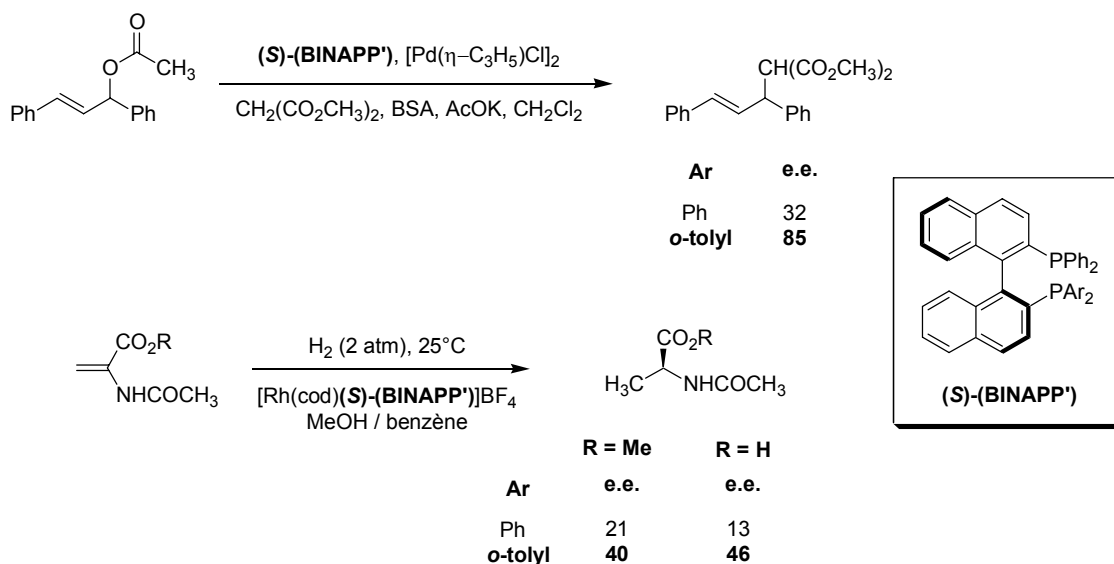


schéma 55

En 1991, Achiwa présente la synthèse d'un nouveau ligand dépourvu de symétrie  $C_2$  et son utilisation en hydrogénation asymétrique de  $\beta$ -cétoesters. Le FUPMOP, ou 4',6'-bis(trifluorométhyl)-3-méthoxy-2,4-diméthyl-6,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle, est une combinaison des fragments aromatiques du BIMOP<sup>62</sup> et du BIFUP<sup>64</sup> et possède sur les noyaux aromatiques des groupements électro-donneurs (Me et MeO) ou électro-attracteurs ( $CF_3$ ) respectivement. Les résultats de catalyse obtenus par Achiwa suggèrent que les effets stériques du squelette atropoisomère sont responsables de l'énantiosélection et que les propriétés électroniques des groupements biphényle jouent un rôle majeur sur l'activité du catalyseur (schéma 56).



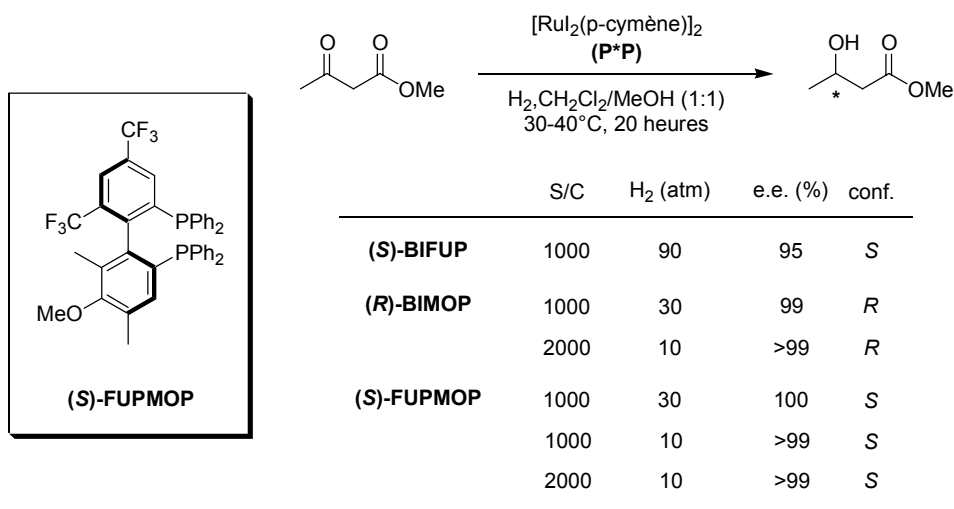


schéma 56

En tout cas, la dissymétrie du squelette biaryle ne semble pas affecter l'énantioselectivité de ces réactions d'hydrogénation. Ceci est en accord avec le mécanisme réactionnel généralement admis.

Le mécanisme des réactions d'hydrogénation asymétrique a été défini par des études cinétiques menées par Halpern,<sup>100</sup> l'utilisation du dihydrogène deutéré par Noyori<sup>101</sup> et les études de diffraction des rayons X de Bergens.<sup>102</sup>

Concernant le mécanisme de contrôle de la stéréochimie, Noyori propose en 1994 une discrimination énantiofaciale due à un agencement dans l'espace autour du métal des groupements phényles portés par les atomes de phosphore.<sup>103,104</sup> Selon la configuration du ligand, ces groupements encombrant soit les cadrans sud-ouest et nord-est autour du ruthénium (ligands de configuration (S), structure  $\delta$ ), soit les cadrans sud-est et nord-ouest (ligands de configuration (R), structure  $\lambda$ ) (schéma 57).

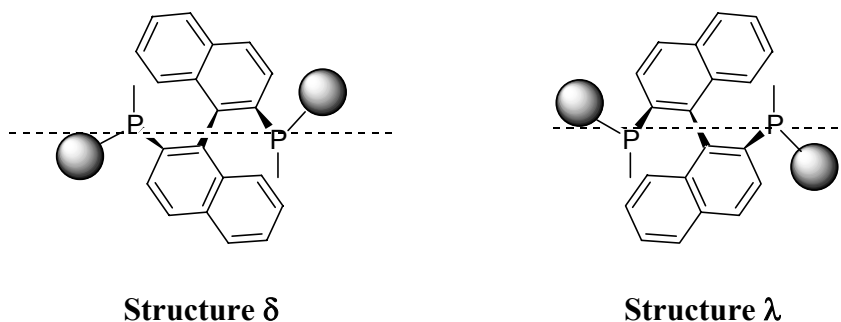


schéma 57

<sup>100</sup> a) Ashby, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 589. b) Ashby, M. T.; Halpern, J.; Khan, M. A. *Organometallics* **1991**, *10*, 2011.

<sup>101</sup> Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189.

<sup>102</sup> a) Wiles, J.A.; Bergens, S.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2940. b) Wiles, J. A.; Bergens, S. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2228. c) Wiles, J. A.; Bergens, S. H. *Organometallics* **1999**, *18*, 3709.

<sup>103</sup> a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**. b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

<sup>104</sup> Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, 566.

Pour une configuration donnée du ligand atropoisomère, le complexe ruthénium-substrat est un mélange de deux diastéréoisomères de stabilité différente. L'isomère privilégié est celui pour lequel les interactions entre la chaîne latérale R du  $\beta$ -cétoester et le groupement phényle du ligand en position équatoriale sont minimisées. Ce diastéréoisomère conduit à l'état de transition favorisé et donc au produit final majoritaire (schéma 58).

Cette règle générale pour tous les ligands atropoisomères, dite "règle des cadrans", permet de prévoir le sens de l'énantiosélectivité lors de l'hydrogénation de cétones fonctionnalisées en fonction de la structure  $\delta$  ou  $\lambda$  du complexe.

Selon ce modèle, l'induction chirale est donc due à la disposition des groupements portés par l'atome de phosphore, elle-même déterminée par la configuration absolue du ligand. Ainsi, la nature du motif biaryle, symétrique ou non, ne semble pas être a priori un paramètre important pour les réactions de catalyse asymétrique, et l'utilisation de diphosphines atropoisomères dissymétriques ne doit pas modifier l'énantiosélectivité des catalyseurs.

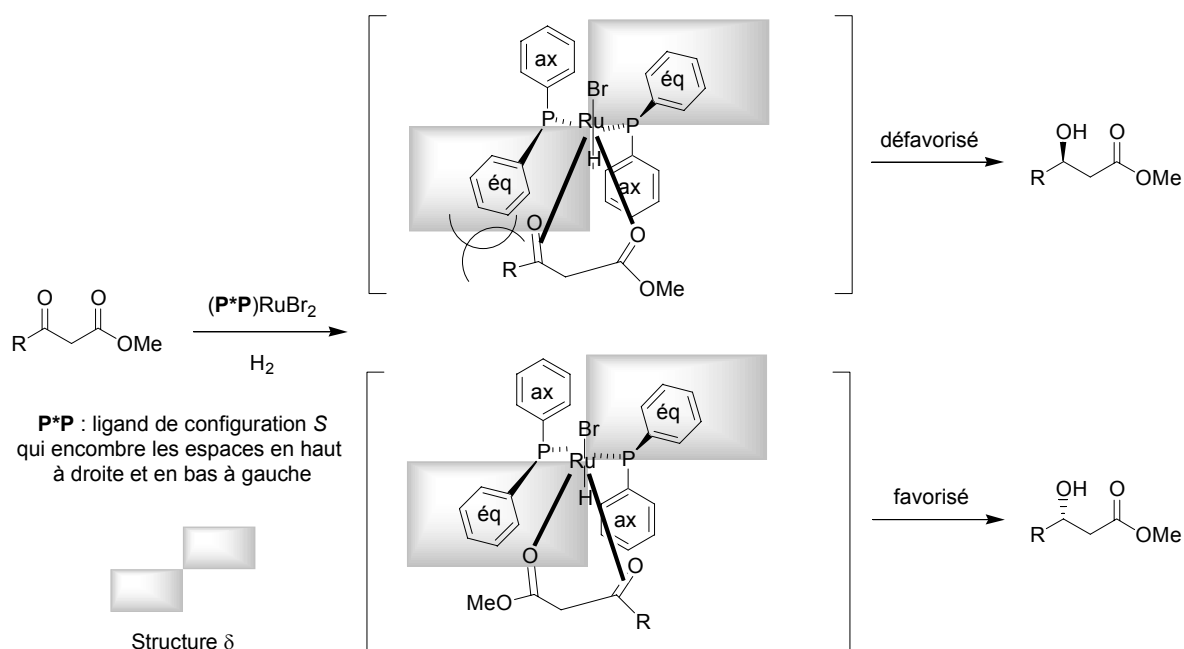


schéma 58

En 2001, l'équipe de Sannicolò a développé une nouvelle diphosphine atropoisomère dissymétrique possédant un motif hétéroaromatique naphto[2,1-*b*]thiophène.

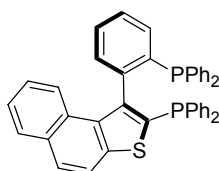


schéma 59

Ce ligand se révèle cependant moins efficace en hydrogénation asymétrique et dans des cycloadditions de type Diels-Alder que les ligands couramment utilisés.<sup>105</sup>

Les données de la littérature montrent que peu de groupes se sont intéressés réellement à développer des diphosphines atropoisomères où une dissymétrie est induite par un squelette biaryle hétérotopique. C'est pourquoi nous avons voulu nous intéresser à la synthèse de systèmes biaryles dissymétriques variés pour accéder à toute une famille de ligands possédant des propriétés stériques et électroniques relativement variées.

## VI. Méthodes de formation de diphosphines atropoisomères

La famille des diphosphines atropoisomères regroupe un nombre relativement important de ligands. Cependant, toutes les structures existantes ne sont pas obtenues par les mêmes voies de synthèse. La première méthode utilisée prévoit la formation d'un biaryle chiral correctement fonctionnalisé, suivie par l'introduction des groupements phosphorés. La seconde prévoit tout d'abord la formation d'un fragment aryle portant le groupement phosphoré, le couplage entre les deux noyaux aromatiques étant alors réalisé par une réaction de couplage par voie organométallique. Cette voie de synthèse nécessite une dernière étape de dédoublement du dérivé phosphoré pour obtenir les ligands optiquement purs. Le chapitre qui va suivre décrit les principales méthodes d'obtention des diphosphines chirales par atropoisomérisation sous forme énantiomériquement pure.

### A. Couplage de Ullmann

La réaction de *Ullmann* fait partie des principales réactions de couplage de carbones à hybridation  $sp^2-sp^2$ . Publiée en 1901, cette réaction permet de générer une liaison carbone-carbone à partir de deux noyaux aromatiques halogénés en utilisant du cuivre métallique en quantité stoechiométrique. Jusqu'au début des années 70, le cuivre a été pratiquement le seul métal utilisé pour la formation de liaisons aryle-aryle. Cependant, de nombreuses améliorations sont apparues, ce qui a permis d'appliquer cette réaction à une grande variété de substrats.<sup>106</sup>

La société Hoffmann-La Roche a utilisé cette méthodologie pour la synthèse du ligand MeO-BIPHEP et de ses analogues. La première étape est l'ortho-lithiation/iodation régiosélective<sup>78b</sup> de l'oxyde de (*o*-anisyl)diphénylphosphine. Pour éviter la déprotonation et la iodation des phényles portés par l'atome de phosphore, la réaction d'*ortho*-lithiation s'effectue à l'aide de la LDA et avec des temps de réaction relativement longs, ceci pour favoriser le contrôle thermodynamique de la réaction.<sup>107</sup> Un couplage de *Ullmann* permet ensuite d'accéder facilement au ligand sous sa forme racémique.

La séquence réactionnelle développée par l'équipe de Schmid a ainsi permis d'accéder à toute une famille de ligands chiraux.<sup>54</sup>

---

<sup>105</sup> Benincori, T.; Gladiali, S.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5940.

<sup>106</sup> Kornblum, N.; Kendall, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5782.

<sup>107</sup> Brown, J.; Woodward, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *44*, 6803.

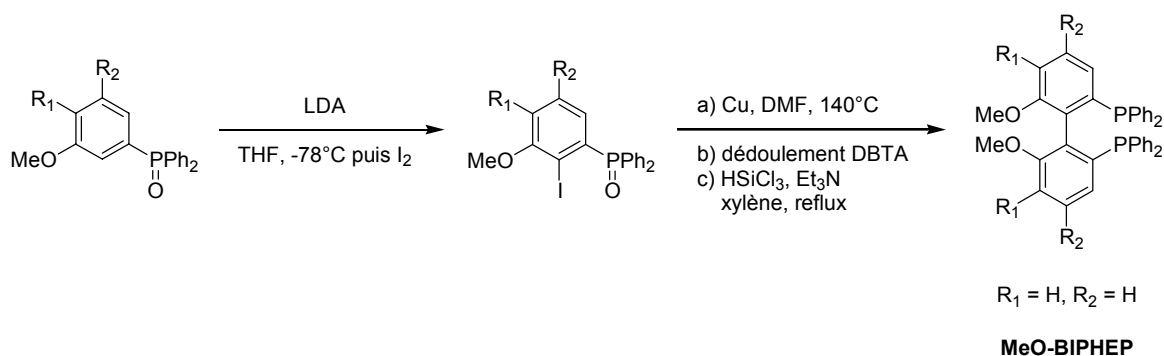


schéma 60

La réaction de *Ullmann* permet également d'obtenir des bis(phosphonates) atropoisomères, précurseurs de plusieurs dizaines de ligands optiquement purs.<sup>55</sup> Les phosphonates donnent accès soit aux chlorures correspondants par action d'un agent de chloration, soit aux phosphines primaires par réduction. Des réactions de substitution nucléophile sur les chlorures ont donné accès à des aryl- hétéroaryl- ou alkylphosphines, tandis que les phosphines primaires sont transformées en bisphospholanes chiraux. Ainsi, plus de quarante diphosphines ont été synthétisées, ce qui constitue l'avantage majeur de cette méthodologie.

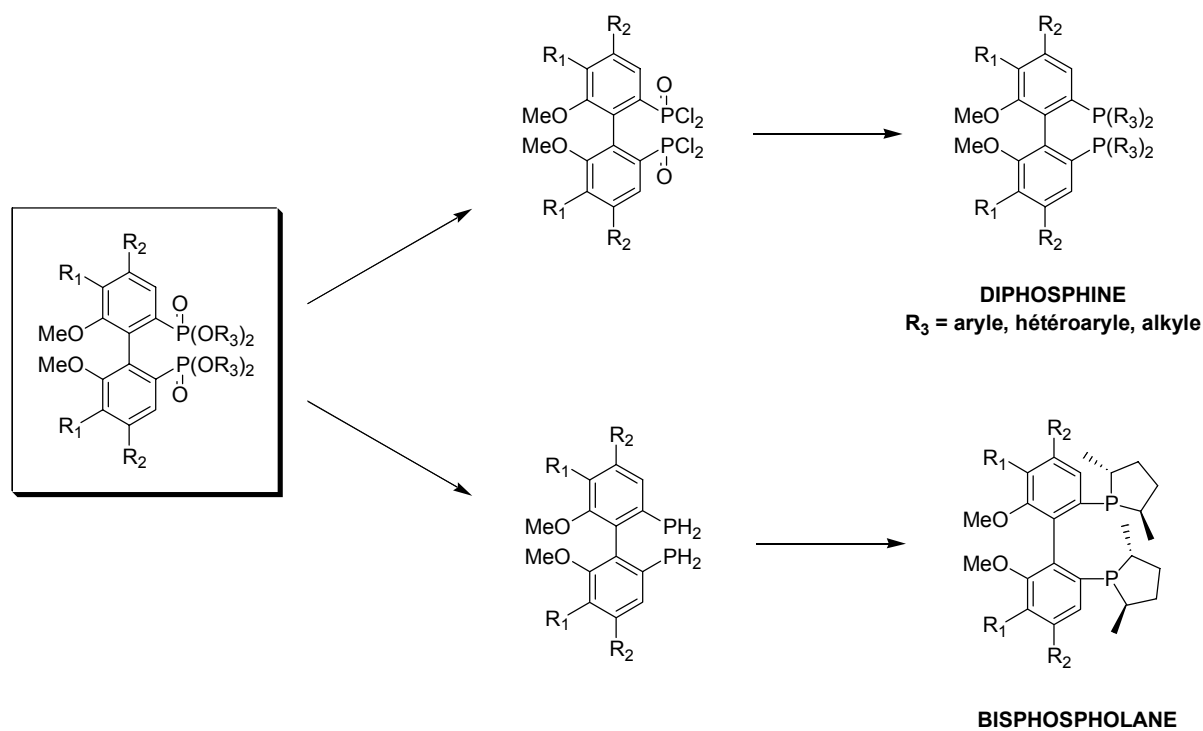


schéma 61

D'autres ligands de type diphosphine atropoisomère, comme le P-PHOS,<sup>91</sup> le SYNPHOS<sup>®74</sup> et le DIFLUORPHOS<sup>®75</sup>, ont également été préparés selon cette méthodologie.

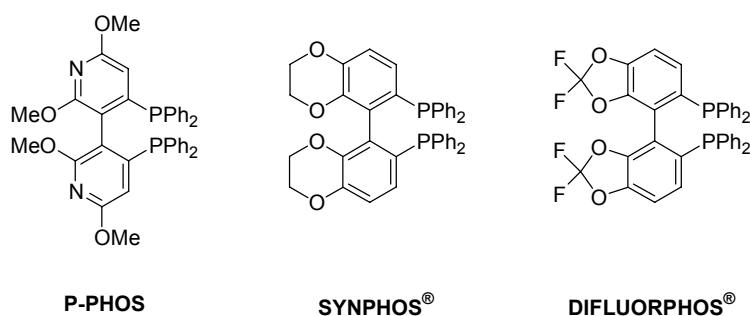


schéma 62

On peut noter que la première synthèse du ligand SYNPHOS<sup>®74b</sup> utilisait une réaction d'*ortho*-lithiation par le *t*-BuLi à -100°C, suivie d'un couplage oxydant au chlorure de fer(III), pour accéder au motif biaryle avec un rendement de 50%. Cependant, la société SYNKEM a modifié l'approche synthétique car l'utilisation du *t*-BuLi à des températures inférieures à -80°C est difficile sur le plan industriel, et c'est pourquoi le biaryle est aujourd'hui obtenu par un couplage de *Ullmann* avec un rendement de 70%.

## B. Couplage oxydant

Des méthodes alternatives à la réaction de Ullmann pour la formation de liaisons aryle-aryle ont été appliquées à la synthèse de diphosphines atropoisomères. Les métaux les plus fréquemment utilisés pour la dimérisation des noyaux aromatiques sont le Ti(IV),<sup>108</sup> le V(II),<sup>109</sup> le Mn(III),<sup>110</sup> le Cu(II)<sup>111</sup> et le Fe(III).<sup>112</sup> Ces différentes approches ont été développées, notamment pour la synthèse de l'HexaPHEMP.<sup>60</sup>

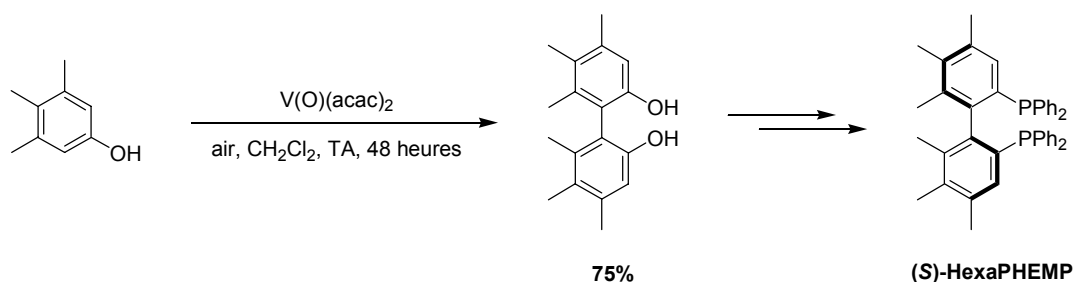


schéma 63

<sup>108</sup> Doussot, J.; Guy, A.; Ferroud, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2545.

<sup>109</sup> Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **1999**, 1207.

<sup>110</sup> a) Dewar, M. J. S.; Nakaya, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7134. b) Diederich, F.; Hester, M. R.; Uyeki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1705.

<sup>111</sup> a) Feringa, B.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4447. b) Kushioka, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4948. c) Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983. d) Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 397. e) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; teKoppele, J. M.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3313. g) Smrcina, M.; Polakova, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534. h) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264. i) Vyskocil, S.; Smrcina, M.; Lorenc, M.; Tislerova, I.; Brooks, R. B.; Kulagowski, J. J.; Langer, V.; Farrugia, L. J.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1359.

<sup>112</sup> a) Pummerer, R.; Rieche, A. *Chem. Ber.* **1926**, *59*. b) Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007. c) Ding, K.; Wang, Y.; Zhang, L.; Wu, Y.; Matsuura, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005. d) Rasmussen, M. O.; Axelsson, O.; Tanner, D.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4027.

Ce ligand est obtenu sous sa forme énantiomériquement pure est réalisée au moyen d'une HPLC préparative chirale.

Les couplages oxydants de systèmes aromatiques lithiés promus par des dérivés organométalliques permettent également la formation de motifs biaryles. A cet effet, des complexes de Fer(III) et de Cu(II) ont été utilisés pour la synthèse de nombreux ligands en utilisant cette méthodologie. Il est à noter que les espèces lithiées peuvent être obtenues soit par déprotonation du noyau aromatique par une base lithiée, soit par une réaction d'échange halogène-métal.

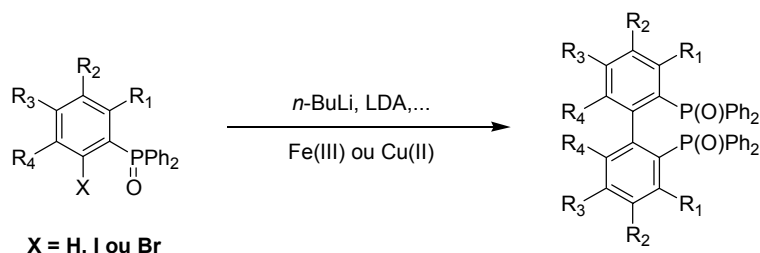


schéma 64

Par exemple, les sociétés Takasago et Hoffmann-La Roche ont exploité cette stratégie pour les synthèses respectives du SEGPHOS<sup>113</sup> et du MeO-BIPHEP,<sup>114</sup> en utilisant comme agent de couplage le chlorure de fer(III). L'avantage de cette méthode est que l'on peut s'affranchir de l'utilisation d'un dérivé halogéné.

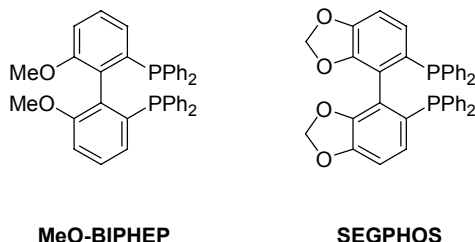
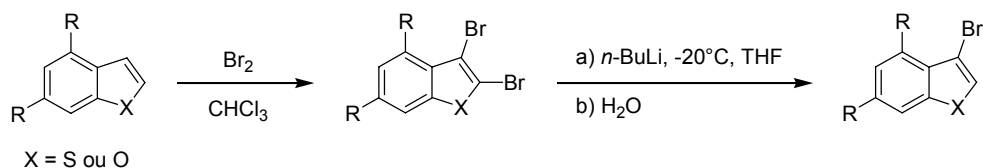


schéma 65

Dans le cas des ligands bihétéroaromatiques BITIANP et tetraMe-BITIANP développés par Sannicolò, la création de la liaison aryle-aryle se fait par une réaction d'échange halogène-métal à basse température suivie par une oxydation par le chlorure de cuivre(II). La formation du précurseur halogéné se fait au préalable par dibromation du motif hétéroaromatique, suivi d'une réaction de mono-déhalogénération régiosélective en présence de *n*-BuLi.<sup>84b</sup>



<sup>113</sup> Saito, T.; Yokozawa, T.; Zhang, X.; Sayo, N. *U.S. Pat. Appl.* 5872273, Takasago Int. Corp. (1999).

<sup>114</sup> Foricher, J.; Schmid, R. *Eur. Pat. Appl.* 0926152, Hoffmann-La Roche (1997).

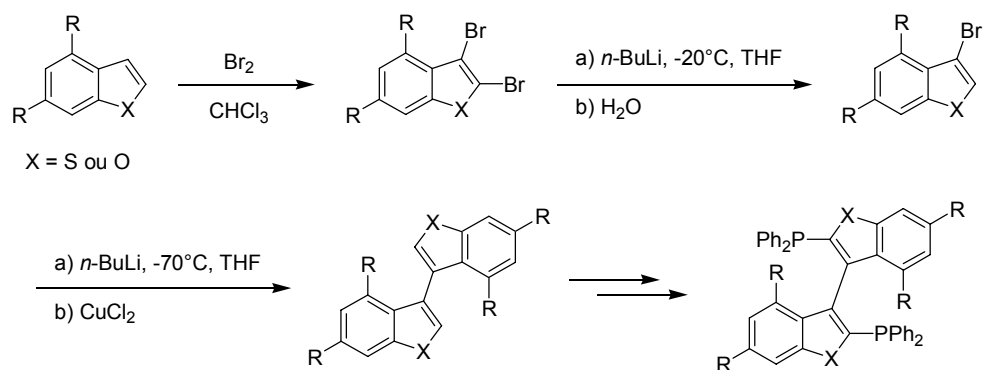


schéma 66

Dans le cas des diphosphines à motif indole, l'halogénéation n'est pas nécessaire mais l'introduction du groupement phosphoré est réalisée en amont. Ainsi, la formation du biaryle s'effectue par une séquence *ortho*-lithiation/couplage en présence de *n*-BuLi et de chlorure de cuivre(II).<sup>87</sup>

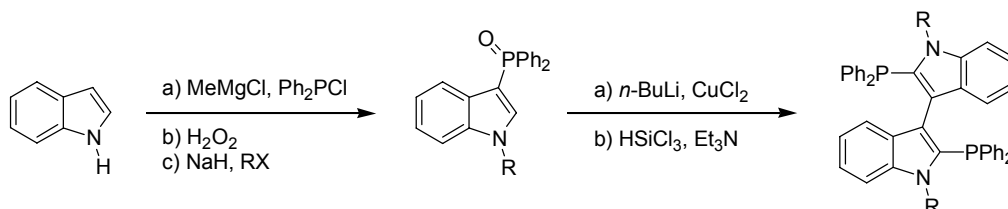


schéma 67

Le plus souvent, la séparation des deux énantiomères du ligand est réalisée au niveau de l'oxyde de phosphine par dédoublement à l'aide de l'acide (2*S*,3*R*)-(-) ou (2*S*,3*S*)-(+)-2,3-*O*-dibenzoyltartrique.<sup>115</sup>

Cet agent de dédoublement a été utilisé pour la séparation des bis(oxydes) du BINAP, du BINAP-H8, du MeO-BIPHEP, du tetraMe-BITIANP, du BIPFUP, du BIFAP, du BICHEP, du P-PHOS, du *o*-Ph-hexaMeO-BIPHEP, du SEGPHOS, du SYNPHOS, du DIFLUORPHOS, et d'une diphosphine atropoisomère dissymétrique, le FUPMOP.

L'exemple du BINAP est présenté ci-après.

<sup>115</sup> Brunner, H.; Pieronczyk, W.; Schönhammer, B.; Streng, K.; Bernal, I.; Korp, J. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1137.

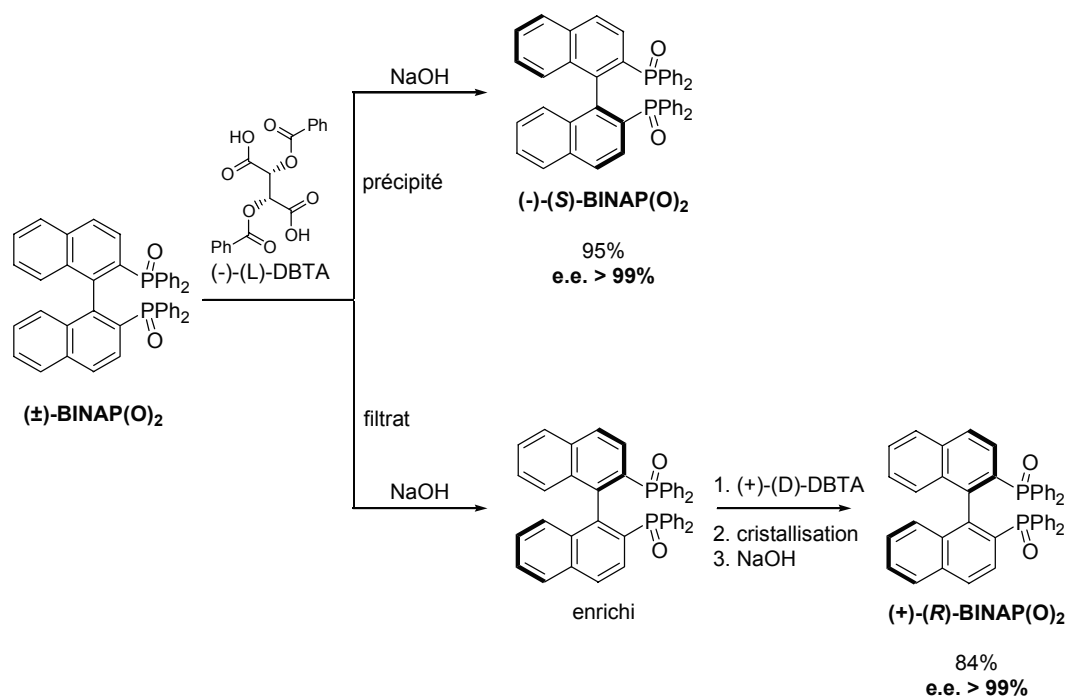


schéma 68

Il se forme un enchaînement polymérique de bis(oxyde de phosphine) optiquement purs et de tartrates reliés entre eux par des liaisons hydrogène. Il est parfois nécessaire de procéder à quelques recristallisations afin d'isoler le bis(oxyde de phosphine) optiquement pur.

### C. Couplage de Mac Murry

En 2000, l'équipe de Keay a synthétisé une nouvelle diphosphine possédant un motif binaphtofurane.<sup>90</sup> Le motif bihéteroaromatique du BINAPFu, ou 2,2'-bis(diphénylphosphino)-3,3'-binaphto[2,1-*b*]furane, a été préparé par couplage de McMurry en présence de TiCl<sub>4</sub> et de zinc au reflux du DME, suivi d'une oxydation au DDQ de l'oléfine intermédiaire. La réaction de Mac Murry est un couplage réducteur entre deux dérivés carbonyles (aldéhyde ou cétone) qui permet d'accéder à une oléfine. Le mélange entre TiCl<sub>4</sub> et Zn permet de former du titane de bas degré d'oxydation qui conduit au couplage réducteur.<sup>116</sup>

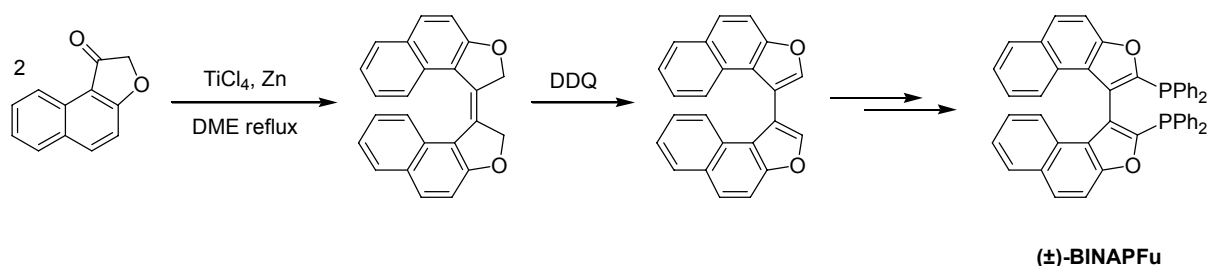


schéma 69

<sup>116</sup> a) Stahl, M.; Pidun, U.; Frenking, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 2234. b) Lenoir, D. *Synthesis* **1989**, 883.



Le BINAPFu racémique a été dédoublé par l'intermédiaire de la phosphinimine dérivée de l'azoture de l'acide (1*S*)-(+)-camphorsulfonique.<sup>117,118</sup>

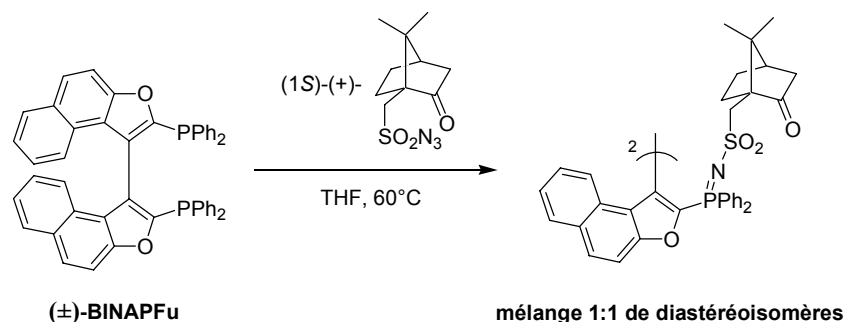


schéma 70

Les deux phosphinimines diastéréoisomères, obtenues avec un rendement quantitatif, sont stables et facilement séparables par chromatographie sur gel de silice. L'étape suivante consiste à oxyder les phosphinimines optiquement pures afin de former les bis(oxyde de phosphine) correspondants. Ceux-ci sont finalement réduits en présence de trichlorosilane et les deux énantiomères du BINAPFu sont obtenus avec un rendement quantitatif.

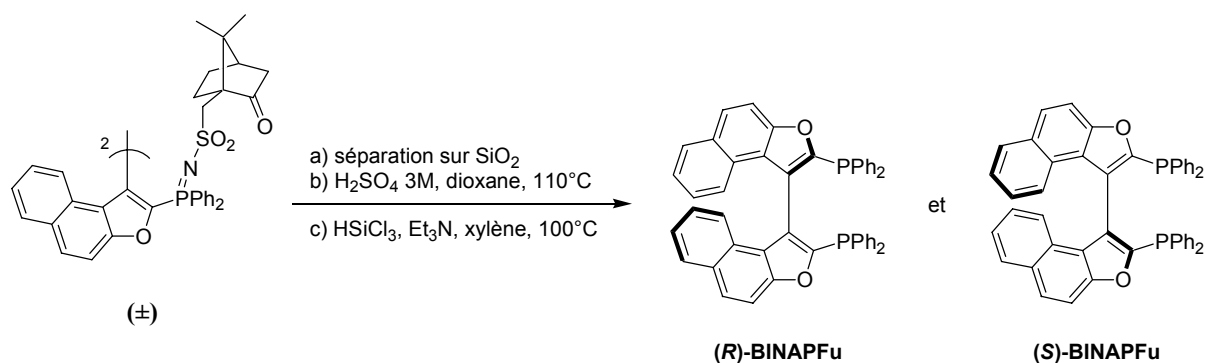
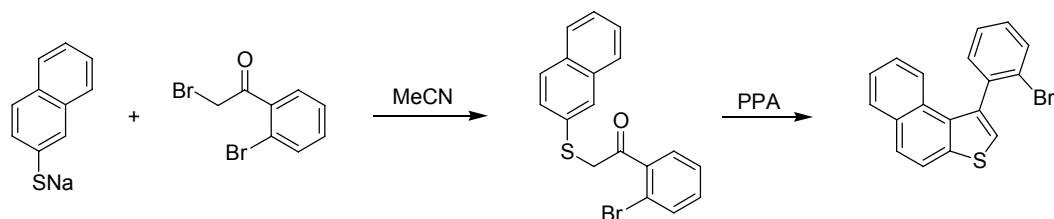


schéma 71

## D. Cyclodéshydratation

En 2001, l'équipe de Sannicolò a développé une synthèse originale d'un ligand dissymétrique mixte hétéroaryle-aryle.<sup>105</sup>



<sup>117</sup> Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2009.

<sup>118</sup> Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7578.

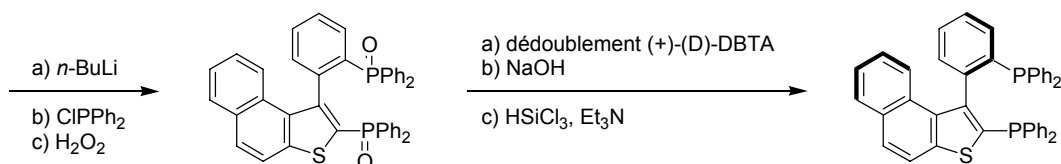


schéma 72

La formation du biaryle est réalisée par cyclodéshydratation d'une thioénone en présence d'acide polyphosphorique (PPA). Ensuite, deux réactions simultanées d'échange halogène-métal et d'*ortho*-lithiation du noyau thiophène, suivies par la condensation de deux équivalents de chlorodiphénylphosphine, donnent accès à la diphosphine racémique. La séparation des deux énantiomères est réalisée au cours d'une étape de dédoublement à l'aide de l'acide  $(2S,3R)$ -(-) ou  $(2S,3S)$ -(+)-2,3-*O*-dibenzoyltartrique. La méthode a pour avantage de pouvoir obtenir toute une famille de diphosphines atropoisomères possédant des propriétés stéréoelectroniques assez variées.

L'ensemble des données de la littérature présentées dans ce chapitre montre que la conception de nouveaux ligands phosphorés bidentés a véritablement suscité un grand intérêt au sein de la communauté scientifique. Notamment, l'objectif de chaque société industrielle est de synthétiser un ligand efficace qui lui soit propre afin de pouvoir le breveter et l'utiliser sans contraintes dans des réactions de catalyse asymétrique.

Dans ce contexte, et en partenariat avec la société PPG-Sipsy, le docteur Guillaume Michaud a développé la synthèse d'une nouvelle diphosphine atropoisomère dissymétrique, le MeO-NAPhePHOS, combinaison des fragments naphtyle et méthoxyphényle respectivement du BINAP et du MeO-BIPHEP.

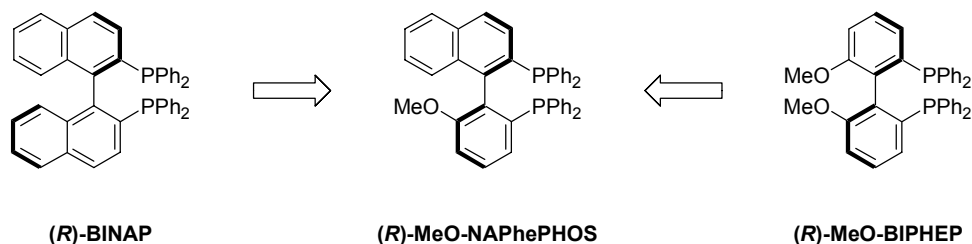


schéma 73

Dans la continuité de ces résultats, notre travail a consisté, d'une part, à optimiser la synthèse de ce nouveau ligand original et, d'autre part, à développer de nouvelles diphosphines atropoisomères dissymétriques possédant chacune des fragments de ligands symétriques connus et efficaces en catalyse asymétrique.

## **Chapitre II**

### **Synthèses de nouvelles diphosphines atropoisomères dissymétriques**



## Chapitre II. Synthèse de nouvelles diphosphines atropoisomères dissymétriques

### I. Introduction

Comme nous l'avons vu dans la partie consacrée aux rappels bibliographiques, la conception de nouveaux ligands efficaces en catalyse asymétrique a fait l'objet d'efforts importants ces vingt dernières années. Cependant, dans la série des diphosphines atropoisomères,<sup>119</sup> peu d'exemples existent de diphosphines dissymétriques au niveau du squelette biaryle. Le premier ligand dissymétrique décrit est le FUPMOP. Le FUPMOP possède sur les noyaux aromatiques des groupements électro-donneurs (Me et MeO) ou électro-attracteurs (CF<sub>3</sub>), respectivement.

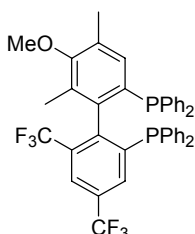


schéma 74

Ce ligand a réellement prouvé son efficacité en hydrogénation asymétrique. Les résultats obtenus par Achiwa suggèrent que, d'une part, les effets stériques du squelette atropoisomère sont responsables de l'énantiosélection et que les propriétés électroniques des noyaux aromatiques jouent, d'autre part, un rôle sur l'activité du catalyseur. Ainsi, le ligand dissymétrique offre un avantage potentiel puisqu'un atome de phosphore va contrôler la réactivité du catalyseur alors que l'autre sera déterminant dans l'énantiosélectivité de la réaction.

Ce qui explique le petit nombre de diphosphines dissymétriques connues est sans doute le fait que la plupart des méthodes utilisées pour la synthèses de biaryles sont difficilement transposables aux biaryles dissymétriques. La difficulté réside dans le contrôle de la chimiosélectivité puisque la formation du biaryle dissymétrique est souvent en compétition avec celle des motifs symétriques correspondants. Cependant, ce problème sera facilement résolu si la réaction de couplage entre les noyaux aromatiques s'effectue de façon intramoléculaire. Aussi, Miyano et Iwasaki ont utilisé le couplage de *Ullmann* intramoléculaire pour synthétiser des biaryles dissymétriques avec de bons rendements et de bonnes sélectivités.<sup>120</sup> Dans les deux cas, les noyaux aromatiques sont reliés entre eux par une agrafe chirale. Ceci permet de rendre ce couplage diastéréosélectif et de donner accès à des biaryles chiraux avec des diastéréosélectivités supérieures à 95%.<sup>120a</sup>

<sup>119</sup> a) Mc Carthy, M.; Guiry, P.J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3809. b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029.

<sup>120</sup> a) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3249. b) Takahashi, M.; Ogiku, T.; Okamura, K.; Da-te, T.; Ohmizu, H.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1473.

La même stratégie a été appliquée à d'autres systèmes. En 1991, Lipshutz a développé une méthode de couplage aryle-aryle à partir de cuprates d'ordre supérieur  $\text{ArAr}'\text{CuCNLi}_2$ .<sup>121</sup> Ce cuprate intermédiaire, espèce cinétique, provient de la réaction entre un organolithien  $\text{ArLi}$  et un cyanocuprate d'ordre inférieur  $\text{Ar}'\text{CuCNLi}$  à très basse température.<sup>122</sup> Lorsque le cuprate mixte est oxydé par l'oxygène moléculaire, la réaction conduit au biaryle dissymétrique attendu avec de bons rendements. Lipshutz a également étendu cette méthodologie aux couplages intramoléculeaires diastéréosélectifs<sup>123</sup> en utilisant des agrafes chirales dérivées du 1,2-diphényléthanediol<sup>124</sup> et du 1,4-di-*O*-benzyl-*D*-thréitol.<sup>125</sup>

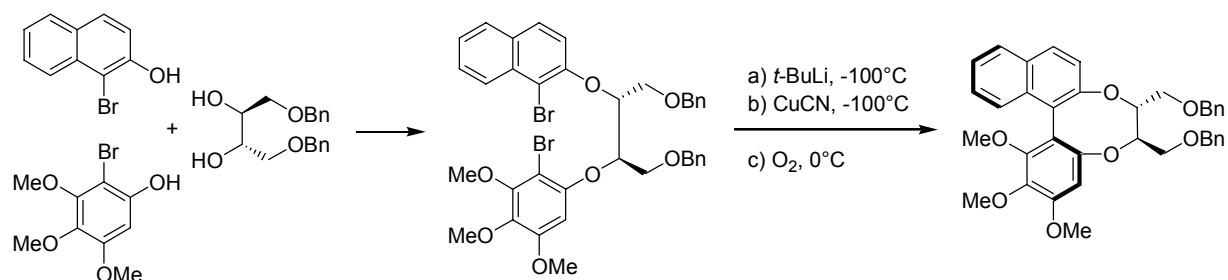


schéma 75



(1*R*,2*R*)-diphényléthanediol      (2*S*,3*S*)-1,4-di-*O*-benzyl-*D*-thréitol

schéma 76

Les produits de départ de ces couplages sont préparés par deux réactions de *Mitsunobu* successives entre deux phénols correctement fonctionnalisés et le diol-1,2 optiquement pur. Le produit de couplage attendu est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère si la réaction est réalisée à basse température. Après le couplage, l'élimination de l'agrafe chirale par hydrogénolyse permet d'obtenir le biphenol dissymétrique avec un très bon rendement.

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de fragments, ou d'analogues de produits naturels comportant dans leur structure un motif biaryle dissymétrique.<sup>126</sup>

<sup>121</sup> a) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *115*, 8161. b) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2579. c) Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E.; Kayser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *117*, 9276.

<sup>122</sup> a) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390. b) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 325.

<sup>123</sup> Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Maullin, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 815.

<sup>124</sup> Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567.

<sup>125</sup> a) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1842. b) Lin, G. Q.; Zhong, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1087. c) Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. *Chem. Commun.* **1998**, 2713.

<sup>126</sup> a) Lin, G.-Q.; Zhong, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1087. b) Kyasnoor, R. V.; Sargent, M. *Chem. Commun.* **1998**, 2713.

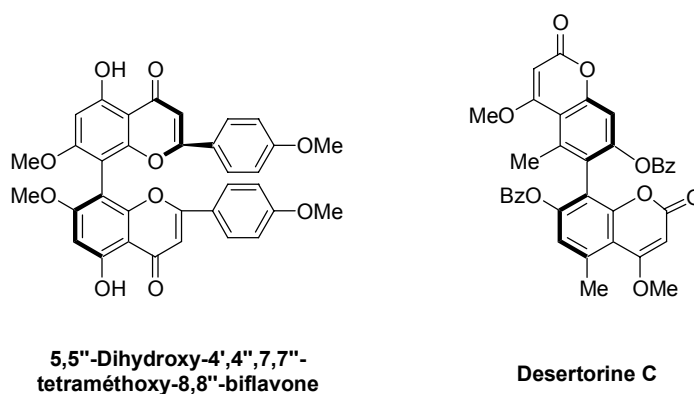


schéma 77

Plus récemment, Sugimura a mis à profit la méthodologie développée par Lipshutz en introduisant des nouvelles agrafes chirales : l'utilisation du pentane-2,4-diol et du 1,3-diphénylpropane-1,3-diol, optiquement purs et facilement accessibles, donne accès à de nombreux analogues du BINOL avec de bons rendements et de hautes puretés énantiomériques après élimination de l'auxiliaire chiral.<sup>127</sup>

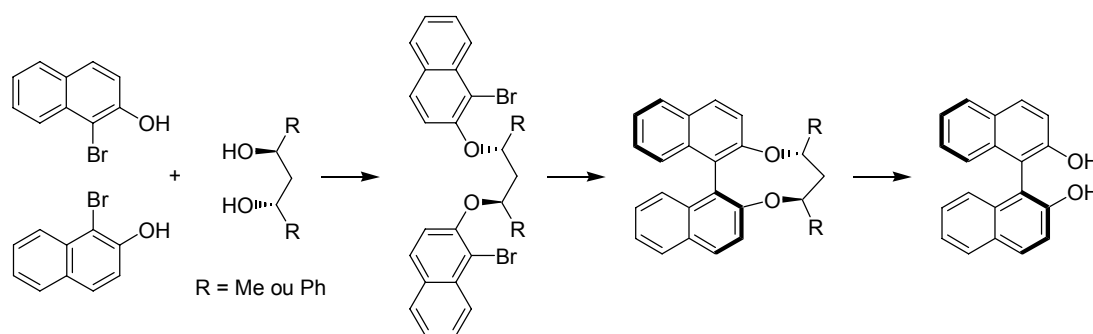


schéma 78

Au cours de sa thèse dans notre laboratoire, le docteur Guillaume Michaud a appliqué la méthode de Sugimura à la synthèse de nouveaux ligands dépourvus de symétrie  $C_2$ . Cette méthode a permis l'obtention d'une nouvelle diphosphine atropoisomère dissymétrique, le MeO-NAPhePHOS, combinaison des fragments naphtyle et méthoxyphényle du BINAP et MeO-BIPHEP respectivement (schéma 79).<sup>128</sup> A la suite de ce travail et dans le but de trouver un ligand encore plus performant, nous avons décidé de construire une série de ligands dissymétriques composés chacun par des fragments de ligands symétriques connus pour avoir d'excellentes propriétés en catalyse. Comme molécules cibles, nous avons choisi le TriMe-NAPhePHOS, combinaison des fragments naphtyle et triméthylphényle respectivement du BINAP et du HexaPHEMP,<sup>60</sup> et le MeDioxyBiPhePHOS, combinaison des fragments méthoxyphényle du MeO-BIPHEP et benzodioxole du SEGPHOS.<sup>67</sup> Le but est de réaliser une

<sup>127</sup> a) Sugimura, T.; Yamada, H.; Inoue, S.; Tai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 649. b) Sugimura, T.; Inoue, S.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6487. c) Sugimura, T.; Tei, T.; Mori, A.; Okuyama, T.; Tai, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2128. d) Sugimura, T.; Hagiya, K.; Sato, Y.; Tei, T.; Tai, A.; Okuyama, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 37.

<sup>128</sup> a) Michaud, G.; Bulliard, M.; Ricard, L.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3227. b) Michaud, G.; Bulliard, M.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. PCT FR01/03607 et WO02/40492 (**2002**).

étude comparative systématique en catalyse asymétrique avec les ligands symétriques à notre disposition.

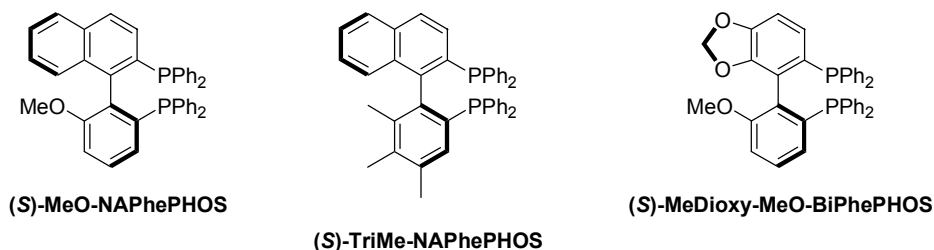


schéma 79

Cependant, avant d'aborder la synthèse des nouveaux ligands, nous avons voulu optimiser celle du MeO-NAPhePHOS qui était obtenu initialement avec des rendements médiocres. Les résultats de notre étude sont présentés ci-après.

## II. Optimisation de la synthèse du MeO-NAPhePHOS

### A. Introduction

Le schéma rétrosynthétique qui a été appliqué par Guillaume Michaud à la synthèse du MeO-NAPhePHOS repose sur un couplage intramoléculaire diastéréosélectif entre les deux noyaux aromatiques d'un diéther dérivé du pentane-2,4-diol optiquement pur. Cette méthodologie s'inspire des travaux de Lipshutz et Sugimura présentés en introduction.

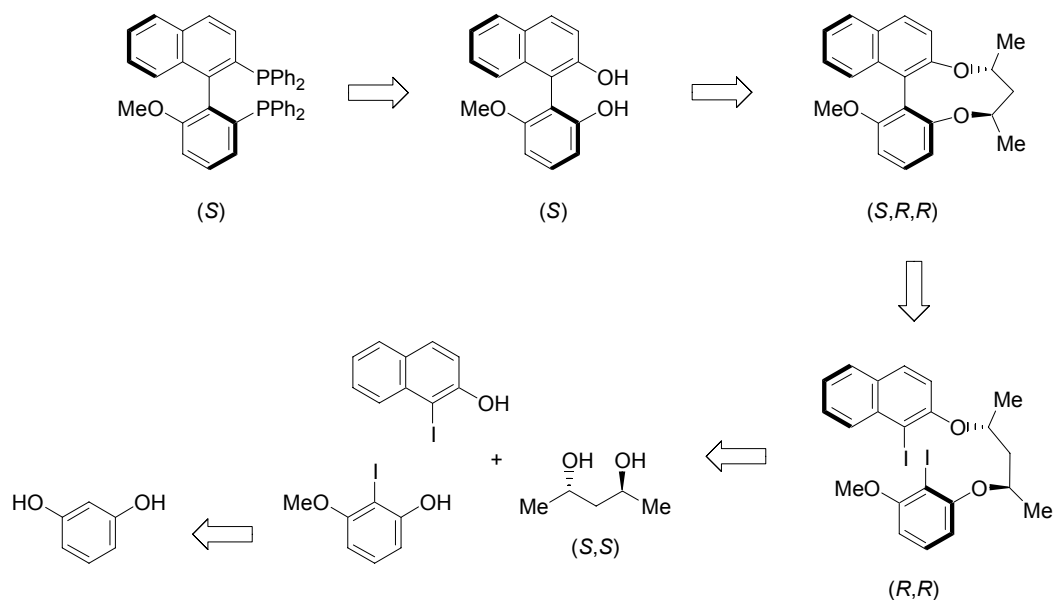


schéma 80

La diphosphine atropoisomère dissymétrique est issue du biphenol énantiomériquement pur correspondant par une réaction de phosphinylation développée par la société Merck pour la



synthèse du BINAP. Le biphenol provient d'un diéther macrocyclique par coupure de l'agrafe chirale. Le diéther cyclique est le produit du couplage intramoléculaire diastéréosélectif. Le produit de départ de cette étape clé de la synthèse, à savoir le diéther dihalogéné, est obtenu par deux réactions successives de Mitsunobu entre un diol-1,3 optiquement pur et deux phénols correctement fonctionnalisés. Le diol-1,3 est obtenu par hydrogénation asymétrique de la dicétone correspondante.

Le rendement global de la synthèse du MeO-NAPhePHOS est seulement de 2% à partir du résorcinol et du  $\beta$ -naphthol.

## B. Synthèse optimisée du MeO-NAPhePHOS

### 1) Essai de synthèse du MeO-NAPhePHOS à partir du 3-méthoxyphénol

Afin d'améliorer la synthèse du MeO-NAPhePHOS, dans un premier temps, nous avons décidé d'utiliser comme produit de départ le 3-méthoxyphénol commercial, de l'engager directement dans l'une des réactions de *Mitsunobu* avec le pentane-2,4-diol et de réaliser le couplage diastéréosélectif des deux fragments aromatiques dont un seul est iodé. Le schéma rétrosynthétique proposé pour notre étude est donc celui présenté ci-dessous. Il aurait l'avantage d'éviter les étapes initiales de la synthèse précédente.

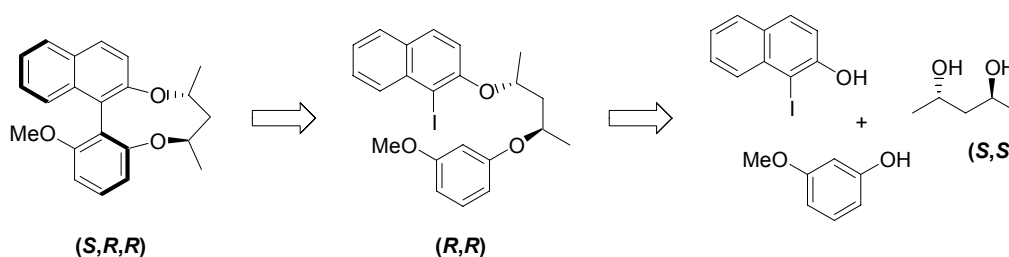


schéma 81

Dans les conditions décrites par *Mitsunobu*, le 1-iodo- $\beta$ -naphthol **1** réagit avec un équivalent de (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol **2** en présence de DEAD et de triphénylphosphine. Le (2*S*,4*R*)-4-(1'-iodo-2'-naphthoxy)pentan-2-ol **3** est alors obtenu avec un rendement de 85%. Ce produit réagit ensuite, dans les mêmes conditions, avec le 3-méthoxyphénol commercial pour former le diéther **4** cherché. Ce nouveau produit monohalogéné **4**, substrat potentiel du couplage intramoléculaire diastéréosélectif, est alors obtenu avec un rendement de 80%.

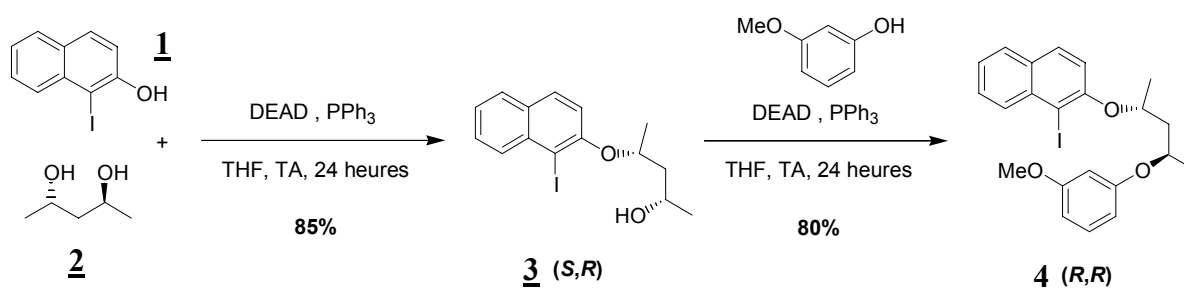


schéma 82

La réaction de *Mitsunobu* permet l'activation des alcools vis-à-vis de l'attaque nucléophile par l'utilisation de la triphénylphosphine et d'un azodicarboxylate de dialcyle. Cette réaction, qui s'effectue avec inversion totale de la stéréochimie, passe par un intermédiaire clé de type phosphonium. Le rôle de l'azodicarboxylate de dialcyle est d'activer la triphénylphosphine face à l'attaque nucléophile par l'alcool. Au cours de la réaction, il y a réduction de la double liaison N=N en hydrazine et oxydation de la phosphine en oxyde de phosphine.

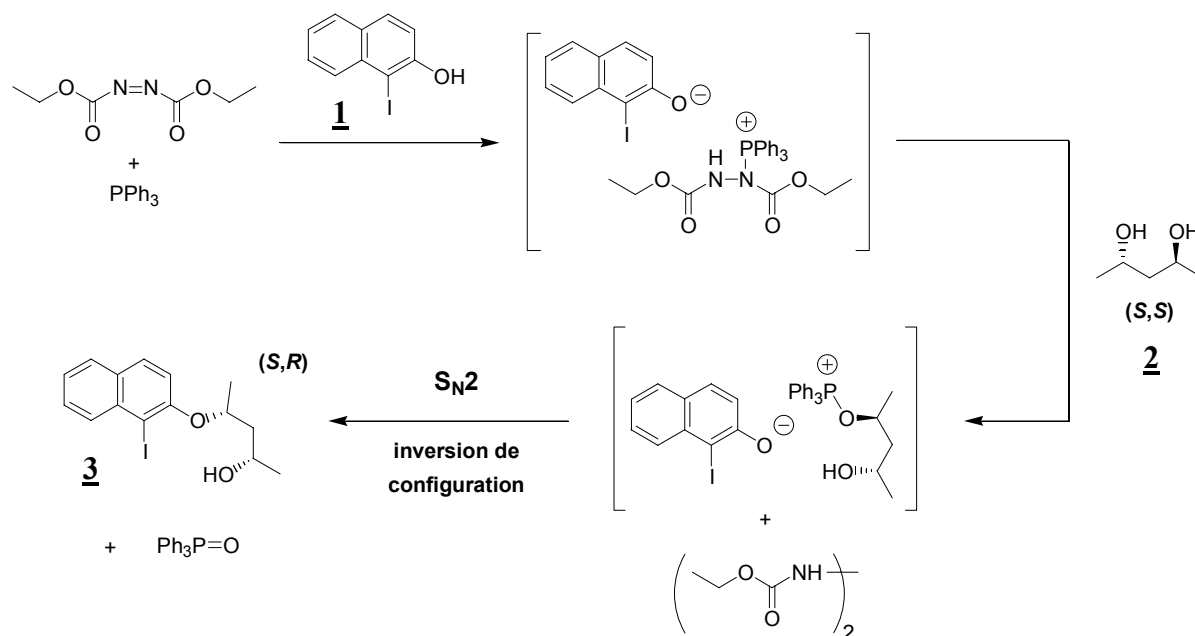


schéma 83

L'étape clé de cette synthèse consiste ensuite en la création de la liaison aryle-aryle à partir du dérivé monoiodé. Comme dans le cas de la première synthèse du MeO-NAPhePHOS, nous nous sommes tout d'abord intéressés au couplage intramoléculaire décrit par Lipshutz. Il s'agirait ici de former un dianion par échange iode/lithium et par déprotonation du deuxième noyau aromatique. Le dianion doit subir ensuite le couplage par le cyanure de cuivre.

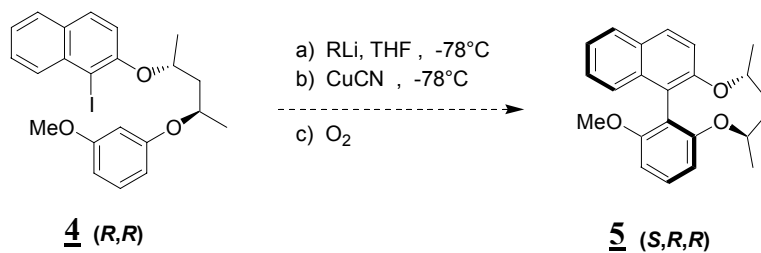


schéma 84

Les conditions retenues pour réaliser ce couplage sont répertoriées dans le tableau 1.

entrée	base	n équiv.	conditions	résultat
1	<i>n</i> -BuLi	2,2	CuCN solide puis O <sub>2</sub> à -78°C	produit déiodé
2	<i>n</i> -BuLi	4,0	CuCN solide puis O <sub>2</sub> à -78°C	produit déiodé
3	<i>t</i> -BuLi	4,2	CuCN solide puis O <sub>2</sub> à -78°C	produit déiodé
4	<i>t</i> -BuLi	4,2	CuCN en suspension puis O <sub>2</sub> à -78°C	produit déiodé
5	<i>t</i> -BuLi	4,2	CuCN en suspension Puis O <sub>2</sub> à 0°C	produit déiodé

tableau 1

Plusieurs conditions de réaction ont été testées.

Le *n*-BuLi ou le *t*-BuLi ont été additionnés en quantité stoechiométrique (entrée 1) ou en excès (entrées 2-5).

L'ajout de CuCN s'est fait selon deux modes opératoires différents : pour les entrées 1-3, le CuCN est ajouté solide en une seule fois sur le dianion à -78°C, alors que pour les entrées 4 et 5 le dianion, à -78°C dans le THF, est canulé sur une suspension de CuCN, préalablement séché sous vide pendant 30 minutes, dans le THF à -78°C.

L'oxydation du cuprate est réalisée à -78°C en prenant bien soin de sécher le dioxygène gazeux à travers deux gardes de CaCl<sub>2</sub> et une garde plongeant dans un mélange acétone/carboglace. Pour l'entrée 5, l'oxydation est réalisée à -78°C pendant 30 minutes puis à 0°C pendant 1 heure.

Aucune de ces conditions n'a permis d'isoler le produit attendu (aucun des signaux caractéristiques en RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel). Seul le produit réduit est obtenu après hydrolyse.

Une autre méthode de couplage aryle-aryle a donc été envisagée. C'est la méthode décrite par Delogu pour la synthèse d'analogues du MeO-BIPHEP.

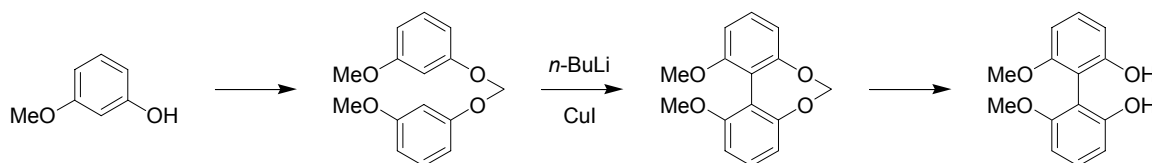


schéma 85

La formation de la liaison biarylique est réalisée par traitement du composé *ortho*-dilithié avec de l'iodure de cuivre(I) dans un solvant polaire et coordonnant tel que la pyridine. Le biphérol est ainsi obtenu avec un rendement global de 50% à partir du 3-méthoxyphénol commercial. Dans notre cas, les conditions retenues pour effectuer le couplage intramoléculaire sont résumés dans le tableau 2.

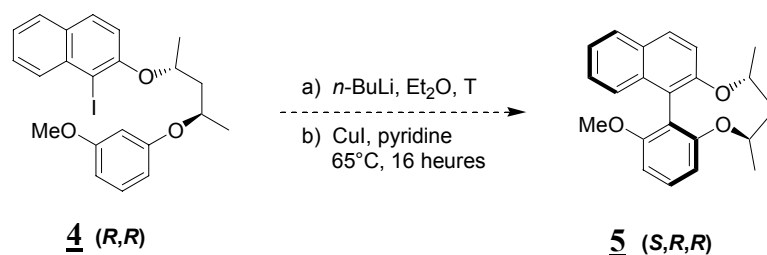


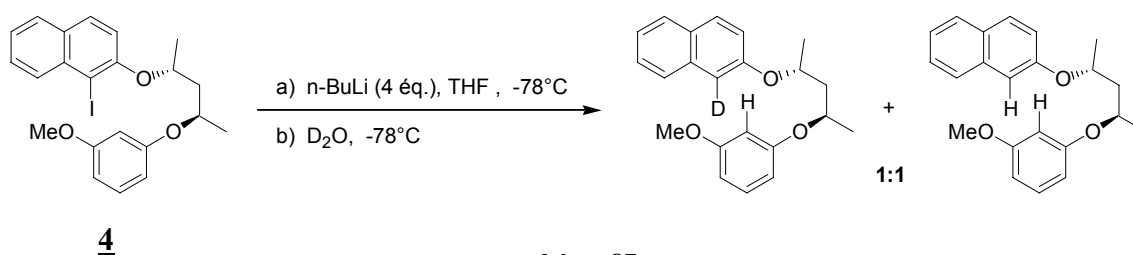
schéma 86

entrée	base (n équiv.)	T	résultat
1	2,2	-78°C	produit déiodé
2	4,0	-78°C	produit déiodé
3	4,0	TA	produit déiodé

tableau 2

Là encore, nous n'avons pas pu isoler le produit attendu. Dans les conditions expérimentales décrites par Delogu (entrée 1) ou dans celles légèrement modifiées des entrées 2 et 3, seul le produit réduit est obtenu après hydrolyse. La différence entre les entrées 2 et 3 est que l'ajout de *n*-BuLi se fait à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans le premier cas, avec remontée à température ambiante et agitation pendant 3 heures, et à température ambiante pour le second, avec agitation pendant 48 heures.

Au vu des résultats des tableaux 1 et 2, on peut se demander si le dianion se forme au cours de la réaction. Pour répondre à cette question, un essai de deutération a été mené.

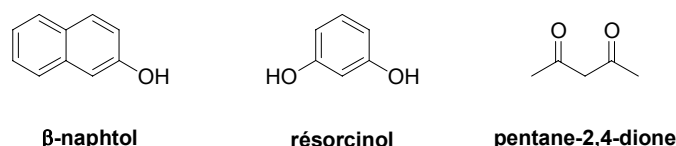


Un mélange 50/50 des produits protoné et monodeutééré a pu être isolé, une faible quantité du produit dideutééré étant observée. La déprotonation du noyau aromatique ne se fait donc pas, seul l'échange iode/lithium a lieu. Ainsi, il nous a semblé plus judicieux, pour la synthèse du MeO-NAPhePHOS, de reprendre et optimiser la première approche utilisée.

## 2) Optimisation de la synthèse du MeO-NAPhePHOS à partir du résorcinol

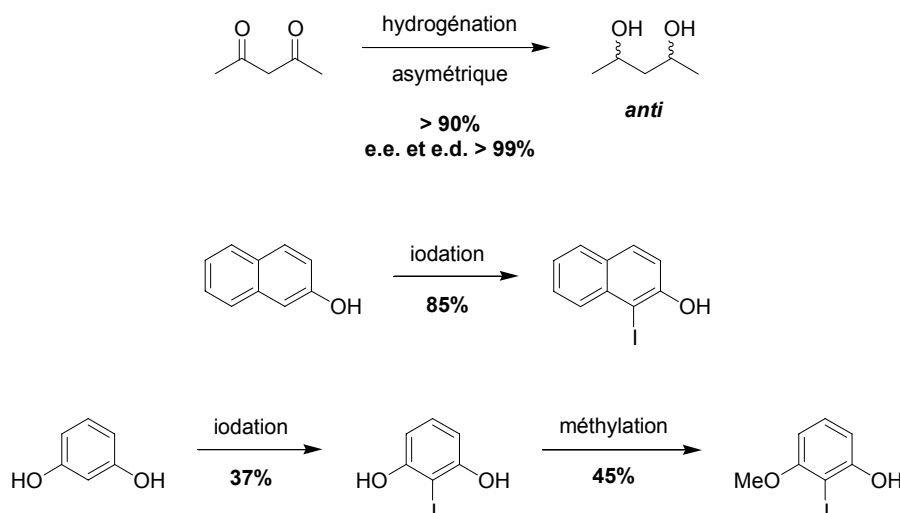
### a) Introduction

En ce qui concerne la synthèse initiale du MeO-NAPhePHOS, la pentane-2,4-dione, le  $\beta$ -naphthol et le résorcinol avaient été choisis comme produits de départs commerciaux.



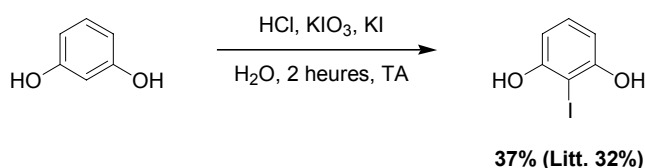
**schéma 88**

La synthèse du ligand suivait le schéma rétrosynthétique (schéma 89) et les premières étapes de synthèse étaient les suivantes.



**schéma 89**

Si la réduction énantiosélective de la pentane-2,4-dione et la iodation régiosélective du β-naphtol en position 1 se sont avérées être très efficaces et sélectives, la synthèse du 2-iodo-3-méthoxyphénol a posé quelques problèmes. La méthode choisie pour la iodation du résorcinol était celle décrite par Weilt en 1976.<sup>129</sup> Elle a conduit à un rendement médiocre de 37%, la présence de nombreux produits polyhalogénés étant observée.



**schéma 90**

Les auteurs ont montré que le rendement varie en fonction du rapport molaire KI/KIO<sub>3</sub>/HCl. Une optimisation du système a montré que l'utilisation d'un rapport 1/3:2/3:1 permettait d'obtenir majoritairement le 2-iodorésorcinol.

L'étape suivante consistait en une monométhylation du 2-iodorésorcinol. Divers bases (Et<sub>3</sub>N, NaH, NaOH ou KOH) et agents de méthylation (MeI ou Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ont alors été testés mais la réaction s'est avéré être assez difficile. Les mauvais rendement obtenus sont essentiellement

<sup>129</sup> Weilt, F. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2044.

dus à la grande instabilité du phénolate *ortho*-halogéné intermédiaire qui se décompose rapidement. De ce fait, une méthode plus douce basée sur la réaction de *Mitsunobu* a été développée. Suite aux travaux de l'équipe de O'Brien<sup>130</sup> décrivant la synthèse de dérivés alkoxy du résorcinol par deux réactions successives de *Mitsunobu*, les mêmes conditions expérimentales ont alors été appliquées au 2-iodorésorcinol. Ainsi, en présence de 1,1 équivalent de DEAD et de PPh<sub>3</sub>, et de 1 équivalent de méthanol dans le THF, le 2-iodo-3-méthoxyphénol est isolé avec un rendement de 45% après 12 heures d'agitation à température ambiante. Cependant, le produit de disubstitution est obtenu avec un rendement non négligeable de 15% et le résorcinol de départ récupéré à 30%.

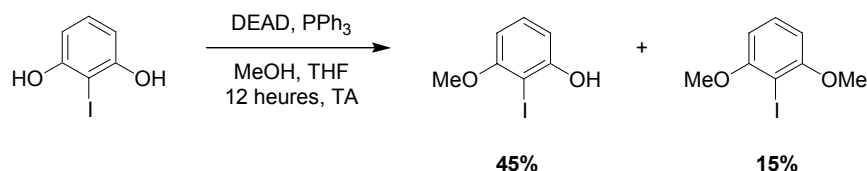


schéma 91

Même si le rendement de cette étape reste acceptable, il n'en va pas de même pour le rendement cumulé sur les deux étapes (17%). Par conséquent, il apparaît nécessaire d'optimiser considérablement la préparation de ce phénol halogéné pour espérer obtenir le MeO-NAPhePHOS avec un rendement global acceptable d'un point de vue industriel. Ainsi, mes efforts se sont concentrés sur la préparation du 2-iodo-3-méthoxyphénol.

#### b) Optimisation de la synthèse du 2-iodo-3-méthoxyphénol

La séquence réactionnelle envisagée est présentée sur le schéma 92. Elle met en œuvre une première étape de protection de la fonction phénol par un groupement adéquat qui permettra une bonne activation de la position *ortho* en vue d'une deuxième étape régiosélective d'*ortho*-lithiation/iodation. Le phénol correctement fonctionnalisé pourra alors être obtenu par une dernière étape de simple déprotection.<sup>131</sup> Le groupe protecteur choisi est le groupe méthoxyméthyle (MOM).

Cependant, les effets directeurs étant très dépendants de l'espèce métallique utilisée et en raison des autres sites de métalation potentiels du 3-méthoxyphénol, il est nécessaire de trouver un agent sélectif de lithiation.

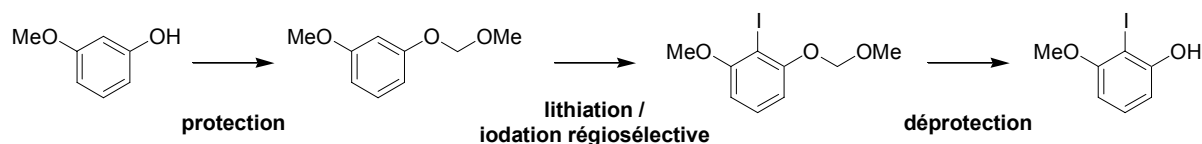


schéma 92

La protection du 3-méthoxyphénol est réalisée par action de l'hydrure de sodium et du chlorométhylméthyléther dans un mélange Et<sub>2</sub>O/DMF (schéma 93). Le produit d'alkylation est alors obtenu, après distillation sous vide, avec un rendement de 92%.

<sup>130</sup> Lindsay Smith, J. R.; O'Brien, P.; Reginato, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3415.

<sup>131</sup> Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1004.

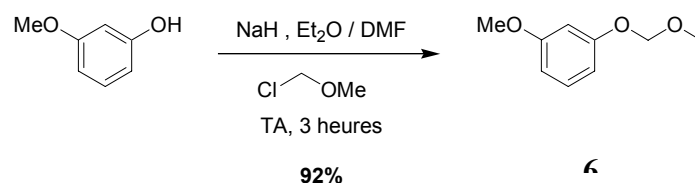


schéma 93

La iodation régiosélective en position 2 du 3-méthoxy-*O*-(méthoxyméthyl)phénol 5 est réalisée selon une séquence d'*ortho*-lithiation/iodation. Cette méthodologie de métallation régiosélective de (méthoxyméthoxy)arènes a été développée par l'équipe de Ronald en 1982.<sup>132</sup> Les résultats obtenus dans diverses conditions dans la métallation du 3-méthoxy-*O*-(méthoxyméthyl)phénol 6 sont présentés dans le tableau 3. Le réactif de iodation utilisé dans les essais préliminaires est le 1-chloro-2-iodoéthane.

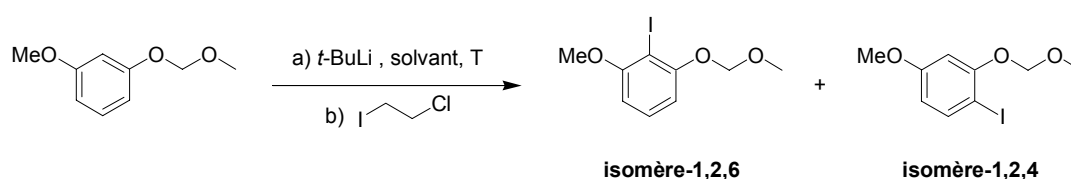


schéma 94

entrée	conditions	rdt (%)	isomère-1,2,4 (%)	isomère-1,2,6 (%)
1	hexane, 0°C	78	3	97
2	Et <sub>2</sub> O, 0°C	95	41	59
3	Et <sub>2</sub> O, TMEDA, -78°C	93	5	95

tableau 3

On voit donc que l'hexane offre une sélectivité meilleure que l'éther avec un rendement cependant plus faible. L'ajout de TMEDA et un abaissement de la température a pour effet de favoriser la formation de l'isomère désiré. Ainsi, nous avons choisi d'utiliser les conditions de l'entrée 3 en substituant cependant, pour des raisons de toxicité, le 1-chloro-2-iodoéthane par le diiode comme agent de iodation.

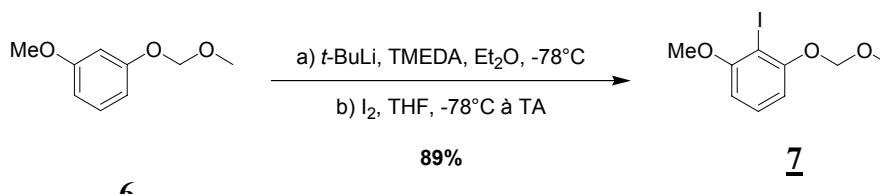


schéma 95

<sup>132</sup> Winkle, M.R.; Ronald, R.C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101.

Des essais sur le mode d'introduction ont été effectués afin d'obtenir des conversions et des rendements semblables à ceux obtenus avec le 1-chloro-2-iodoéthane. Le meilleur compromis trouvé est de préparer une solution de diiode dans le THF (C = 1M) et de canuler cette solution sur l'anion préformé à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Le THF s'est révélé être meilleur que l'éther comme solvant du diiode. Dans ces conditions, le composé monoiodé **7** a été isolé avec un rendement de 89%, l'isomère-1,2,4 étant observé en très faible quantité.

Il est possible d'expliquer cette remarquable régiosélectivité par la présence des groupements *ortho*-directeurs OMOM et OMe qui offrent une très bonne orientation en position 2 par des phénomènes de double chélation de l'espèce lithié (schéma 96).

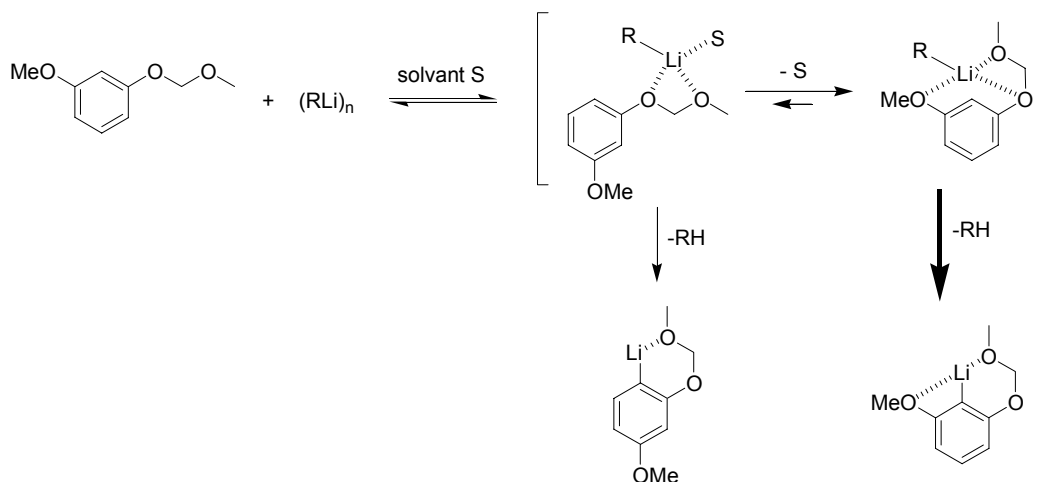


schéma 96

On voit donc que la nature du substituant intervient véritablement pour expliquer la sélectivité de cette réaction de métallation.

La déprotection de la fonction phénol est réalisée en milieu acide (HCl 4N) à  $50^{\circ}\text{C}$  dans un mélange 1,4-dioxane/MeOH 1:1 pendant 5 heures. Le 2-iodo-3-méthoxyphénol **8** est ainsi isolé avec un rendement de 98% (schéma 97).

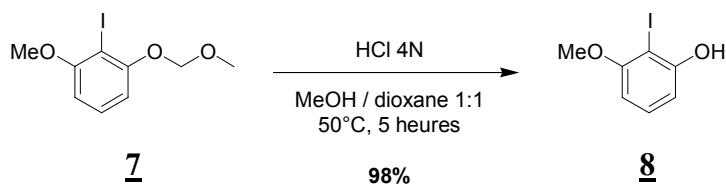


schéma 97

Nous avons ainsi optimisé la synthèse du 2-iodo-3-méthoxyphénol **8** en passant d'un rendement de 14% (2 étapes) à un rendement de 80% (3 étapes). Les autres étapes de la synthèse du MeO-NAPhePHOS restent inchangées et sont décrites ci-après.

### c) Hydrogénation asymétrique de la pentane-2,4-dione

L'hydrogénation énantiosélective des dicétones-1,3 en diols de configuration *anti* a été décrite par Noyori. Cette méthodologie met en œuvre des complexes du ruthénium portant le



ligand BINAP.<sup>133</sup> Pour une grande majorité d'exemples, les excès énantiomériques et diastéréomériques sont excellents. Une variante de cette réaction a été mise au point au laboratoire<sup>134</sup> et a servi dans ce travail : l'hydrogénation asymétrique de la pentane-2,4-dione catalysée par des complexes chiraux du ruthénium permet d'obtenir le pentane-2,4-diol optiquement pur avec d'excellents rendements.

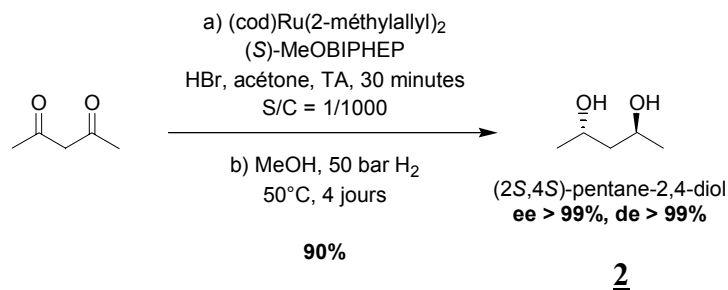


schéma 98

L'hydrogénation asymétrique de cette dicétone a été réalisée à l'échelle de 100 mmoles. L'utilisation d'une diphosphine atropoisomère de configuration (*S*) permet d'accéder au diol de configuration (*S,S*), alors que le ligand de configuration (*R*) conduit à l'énantiomère (*R,R*).

#### d) Synthèse du 1-iodo-β-naphtol

Le β-naphtol a été iodé régiosélectivement en position 1 par un mélange de NaI, NaOH et NaClO dans le méthanol à 0°C.<sup>135</sup>

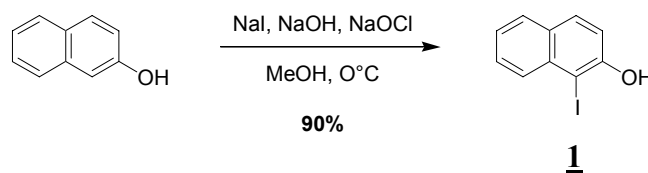


schéma 99

Le rendement en produit isolé est élevé pour des conditions expérimentales relativement douces. De plus, le contrôle de la réaction est possible car à chaque goutte d'hypochlorite de sodium ajoutée, une couleur orange apparaît, témoignant de la formation *in situ* de diiode. Lorsque la coloration devient persistante, la réaction est arrêtée et traitée par une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium. Après évaporation des solvants, le produit est reprécipité dans un mélange méthanol/eau et isolé avec un rendement supérieur à 90%.

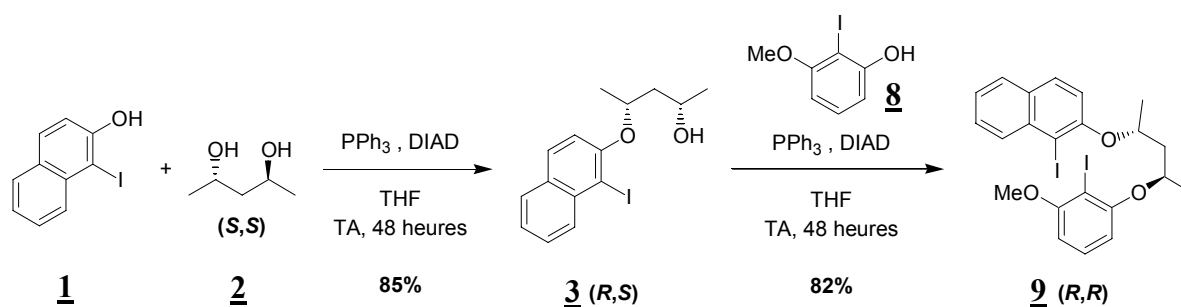
#### e) Synthèse du diéther chiral

Ayant optimisé la synthèse du 2-iodo-3-méthoxyphénol **8**, ce dernier a pu être introduit dans une des deux réactions successives de *Mitsunobu* afin de former le diéther diiodé, le (2*R*,4*R*)-2-(2'-iodo-3'-méthoxyphénoxy)-4-(1''-iodo-2''-naphtoxy)pentane **8** (schéma 100).

<sup>133</sup> a) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumabayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629. b) Mezzeti, A.; Consiglio, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1675.

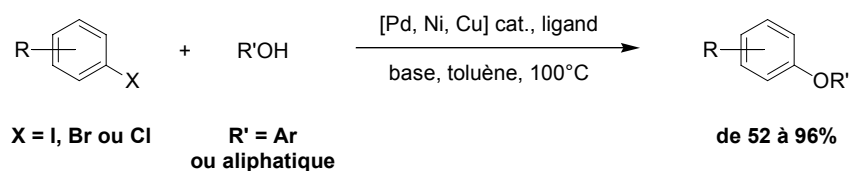
<sup>134</sup> Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Marinetti, A.; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 480.

<sup>135</sup> Edgar, K. J.; Falling, S. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5287.



Dans les conditions décrites par *Mitsunobu*, le 1-iodo-β-naphtol **1** réagit avec un équivalent de (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol **2** en présence de DIAD et de PPh<sub>3</sub>. Le (2*S*,4*R*)-4-(1'-iodo-2'-naphtoxy)pentan-2-ol **3** est alors obtenu avec un rendement de 85%. Ce produit réagit ensuite, dans les mêmes conditions, avec le 2-iodo-3-méthoxyphénol **8** pour conduire au diéther dihalogéné **9** avec un rendement de 82%. Le rendement global de cette séquence est plus élevé que celui de l'autre séquence possible, celle où le 2-iodo-3-méthoxyphénol est engagé dans la première étape. Le rendement global n'est alors que de 62% à comparer aux 70% obtenus suivant le schéma 100.

Dans le but d'optimiser la synthèse du ligand, nous avons voulu substituer les réactions de *Mitsunobu* successives, qui génèrent une quantité non négligeable de sous-produits, par des réactions d'alkylation de phénols catalysées par des complexes de palladium. Suite à leurs travaux sur l'amination d'halogénures aromatiques par des complexes de palladium, les équipes de Buchwald<sup>136</sup> et Hartwig<sup>137</sup> ont développé de nouvelles méthodes de couplage efficaces entre des halogénaures aromatiques et des alcools aliphatiques ou aromatiques. Cependant, si les résultats observés avec les phénols sont excellents, l'utilisation d'alcools aliphatiques ne donnent pas toujours de très bons rendements.



Nous avons tenté d'appliquer les conditions décrites par Buchwald et Hartwig au couplage entre le pentane-2,4-diol et un substrat aromatique modèle, le 3-bromoanisole (schéma 102). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

<sup>136</sup> a) Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369. b) Torraca, K. E.; Kuwabe, S.-I.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12907. c) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973.

<sup>137</sup> a) Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5413. b) Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224.

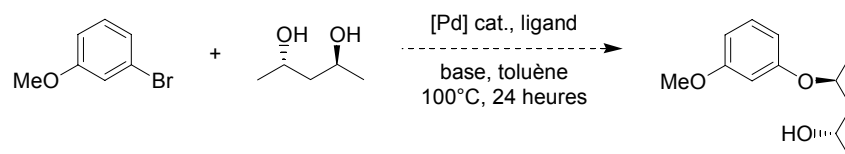


schéma 102

entrée	catalyseur	ligand	base	résultat
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(t-Bu) <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dégradation
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	
3	Pd(dba) <sub>2</sub>		NaH	

tableau 4

Les conditions testées ne permettent pas d'obtenir le produit de couplage désiré. Seul le produit de réduction, formé apparemment au cours d'une étape de  $\beta$ -élimination, est observé dans la plupart des essais effectués. Nous n'avons donc pas continué cette étude compte-tenu de la faible réactivité du diol-1,3 dans les conditions retenues.

#### f) Couplage intramoléculaire

L'étape suivante de la synthèse est la formation de la liaison aryle-aryle à partir du dérivé diiodé **8** dans les conditions de couplage décrites par Lipshutz. L'agrafe chirale permet un excellent contrôle de la diastéréosélectivité.

Ainsi, le diéther acyclique précédemment formé est traité par 3 équivalents de *n*-BuLi à  $-78^\circ\text{C}$  dans le THF. Le composé organolithié formé réagit ensuite avec 1,5 équivalents de CuCN à basse température. Le cuprate d'ordre supérieur intermédiaire est oxydé, dans une dernière étape, par de l'oxygène gazeux préalablement séché (garde à  $-78^\circ\text{C}$  + garde de CaCl<sub>2</sub>) pour éviter toute hydrolyse (schéma 103).

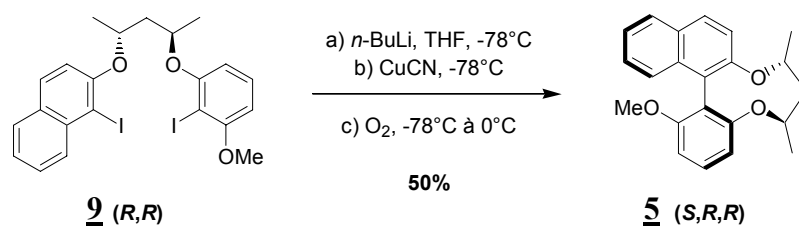


schéma 103

Le diéther cyclique **5** est isolé avec un rendement de 50% sous la forme d'un seul diastéréoisomère, le seul sous-produit isolé lors de cette réaction de couplage étant le diéther déhalogéné (schéma 104)

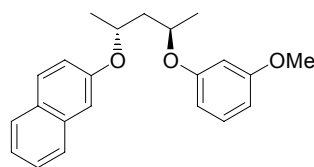
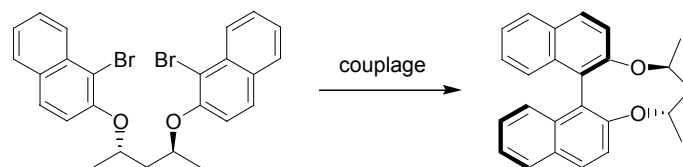


schéma 104

La configuration (*S*) du biaryle formé avait été établie par diffraction de rayons X.<sup>138</sup> Cette configuration relative est en fait établie par rapport à celle de l'agrafe chirale de configuration connue (*R,R*), le (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol **2** ayant subi une double inversion de stéréochimie lors des réactions séquentielles de *Mitsunobu*.

Le contrôle de la diastéréosélectivité, lors de ce couplage, est très important car il permet d'obtenir un biaryle et par la suite un ligand, optiquement pur sans avoir recours au dédoublement. Avant les travaux de G. Michaud, cette méthode n'avait jamais été appliquée à la synthèse de diphosphines. Elle représente une alternative synthétique efficace pour l'obtention de diphosphines atropoisomères énantiomériquement pures.

L'excellent contrôle de stéréochimie à l'aide de cette agrafe chirale était attendu sur la base des données de la littérature. La stéréosélectivité pourrait être liée à une stabilité différente des deux composés cycliques diastéréoisomères (si l'état de transition est proche du produit final) qui serait alors contrôlée par les interactions stériques entre les groupes méthyles de l'agrafe chirale et le reste de la molécule. Ces interactions semblent cependant trop faibles pour expliquer la bonne différenciation des deux états de transition diastéréoisomères. Lors de son étude sur la réaction de couplage intramoléculaire, Sugimura avait établi, par des calculs de modélisation moléculaire, une différence d'énergie de 7 kcal/mol entre les deux diastéréoisomères du dérivé cyclique du schéma 105. Il avait attribué la bonne stéréosélectivité à cette différence d'énergie.



**A** : *n*-BuLi, CuCN, puis O<sub>2</sub> à -78°C : **de > 99%**  
**B** : *n*-BuLi à -78°C puis Fe(acac)<sub>3</sub> à -80°C : **de > 99%**

schéma 105

Par la suite, Sugimura a proposé une autre explication à ce phénomène.<sup>139</sup> Dans le cas de la formation de liaisons aryle-aryle, Sugimura a observé que la température n'a pas d'effet sur la

<sup>138</sup> Thèse de doctorat, Guillaume Michaud, Université Paris VI.

<sup>139</sup> a) Sugimura, T.; Tei, T.; Mori, A.; Okuyama, T.; Tai, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *121*, 2128. b) Sugimura, T.; Hagiya, K.; Sato, Y.; Tei, T.; Tai, A.; Okuyama, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 37.

diastéréosélectivité. Les expériences, qui ont consisté à faire varier la température de  $-88^{\circ}\text{C}$  à  $150^{\circ}\text{C}$ , ont montré que, dans cette gamme de températures, la stéréochimie du produit obtenu était la même et que l'autre diastéréomère n'était jamais observé. Etant donné que les variations de température n'ont pas d'effet sur la stéréosélectivité, Sugimura avance l'hypothèse d'un contrôle entropique de la réaction. D'après le modèle d'Eyring, deux paramètres thermodynamiques définissent le rapport de vitesse entre les deux voies  $r$  ou  $s$  des réactions stéréosélectives :

$$\text{Ln } \frac{k_r}{k_s} = -\Delta\left(\frac{\Delta H_{rs}}{RT}\right) + \Delta\left(\frac{\Delta S_{rs}}{R}\right)$$

Le premier terme est le différentiel d'enthalpie d'activation, dont l'effet dépend de la température et est généralement associé aux contraintes stériques, électroniques et structurales dans l'état de transition de la réaction. Le second est l'entropie, indépendante de la température, qui est lié à la notion de probabilité. Si le contrôle de la réaction est entropique, la diastéréosélectivité proviendrait d'une préférence du produit de départ à assumer une conformation donnée. Celle-ci serait plus proche de l'un des état de transition que de l'autre. Ce phénomène est à mettre en relation avec les études sur l'effet Thorpe-Ingold. Le schéma 106 explicite ce concept dans le cas du couplage entre les noyaux aromatiques de notre étude.

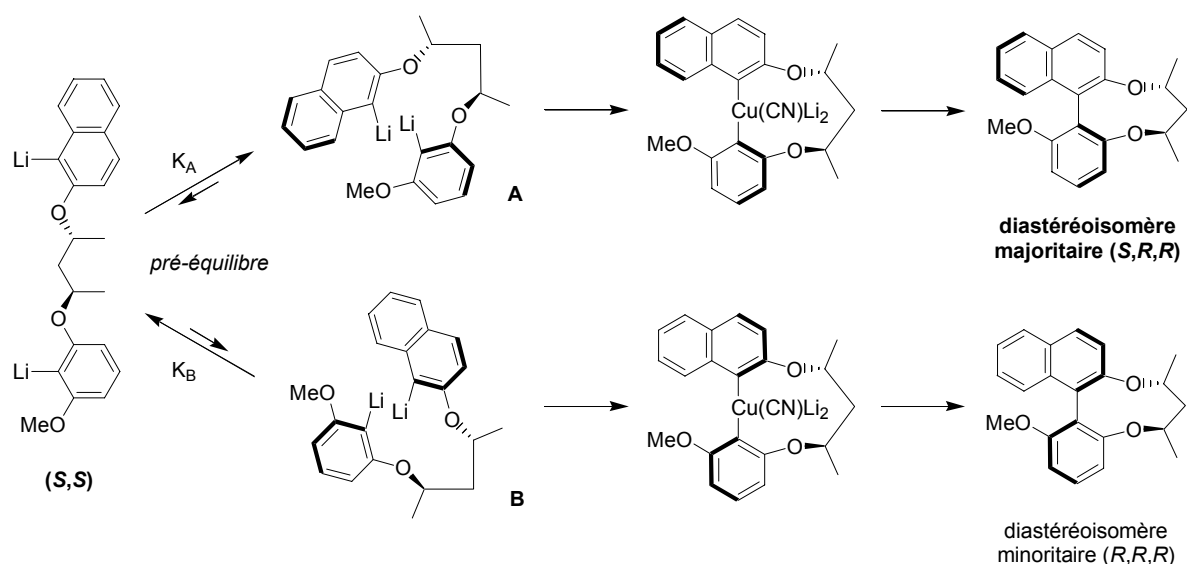


schéma 106

La produit de départ adopterait préférentiellement la conformation **A** pour conduire au produit de couplage de configuration  $(S)$ . La baisse de l'entropie serait dans ce cas plus importante que dans l'autre.

#### g) Coupure de l'agrafe chirale

L'agrafe chirale est déplacée par réaction du diéther cyclique avec le tribromure de bore, dans le dichlorométhane, pour conduire au diol biaryle de configuration  $(R)$  (schéma 107).

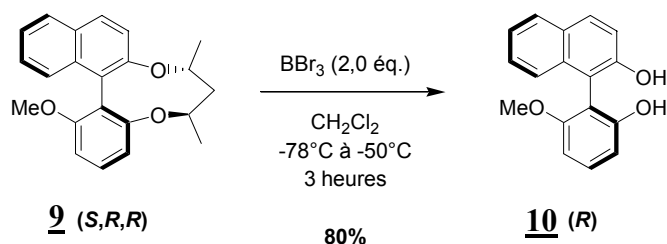


schéma 107

Les conditions optimales, pour obtenir le (*R*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **10**, imposent une remontée en température de  $-78^{\circ}\text{C}$  à  $-50^{\circ}\text{C}$  en 3 heures. En effet, la coupure de l'agrafe n'est pas totale après 4 heures d'agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$  et les produits majoritaires formés sont ceux résultant de la coupure d'une seule des deux fonctions éther. Par contre, si le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à  $-20^{\circ}\text{C}$ , il y a apparition d'un triol issu de la coupure du groupement méthoxy. Dans les conditions retenues, le biphenol **10** est obtenu avec un rendement de 80%.

La pureté énantiomérique de ce biphenol atropoisomère dissymétrique a pu être déterminé à ce stade par une analyse en HPLC chirale. Le chromatogramme montre la présence d'un unique pic, prouvant ainsi que l'excès énantiomérique est supérieur à 99%.

#### h) Introduction des groupements phosphorés : le couplage de Cai

La dernière étape de notre synthèse consiste en l'introduction des groupements phosphorés sur le biaryle dissymétrique. La méthodologie suivie est celle développée par l'équipe de Cai de la société Merck en 1994. Les auteurs ont mis au point une méthode simple et efficace de préparation du BINAP optiquement pur à partir du BINOL par l'intermédiaire du triflate par une nouvelle réaction de couplage catalytique. Néanmoins, un des problèmes qui pouvait être rencontré était l'empoisonnement du catalyseur par un excès de diphosphine atropoisomère formée. Afin de contourner cet obstacle, il était donc impératif de trouver un métal de transition ayant très peu d'affinité pour de tels ligands. Le nickel, espèce métallique plus petite et plus dure, d'un point de vue acide-base, que la plupart des éléments de la cinquième et sixième lignes de la classification périodique (Pd, Rh, Ru ou Pt), s'est révélé être un choix fort judicieux. Après une étude minutieuse de catalyseurs, l'utilisation du complexe  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$  a permis d'obtenir de très bons résultats.

Dans une première étape, le (*R*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **10** est transformé en son ditriflate **11** par action de l'anhydride triflique en présence de pyridine dans le dichlorométhane. Après 16 heures d'agitation à température ambiante et filtration sur alumine neutre, le composé de configuration (*S*), représenté dans le schéma 108, est isolé avec un rendement de 92%.

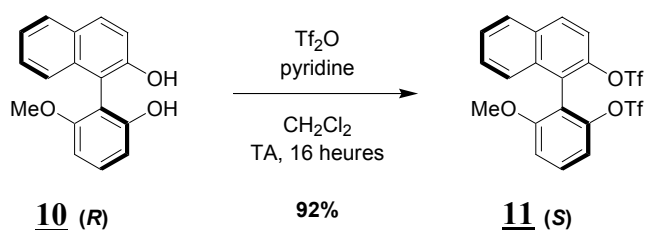


schéma 108

Ensuite, selon le protocole décrit par Cai, le ditriflate **11** est converti en un mélange de diphosphine **12** et d'oxydes de phosphine correspondants, **13** et **13'**, par action de diphénylphosphine, de DABCO, et d'une quantité substoechiométrique de NiCl<sub>2</sub>dppp (20% mol.) dans le DMF à 100°C pendant 3 jours (schéma 109).

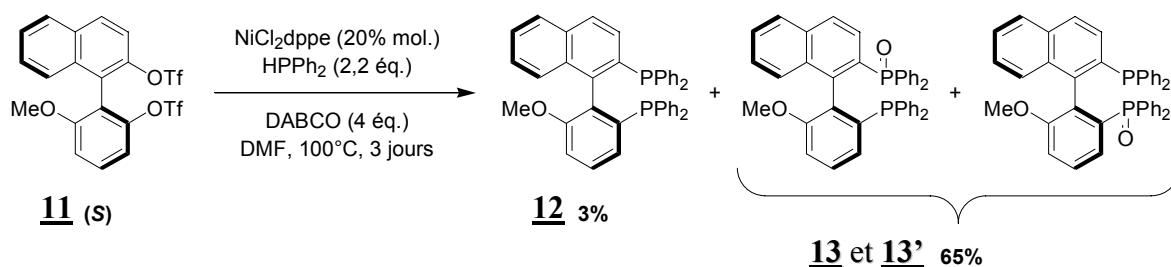


schéma 109

On ne peut malheureusement pas s'affranchir d'une oxydation partielle de la diphosphine malgré les conditions inertes utilisées. Les produits majoritaires isolés sont les deux monoxydes **13** et **13'** du MeO-NAPhePHOS, une faible quantité de diphosphine **12** étant alors récupérée. L'oxydation avait été observée déjà, mais dans une moindre mesure, par Cai dans la synthèse du BINAP. La diphosphine et les oxydes sont purifiés et obtenus séparément par chromatographie sur gel de silice.

Une étape de réduction des oxydes de phosphine est ensuite nécessaire. Pour ce faire, les deux monoxydes de phosphine sont mis en réaction avec un mélange de tri-*n*-butylamine et de trichlorosilane dans le xylène à 140°C pendant une nuit. Afin d'éviter toute oxydation, nous avons purifié la diphosphine par chromatographie du brut réactionnel sur gel de silice sous atmosphère d'argon et avec des solvants dégazés. La diphosphine **12** est alors obtenue avec un rendement de 98% et un rendement global de 68% à partir du ditriflate **11**.

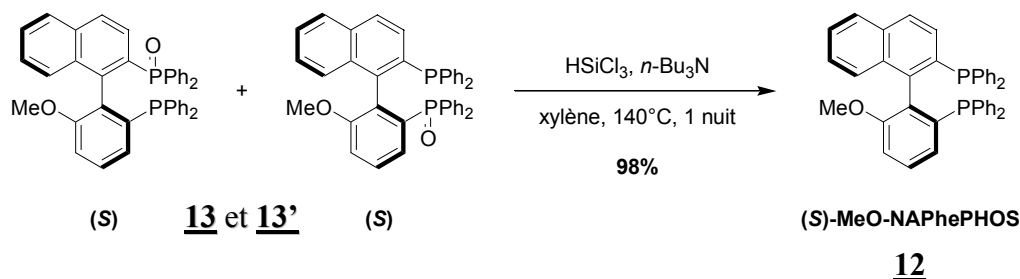


schéma 110

Le rendement global optimisé de la synthèse de la diphosphine dissymétrique (S)-MeO-NAPhePHOS **12** est de 18%, à comparer aux 2% obtenus lors de la première étude.

Le ligand de configuration (R) a également été synthétisé, avec un rendement similaire, en utilisant la même méthodologie et le (2*R*,4*R*)-pentan-2,4-diol **2** comme agrafe chirale.

## C. Conclusion

L'optimisation de la synthèse du MeO-NAPhePHOS a permis d'obtenir la diphosphine avec un rendement global de 18%. La même approche pourrait s'appliquer à de nombreux

groupements aromatiques ou hétéroaromatiques dans le but d'élaborer toute une famille de diphosphines atropoisomères dissymétriques. Dans le cadre de ce travail, nous avons décidé de nous intéresser à la synthèse de deux nouveaux ligands, le MeDioxy-MeO-BiPhePHOS, combinaison des fragments méthoxyphényle et benzodioxole, et le TriMe-NAPhePHOS, combinaison des fragments naphthyle et triméthylphényle.

### III. Essais de synthèse du MeDioxy-MeO-BiPhePHOS

Au vu des excellents résultats de catalyse asymétrique obtenus par l'utilisation du SEGPHOS et du MeO-BIPHEP, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un ligand combinant le fragment 3,4-(méthylènedioxy)phényle du SEGPHOS avec le fragment méthoxyphényle du MeOBIPHEP. Les groupements oxygénés, par leurs propriétés stéréoelectroniques, semblent être à l'origine de la bonne sélectivité et efficacité de ces ligands dans certaines réactions catalytiques. Par exemple, l'hydrogénation asymétrique du 2-oxopropanol catalysée par des complexes du ruthénium illustre l'efficacité des diphosphines atropoisomères comportant des groupements oxygénés. Alors que le ligand BINAP ne conduit qu'à un excès énantiomérique de 89%, les ligands MeO-BIPHEP et SEGPHOS, dans les mêmes conditions, fournissent le propan-1,2-diol avec des sélectivités respectives de 96 et 98,5%.

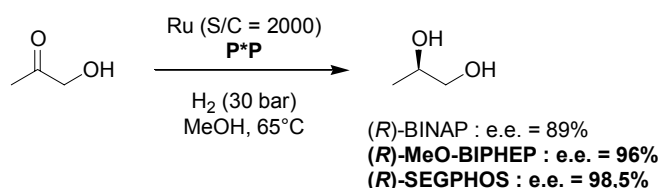


schéma 111

Le schéma rétrosynthétique envisagé est similaire à celui du MeO-NAPhePHOS.

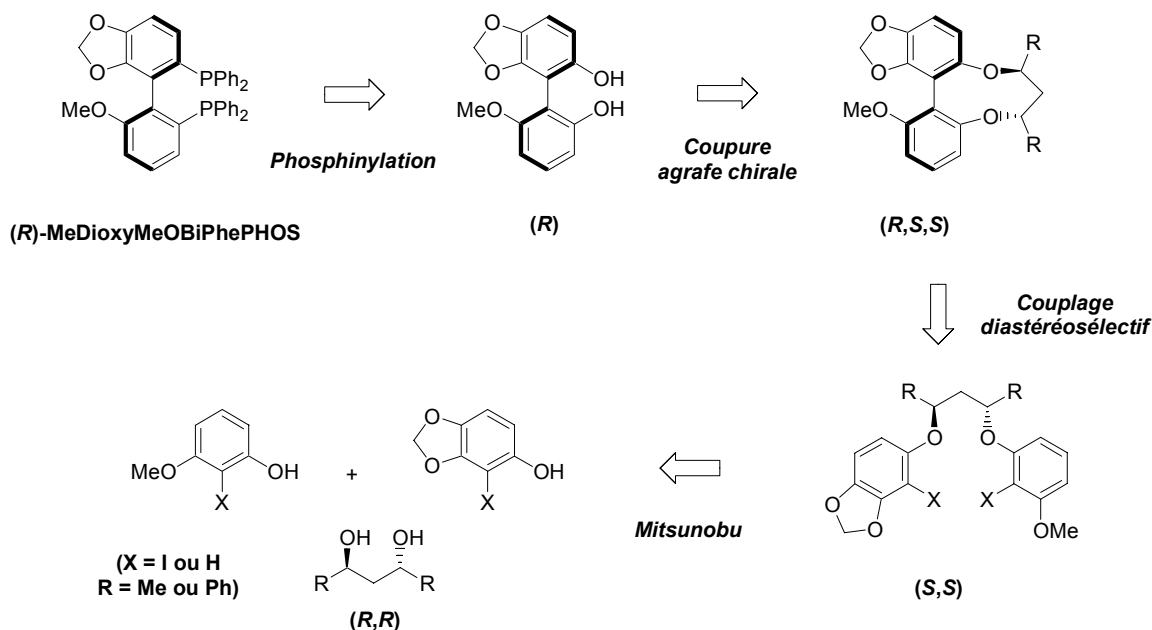


schéma 112



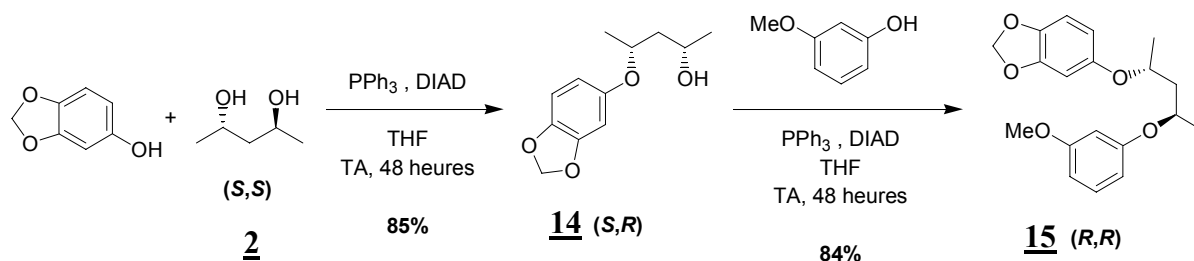
Pour cette synthèse, nous avons envisagé d'utiliser deux types de copules chirale, le pentane-2,4-diol **2** et le 1,3-diphénylpropane-1,3-diol. En effet, dans ce cas, il est tout à fait envisageable que l'utilisation du tribromure de bore pour la coupure de la copule chirale dérivée du pentane-2,4-diol entraînerait également la coupure des groupements méthoxy et méthylènedioxy. L'utilisation du 1,3-diphénylpropane-1,3-diol pourrait être une bonne alternative car l'agrafe chirale serait dans ce cas déplacée par une réaction d'hydrogénolyse des liaisons benzyliques.

### A. Première approche : par couplage d'un dérivé non halogéné

Nous avons tout d'abord envisagé la possibilité d'utiliser directement le 3-méthoxyphénol et le sésamol, produits commerciaux, sans les fonctionnaliser par des atomes d'halogène. L'objectif est de les introduire chacun dans l'une ou l'autre des réactions successives de *Mitsunobu*, et de réaliser le couplage intramolécule diastéréosélectif des deux fragments aromatiques non halogénés. Les fonctions oxygénées des aromatiques devraient permettre d'orienter la lithiation sur les sites souhaités sans avoir recours aux échanges halogène/métal.

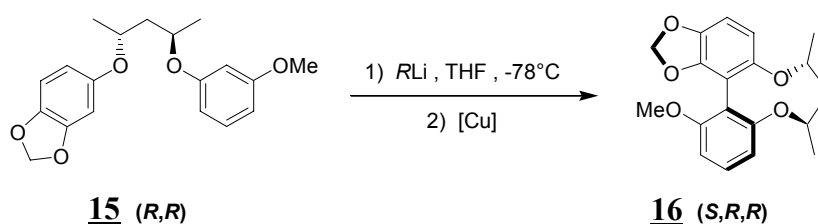
#### 1) Synthèse du diéther chirale

Le sésamol réagit avec un équivalent de (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol **2** en présence de DIAD et de triphénylphosphine. Le produit **14** de la première réaction de *Mitsunobu* est alors obtenu avec un rendement de 85%. Ce composé, dans les mêmes conditions, réagit avec le 3-méthoxyphénol pour donner accès au diéther **15** avec un rendement de 84% (schéma 113).



#### 2) Couplage intramolécule diastéréosélectif

La réaction de couplage diastéréosélectif a ensuite été tentée dans les diverses conditions décrites par Lipshutz et Delogu (schéma 114). Les essais de couplage réalisés sont répertoriés dans le tableau 5.



entrée	base	n éq.	conditions	résultat
1	<i>t</i> -BuLi	3.0	CuCN / O <sub>2</sub>	produit de départ
2	<i>n</i> -BuLi	3.0	CuCN / O <sub>2</sub>	produit de départ
3	<i>n</i> -BuLi	4.0	CuI / pyridine	produit de départ / produit de couplage 1:1

tableau 5

Seule la méthode de Delogu (entrée 3) a permis d'isoler le produit de couplage **16** attendu. Cependant, si les résultats observés sont acceptables à l'échelle de la millimole, les rendements chutent considérablement lorsque l'on accroît la quantité de matière mise en jeu. Un essai sur 25 millimoles a été effectué et le rendement est inférieur à 10%. Cette méthode ne semble pas compétitive avec la deuxième approche ci-dessous pour la synthèse de cette diphosphine.

## B. Deuxième approche : par couplage d'un dérivé dihalogéné

A la lecture de nos résultats, il apparaît plus judicieux de s'orienter, comme dans le cas du MeO-NAPhePHOS, vers des précurseurs halogénés, à savoir le 2-iodo-3-méthoxyphénol **8** et le 2-iodo-3,4-méthylènedioxyphénol **19**.

### 1) Synthèse des précurseurs

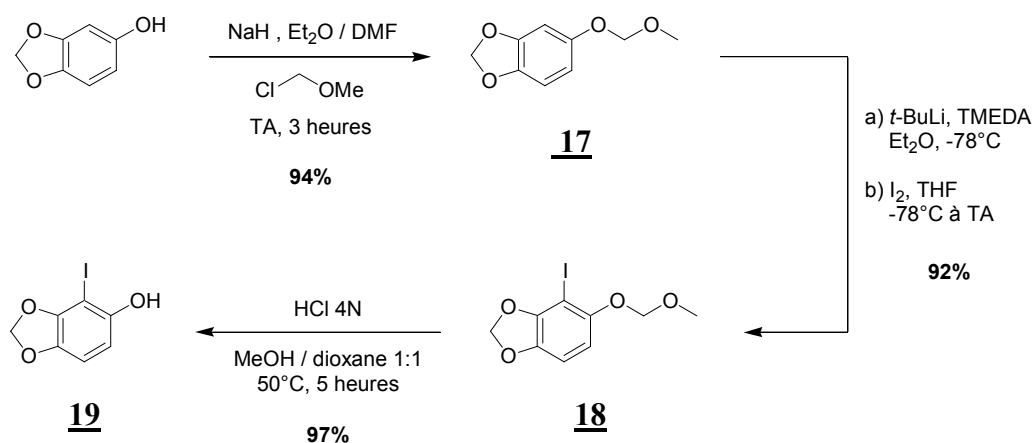


schéma 115

La protection du sésamol est réalisée dans un mélange Et<sub>2</sub>O/DMF, en présence de NaH et de chlorométhylméthyléther (schéma 115). Le produit d'alkylation **17** est alors obtenu, après distillation sous vide, avec un rendement de 94%.

La iodation régiosélective en position 2 du *O*-(méthoxyméthyl)-3,4-méthylènedioxyphénol **17** a été réalisée par le même mode opératoire que celui utilisé pour la synthèse du 1-iodo-6-méthoxy-2-méthoxyméthoxybenzène **7**. Le rendement obtenu est alors de 92%.

Les groupements OMOM et OCH<sub>2</sub>O offrent également ici une très bonne orientation en position 2 par des phénomènes de chélation de l'espèce lithié.

La déprotection de la fonction phénol est réalisée en milieu acide (HCl 4N) à 50°C dans un mélange 1,4-Dioxane/MeOH 1:1 pendant 5 heures. Le 2-iodo-3,4-méthylènedioxyphénol **19** est isolé avec un rendement de 97%.

Nous avons donc synthétisé du 2-iodo-3,4-méthylènedioxyphénol **19** avec un rendement de 84% sur trois étapes. Ce produit a été engagé dans l'une des réactions successives de *Mitsunobu* afin de former le précurseur du couplage intramoléculeire diastéréosélectif.

## 2) Synthèse du diéther chiral

Le 2-iodo-3,4-(méthylènedioxy)phénol **19** réagit avec un équivalent de (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol **2** en présence de DIAD et de PPh<sub>3</sub>. Le (2*S*,4*R*)-4-(2'-iodo-3',4'-méthylènedioxyphénoxy)pentan-2-ol **20** est alors obtenu avec un rendement de 85%. Ce produit réagit ensuite, dans les mêmes conditions, avec le 2-iodo-3-méthoxyphénol **8** pour conduire au diéther dihalogéné **21** avec un rendement de 82% (schéma 116).

Le rendement global observé au cours de cette séquence est plus élevé si c'est le 2-iodo-3,4-méthylènedioxyphénol (70%) et non le 2-iodo-3-méthoxyphénol (65%) qui est utilisé lors de la première étape.

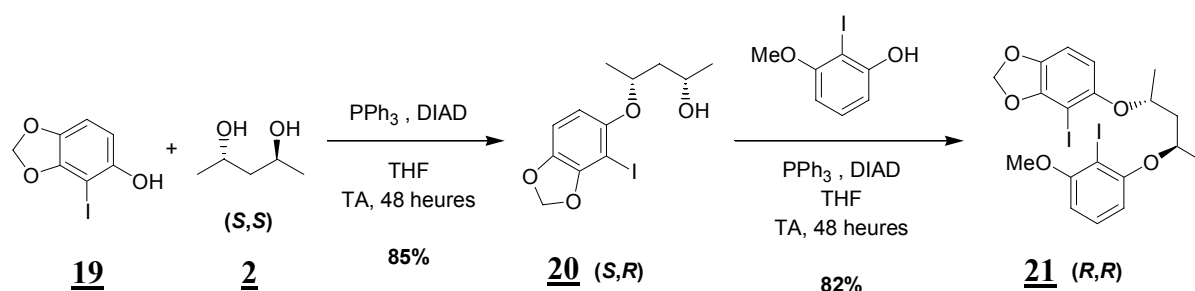


schéma 116

## 3) Couplage intramoléculeire diastéréosélectif

La formation de la liaison aryle-aryle à partir de ce dérivé diodé a été réalisée dans les conditions utilisées pour les synthèses du MeO-NAPhePHOS. Le diéther cyclique **22** est isolé avec un rendement de 48% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère (schéma 117).

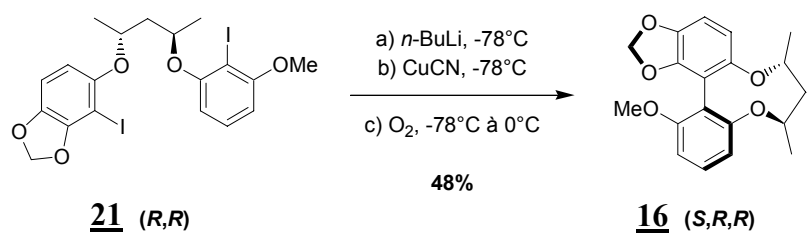


schéma 117

#### 4) Coupure de l'agrafe chirale

L'agrafe chirale pourrait être déplacée par réaction du diéther cyclique **16** avec le tribromure de bore (schéma 118). Cependant, la coupure des groupements méthoxy et méthylènedioxy présents sur les deux fragments aromatiques est une réaction parasite potentielle.

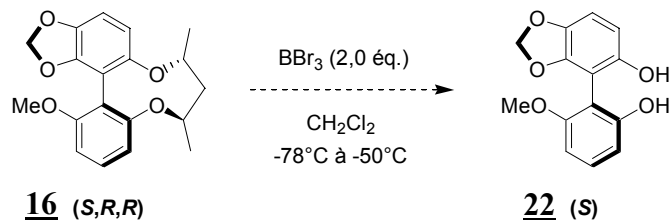


schéma 118

Dans les conditions habituelles, à savoir une remontée en température de  $-78^{\circ}\text{C}$  à  $-50^{\circ}\text{C}$  en 3 heures après addition de  $\text{BBr}_3$ , une seule des fonctions éther subit la coupure par le tribromure de bore. Les produits obtenus sont ceux présentés dans le schéma 119 et comportent chacun la perte du groupement  $\text{OCH}_2\text{O}$ .

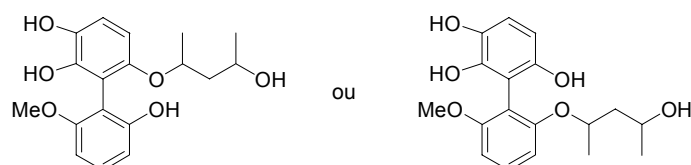


schéma 119

D'autres essais, dans lesquels plusieurs paliers de température ont été étudiés, n'ont pas permis d'isoler le produit attendu. Il est à noter qu'une température supérieure à  $-20^{\circ}\text{C}$  entraîne la formation des 5 fonctions phénoliques.

Il apparaît ainsi judicieux d'envisager le remplacement de l'agrafe chirale de départ, soit le (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol **2**, par une nouvelle agrafe qui serait déplacée dans des conditions opératoires ne nécessitant pas l'utilisation du tribromure de bore et qui seraient compatibles avec la présence des fonctions oxygénées.

#### C. Troisième approche : le 1,3-diphénylpropane-1,3-diol comme agrafe chirale

Il a été envisagé ici d'utiliser une copule chirale dérivé du (1*S*,3*S*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol **23**, agrafe déjà utilisé par Sugimura lors de ses études sur les couplages intramoléculaires diastéréosélectifs. La présence de deux carbones benzyliques sur cette molécule permettrait la coupure de l'agrafe chirale par une réaction d'hydrogénolyse.

1) Synthèse du 1,3-diphénylpropane-1,3-diol énantiomériquement pur

a) Etude bibliographique

Il existe plusieurs voies d'accès au 1,3-diphénylpropane-1,3-diol optiquement enrichi. En 1996, Roos développe une synthèse efficace des (1*R*,3*R*)- et (1*S*,3*S*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diols avec une très grande pureté énantiomérique (e.e. > 99%).<sup>140</sup> L'étape clé consiste en un dédoublement cinétique via une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless à partir du 1,3-diphénylprop-1-én-3-one.

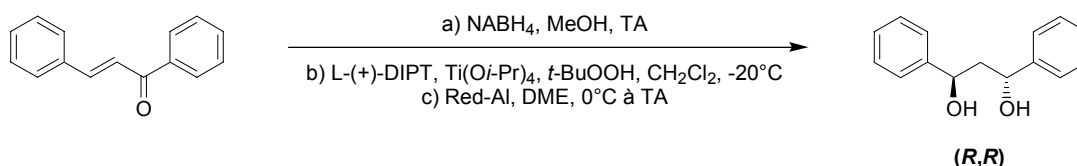


schéma 120

En 2000, l'équipe de Yamada décrit la synthèse de 1,3-diarylpropane-1,3-diols optiquement purs par réduction énantiosélective au borohydrure de sodium de la dicétone correspondante.<sup>141</sup> L'utilisation d'un catalyseur chiral de cobalt permet d'accéder au diol-1,3 avec un excès énantiomérique de 98% et un rapport *dl*/mésos de 84:16.

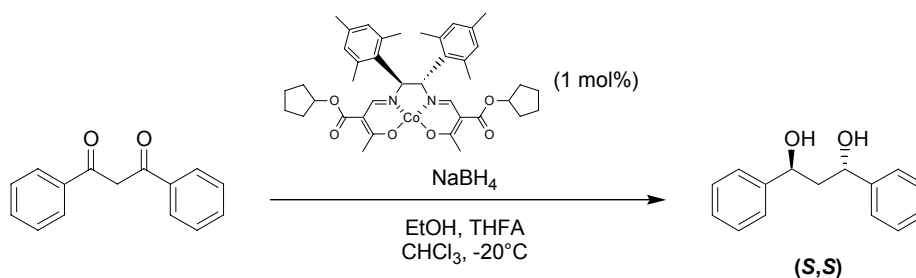


schéma 121

Le 1,3-diphénylpropane-1,3-diol peut être préparé par hydrogénation asymétrique. En 1995, l'équipe de Salvadori décrit l'hydrogénation asymétrique du dibenzoylméthane à l'aide du complexe  $[(R)\text{-BIPHEMP}\}\text{RuCl}_2]$  sous 100 bar d'hydrogène.<sup>142</sup> Alors que la conversion est totale au bout de 64 heures, la composition stéréoisomérique du mélange réactionnel a montré un rapport (*S,S*)/(*R,R*)/mésos de 88:6:6, soit un excès énantiomérique de 82% et un excès diastéréomérique de 88%.

Enfin, tout récemment, Ikariya a développé un système catalytique efficace basé sur la réaction de transfert d'hydruure. Le dibenzoylméthane est quantitativement réduit avec un excès énantiomérique de 99% en présence d'un mélange de HCOOH/Et<sub>3</sub>N et d'un catalyseur chiral de ruthénium, le RuCl[(*S,S*)-*N*-(*p*-toluènesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine](*p*-cymène).<sup>143</sup>

<sup>140</sup> Roos, G. H. P.; Donovan, A. R. *Synlett* **1996**, 1189.

<sup>141</sup> Ohtsuka, Y.; Kubota, T.; Ikeno, T.; Nagata, T.; Yamada, T. *Synlett* **2000**, 535.

<sup>142</sup> Pini, D.; Mandoli, A.; Iuliano, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1031.

<sup>143</sup> Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1712.

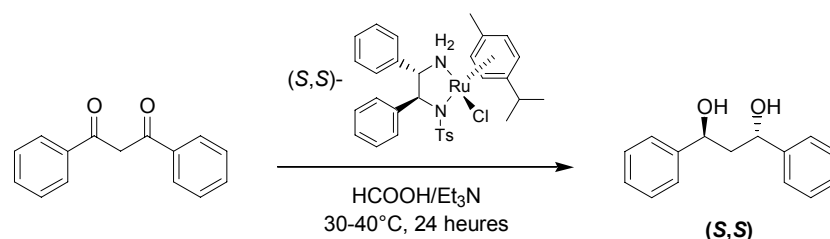


schéma 122

## b) Résultats

Pour notre étude, nous avons choisi de préparer le 1,3-diphénylpropane-1,3-diol par hydrogénation asymétrique du dibenzoylméthane. Plusieurs essais d'hydrogénation énantiosélective ont été réalisés en utilisant le (cod)Ru( $\eta^3$ -2-méthylallyl) $_2$  et le MeO-BIPHEP (schéma 123).

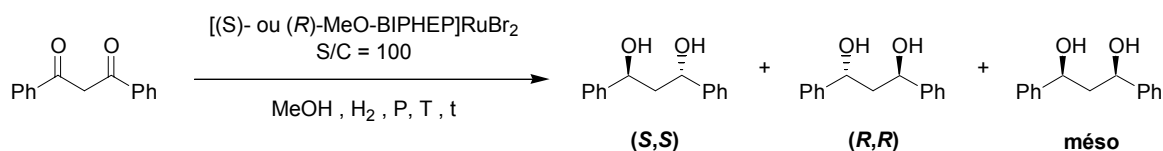


schéma 123

Les résultats sont répertoriés dans le tableau 6.

entrée	ligand	P (bar)	T (°C)	t (heures)	conv. (%)	e.e.(%)	e.d. (%)
1	(S)-MeO-BIPHEP	50	50	64	100	78	89
2	(R)-MeO-BIPHEP	100	50	64	100	85	91
3	(S)-MeO-BIPHEP	100	50	64	100	86	93
4	(S)-MeO-BIPHEP	10	50	64	$\epsilon$	-	-
5	(S)-MeO-BIPHEP	100	TA	100	100	85	91

tableau 6

Les conversions ont été mesurées par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel et les excès énantiomériques et diastéréomériques par HPLC sur colonne chirale.

On observe tout d'abord que les excès énantiomériques et diastéréomériques sont ici moins bons que ceux obtenus dans l'hydrogénation asymétrique de la pentanedione. Une augmentation de la pression améliore légèrement les excès énantiomériques (entrées 1 et 2). L'activité du catalyseur est considérablement réduite à basse pression (entrée 4) et la température n'a pas d'effet significatif sur l'énantiosélectivité (entrées 2 et 5).

Les conditions de l'entrée 5 ont alors été retenues afin d'obtenir le (1*S*,3*S*)- et le (1*R*,3*R*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol **23** en plus grande quantité. Les réactions d'hydrogénation ont été effectuées avec un taux catalytique de 1%. Dans ces conditions, le dibenzoylméthane est

entièrement converti en (1*S*,3*S*)- ou (1*R*,3*R*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol. Après recristallisation dans l'AcOEt, les excès énantiomériques et diastéréomériques sont supérieurs à 99% et les rendements proches de 75%.

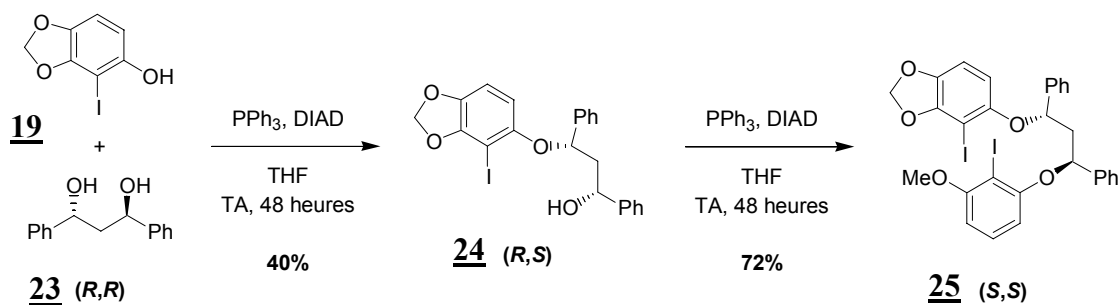
produit	rdt (%)	e.e. (%)	e.d. (%)
(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1,3-diphénylpropane-1,3-diol	74	> 99	> 99
(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1,3-diphénylpropane-1,3-diol	77	> 99	> 99

tableau7

Le (1*R*,3*R*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol a tout d'abord été utilisé comme agrafe chirale pour la synthèse du ligand de configuration (*S*).

## 2) Synthèse du diéther chirale

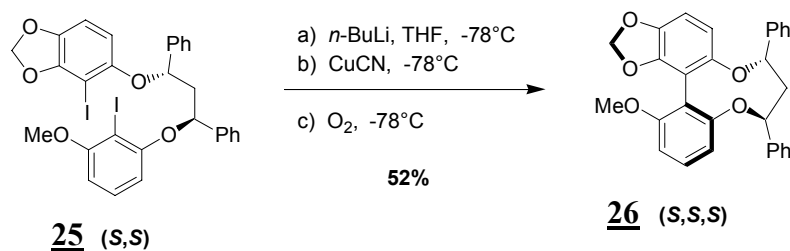
Les deux substrats halogénés ont été engagés successivement dans la réaction de *Mitsunobu* avec le (1*R*,3*R*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol (schéma 124).



Le rendement global de la réaction est de 29%.

## 3) Couplage intramoléculaire diastéréosélectif

L'étape suivante de la synthèse est la formation de la liaison aryle-aryle dans les conditions décrites par Lipshutz. Cette réaction de couplage a permis d'isoler le diéther cyclique avec un rendement de 52% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère (schéma 125). La stéréochimie du squelette biaryle a été attribuée par analogie avec le MeO-NAPhePHOS.



#### 4) Coupure de l'agrafe chirale

Afin de déplacer la nouvelle agrafe chirale, les conditions d'hydrogénolyse décrites par Sugimura<sup>144</sup> ont été considérées (schéma 126).

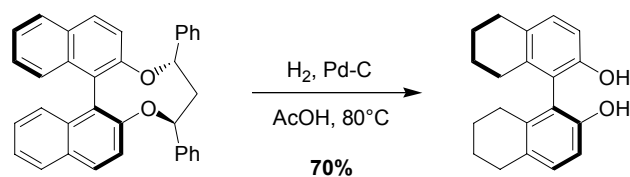


schéma 126

La méthode la plus efficace en terme de rendement semble être la réaction d'hydrogénolyse à 80°C dans l'acide acétique en présence de Pd/C. Par conséquent, nous avons placé l'éther macrocyclique **26** dans des conditions analogues et décrites dans le schéma 127.

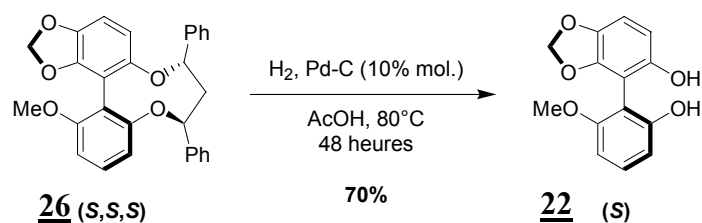


schéma 127

Les conditions retenues ont permis d'isoler le (*S*)-6-méthoxy-5',6'-méthylènedioxy-2,2'-biphénol **22** avec un rendement de 70%. Il est à noter que l'hydrogénolyse du diéther cyclique **26** à 30°C, dans le méthanol et en présence de Pd-C, n'a pas permis d'obtenir le produit attendu, seul le produit de départ étant récupéré après purification.

#### 5) Introduction des groupements phosphorés

La dernière étape de notre synthèse consiste en l'introduction des groupements phosphorés sur le biaryle dissymétrique. Dans un premier temps, le diol biarylique **22** est converti en ditriflate **27** par l'anhydride triflique, en présence de pyridine dans le dichlorométhane. Le ditriflate de configuration (*S*) est isolé avec un rendement de 92% après 16 heures d'agitation à température ambiante et filtration sur alumine neutre.

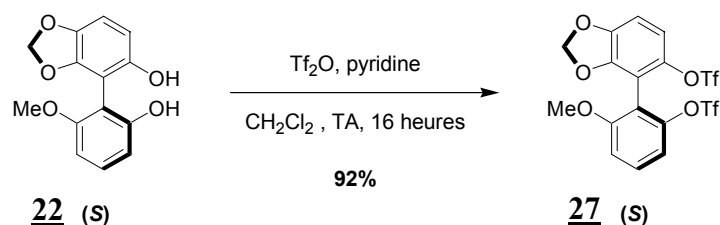


schéma 128

<sup>144</sup> Sugimura, T.; Yamada, H.; Inoue, S.; Tai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 649.



L'étape de phosphinylation, qui suit le même mode opératoire que celui utilisé dans la synthèse du MeO-NAPhePHOS, n'a pas permis d'isoler la diphosphine correspondante (schéma 129). Seul le ditriflate est récupéré avec un rendement de 75%. Un sous-produit correspondant au produit de réduction du ditriflate est également isolé avec un rendement de 20%.

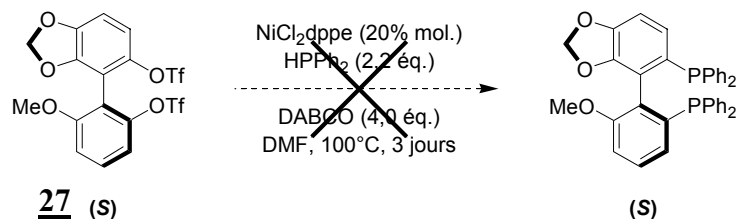


schéma 129

Une deuxième expérience, au cours de laquelle l'ajout des 2,2 équivalents de diphénylphosphine s'est fait non plus en 4 fois (*mode opératoire initial* : 4 x 0,55 équivalents en 12 heures) mais en 12 fois (12 x 0,18 équivalents en 12 heures) a été réalisée. Le but de cette modification était de s'affranchir d'une potentielle dégradation de la diphénylphosphine en solution. Malheureusement, il n'a pas été possible d'isoler la diphosphine attendue et seul le composé ditriflate **27** de départ est récupéré avec un rendement de 60%.

Au vu de cet échec, une nouvelle stratégie de synthèse, basée sur celle du BINAP-H8<sup>145</sup> et utilisant des conditions de phosphorylation décrites par Hayashi<sup>146</sup>, a alors été envisagée (schéma 130). Elle prévoit comme première étape l'introduction d'une fonction oxyde de phosphine par une réaction catalysée par le palladium

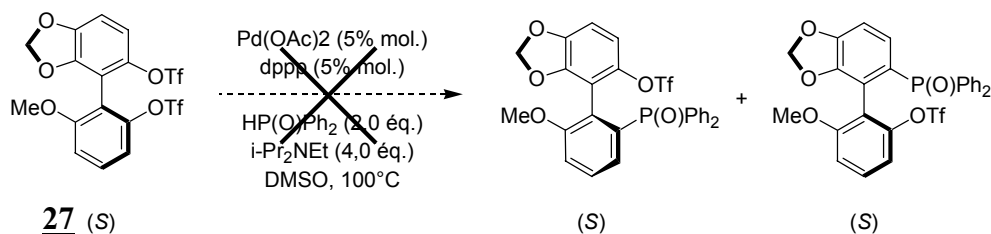


schéma 130

Malheureusement, dans les conditions décrites et après 16 heures d'agitation, il n'a pas été possible d'isoler aucun dérivé biarylique monophosphorylé. Une nouvelle fois, seul le ditriflate de départ **27** est obtenu avec un rendement de 80%. Même avec une quantité plus importante de catalyseur (20%), seul le ditriflate est récupéré.

Il a alors été envisagé de tester l'utilisation dans le protocole Merck de l'oxyde de diphénylphosphine comme source phosphorée (schéma 131).

<sup>145</sup> Kumobayashi, H.; Miura, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Zhang, X. *Synlett* **2001**, 1055.

<sup>146</sup> Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S.-L.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1945.

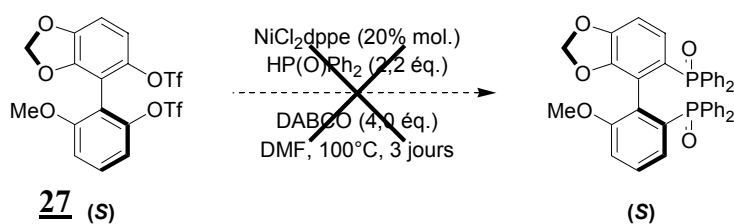


schéma 131

Ce mode opératoire n'a cependant pas permis d'isoler le bis-oxyde de phosphine, le produit de départ étant récupéré avec un rendement de 70%.

Egalement, un criblage de plusieurs catalyseurs a été effectué. Les complexes organométalliques utilisés et les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 8.

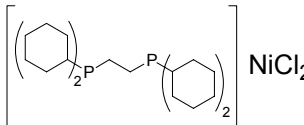
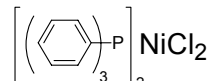
entrée	catalyseurs	conditions	résultat
1	 $\text{NiCl}_2$	<b>HPP<sub>h</sub>2</b> , DABCO DMF, 100°C, 3 jours	départ (80%)
2	 $\text{NiCl}_2$	<b>HPP<sub>h</sub>2</b> , DABCO DMF, 100°C, 3 jours	départ (85%)
3	$\text{Pd(OAc)}_2 + \text{dppp}$	<b>HP(O)Ph<sub>2</sub></b> , <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt DMSO, 110°C, 24 heures	départ (82%)
4	$\text{Pd(OAc)}_2 + \text{dppb}$	<b>HP(O)Ph<sub>2</sub></b> , <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt DMSO, 110°C, 24 heures	départ (60%)
5	$\text{Pd(OAc)}_2 + \text{dppe}$	<b>HP(O)Ph<sub>2</sub></b> , <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt DMSO, 110°C, 24 heures	départ (75%)
6	$\text{Pd(OAc)}_2 + \text{dppf}$	<b>HP(O)Ph<sub>2</sub></b> , <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt DMSO, 110°C, 24 heures	départ (80%)

tableau 8

La diphosphine attendue n'a pas pu être isolée malgré tous nos efforts et nos essais de phosphinylation ou de phosphorylation. Cette dernière étape d'introduction du groupement diphenylphosphine pose de véritables problèmes et semble ainsi poser les limites de notre stratégie de synthèse.

## D. Conclusion

La synthèse de ce nouveau ligand n'a malheureusement pas été achevée suite à l'impossibilité de réaliser la dernière étape. Notre travail a cependant permis l'obtention d'un nouveau

biphénol dissymétrique optiquement pur **22** avec un rendement de 5% sur 11 étapes (schéma 132). Ce composé sera utilisé dans la synthèse d'autres ligands atropoisomères phosphorés, les phosphoramidites.

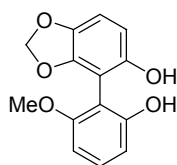


schéma 132

## IV. Synthèse du TriMe-NAPhePHOS

### A. Introduction

Suite à la synthèse du MeO-NAPhePHOS, nous avons voulu valider l'approche synthétique par la préparation d'un nouveau ligand, le TriMe-NAPhePHOS, combinaison d'un motif naphthyle du BINAP avec un motif triméthylphényle de l'HexaPHEMP.<sup>60</sup> L'avantage majeur de ce nouveau ligand est que le phénol de départ, le triméthylphénol, peut être halogéné facilement en raison de sa symétrie  $C_2$ , ce qui réduit significativement le nombre d'étapes de synthèse. Le schéma rétrosynthétique envisagé est similaire à celui du MeO-NAPhePHOS (schéma 133).

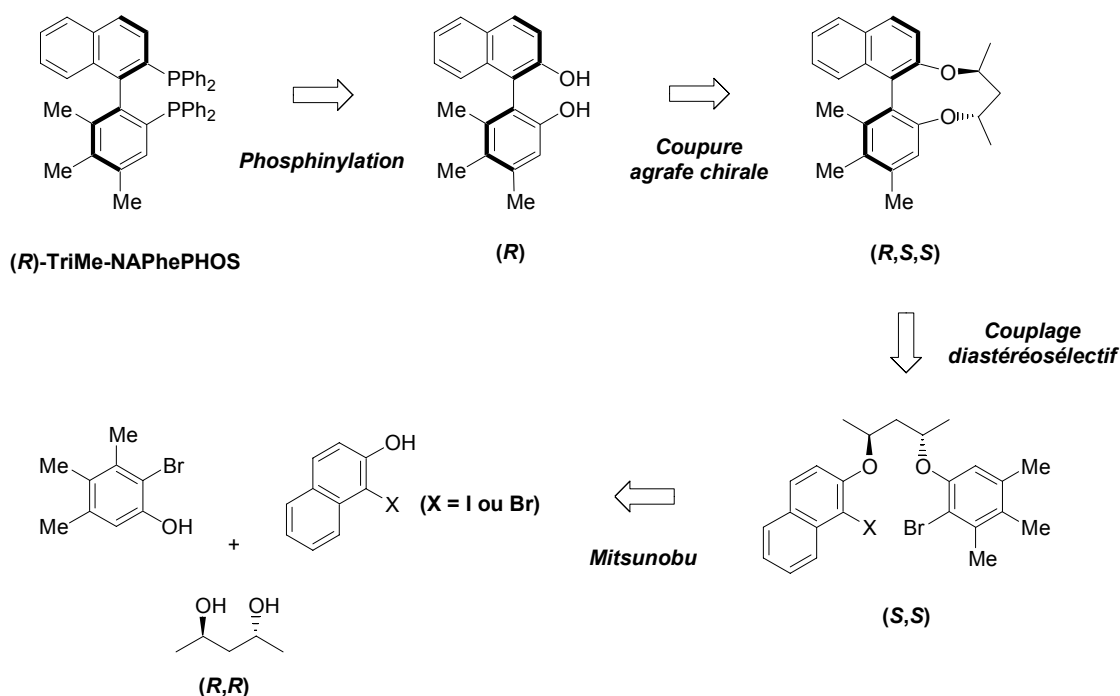


schéma 133

Afin d'étudier l'influence de l'atome d'halogène présent sur le noyau aromatique lors de l'étape de couplage intramoléculaire diastéréosélectif, nous avons choisi d'utiliser soit le  $\beta$ -naphthol bromé, soit le  $\beta$ -naphthol iodé.

## B. Synthèse du ligand

### 1) Synthèse des précurseurs

Les produits de départ sont le  $\beta$ -naphthol et le 3,4,5-triméthylphénol. Le 1-iodo- $\beta$ -naphthol est obtenu selon le mode opératoire présenté lors de la synthèse du MeO-NAPhePHOS. Nous avons également synthétisé le 1-bromo- $\beta$ -naphthol par réaction du  $\beta$ -naphthol avec un équivalent de *N*-bromosuccinimide dans l'acétonitrile (schéma 134). Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, le produit monobromé est isolé avec un rendement de 96%.

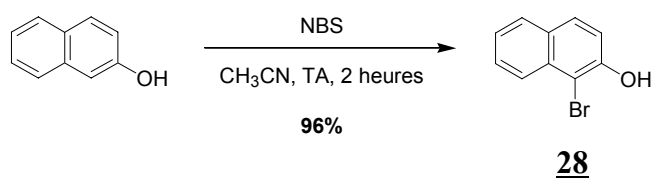


schéma 134

Le 3,4,5-triméthylphénol est monobromé par le *N*-bromosuccinimide dans le DMF à température ambiante (schéma 135). Le produit d'halogénéation **29** est isolé avec un rendement de 95%.

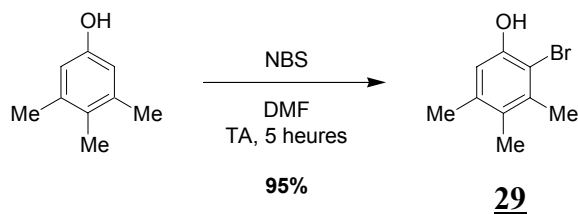


schéma 135

La durée de l'addition du *N*-bromosuccinimide est un facteur déterminant dans ces bromations. En effet, si celle-ci est réalisée trop rapidement, il y a apparition de produits dibromés, ce qui diminue de façon non négligeable le rendement de cette étape.

### 2) Synthèse du diéther chiral

Le diéther portant les deux noyaux aromatiques halogénés, précurseur du couplage intramoléculaire diastéréosélectif, est préparé selon la méthodologie habituelle par deux réactions successives de type *Mitsunobu* (schéma 136). Ce produit est obtenu avec un rendement de 78% pour X = I (**31**) et de 76% pour X = Br (**31'**).

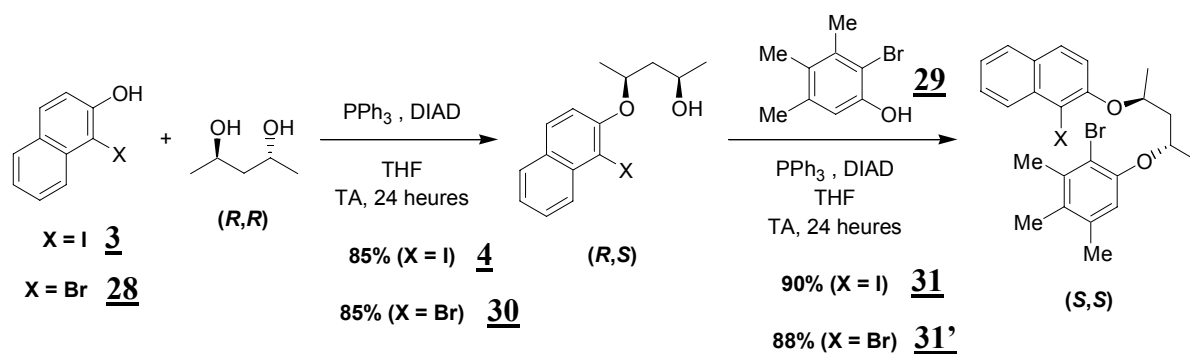


schéma 136

### 3) Couplage intramoléculaire

La réaction de couplage diastéréosélectif a été réalisée dans les conditions décrites précédemment, selon la méthode de Lipshutz (schéma 137).

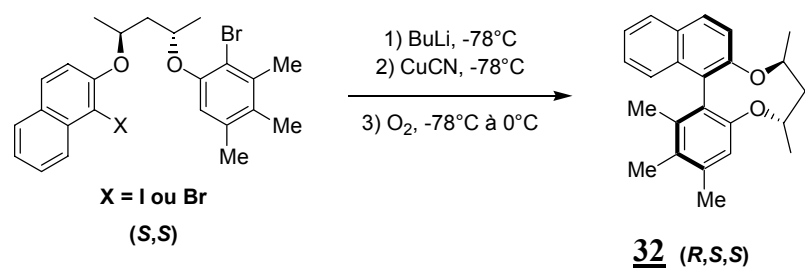


schéma 137

entrée	X	base	rdt (%)
1	I	<i>n</i> -BuLi	55
2	Br	<i>n</i> -BuLi	52
3	I	<i>sec</i> -BuLi	70
4	Br	<i>sec</i> -BuLi	68

tableau 9

Si le *n*-BuLi est utilisé comme base, le diéther cyclique est isolé avec un rendement moyen quelque soit la nature de X (entrées 1 et 2). L'utilisation du *sec*-BuLi comme base lithiée a permis d'optimiser le rendement de la réaction de couplage (entrées 3 et 4) et d'isoler le produit sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le passage par un dérivé iodo-bromé ou dibromé n'a que peu d'influence sur l'efficacité de cette réaction, les rendements observés étant sensiblement identiques.

#### 4) Coupure de l'agrafe chirale

L'agrafe chirale est déplacée par réaction du diéther cyclique avec le tribromure de bore dans des conditions de température moins contrôlées qu'auparavant étant donnée l'absence, dans ce cas, de groupements susceptibles de réagir avec le tribromure de bore. Le diol biarylique (*R*)-3,4,5-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **33** est obtenu avec un rendement de 80% (schéma 138).

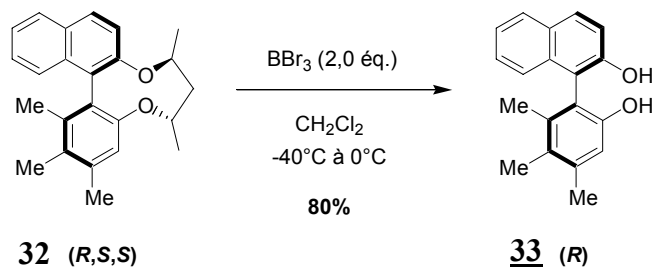


schéma 138

La pureté énantiomérique de ce biphenol atropoisomère dissymétrique **33** a pu être déterminée à ce stade par une analyse en HPLC chirale. Le chromatogramme montre la présence d'un unique pic, prouvant ainsi que l'excès énantiomérique est supérieur à 99%.

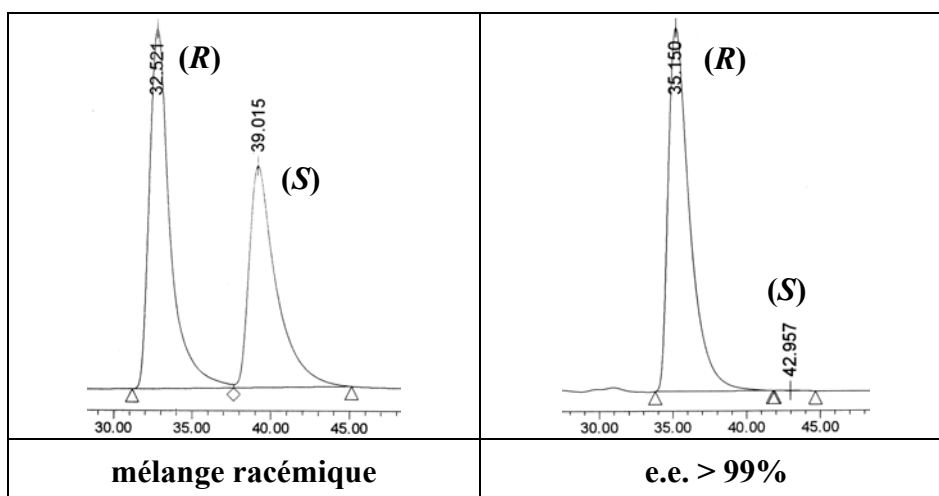


figure 2

#### 5) Introduction des groupements phosphorés

La dernière étape de notre synthèse consiste en l'introduction des groupements phosphorés sur le biaryle dissymétrique. Dans un premier temps, le diol biarylique **33** est converti en ditriflate **34** par l'anhydride triflique, en présence de pyridine dans le dichlorométhane. Le ditriflate, représenté sur le schéma 139, est isolé avec un rendement de 95% après 16 heures d'agitation à température ambiante et filtration sur alumine neutre.

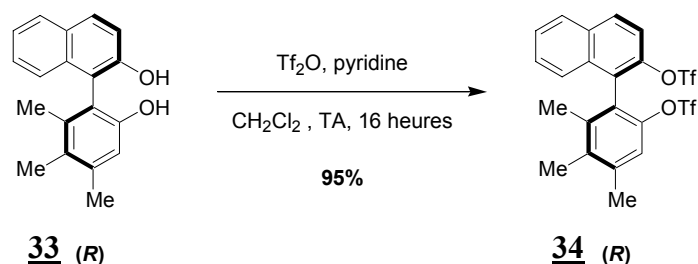


schéma 139

Un autre mode opératoire a également été mis en œuvre pour transformer le biphenol en ditriflate.<sup>60</sup> Ainsi, le (R)-3,4,5-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol réagit avec l'anhydride triflique en présence de 2,6-lutidine et d'une quantité catalytique de DMAP. Le ditriflate est alors obtenu avec un rendement comparable de 97%.

Ensuite, selon le protocole décrit par Cai, le ditriflate atropoisomère est converti en diphosphine correspondante par action d'une quantité catalytique de NiCl<sub>2</sub>dpppe (20% mol.), de diphénylphosphine et de DABCO dans le DMF à 100°C pendant 3 jours (schéma 140).

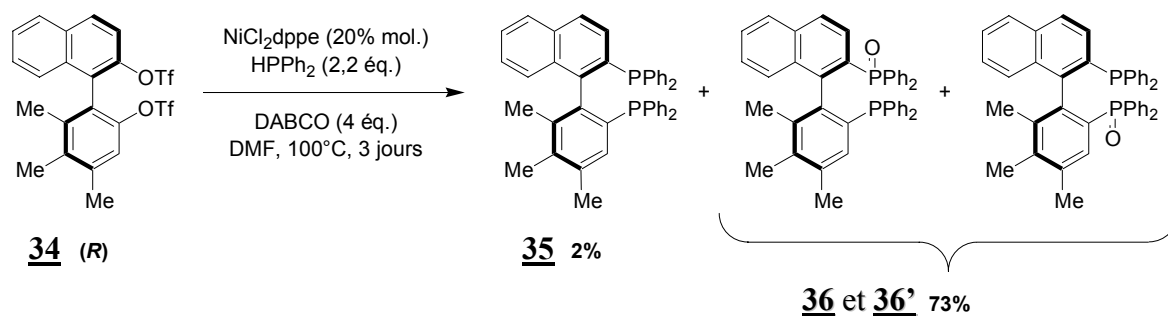


schéma 140

Une fois de plus, on ne peut malheureusement pas s'affranchir d'une oxydation partielle de la diphosphine malgré les conditions inertes utilisées. En effet, les produits majoritaires isolés sont les deux monoxydes du TriMe-NAPhePHOS **36** et **36'**.

Une étape de réduction des oxydes de phosphine est donc inévitable. Pour ce faire, les deux monoxydes de phosphine sont mis en réaction avec un mélange de tri-*n*-butylamine et de trichlorosilane dans le xylène à 140°C pendant une nuit. Le Tri-Me-NAPhePHOS est alors obtenu avec un rendement de 97% et un rendement global de 71% à partir du ditriflate.

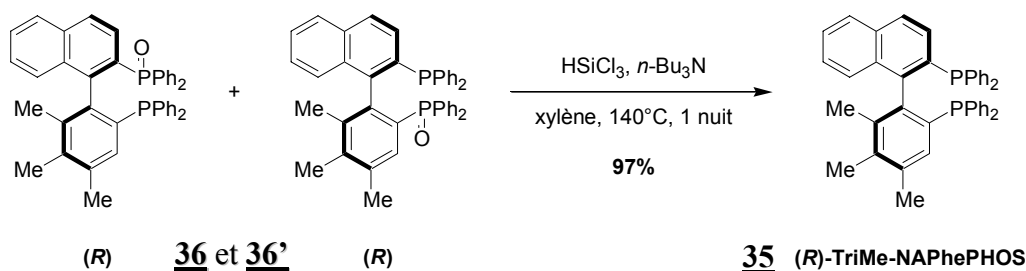


schéma 141

Le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  confirme la non-équivalence des deux atomes de phosphore avec des déplacements chimiques bien distincts de  $-13,9$  ppm et  $-14,0$  ppm et une constante de couplage  $J_{\text{PP}}$  de  $19,6$  Hz. (figure 3).

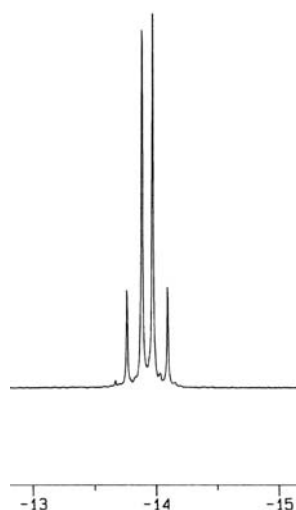


figure 3

Cette dernière étape de phosphinylation a posé des problèmes de reproductibilité qui ont été en fin de compte maîtrisés. Les problèmes semblent être liés à certains lots de catalyseur  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$  et à l'oxydation rapide de la diphénylphosphine. Tout en essayant de comprendre la raison de la non-reproductibilité, nous nous étions alors intéressés à tester de nouvelles approches pour transformer le ditriflate en diphosphine.

En 1999, l'équipe de Lipshutz a décrit la synthèse de triarylphosphines à partir de nonaflates et de triflates aromatiques.<sup>147</sup> Cette nouvelle réaction catalytique fait intervenir non plus la diphénylphosphine comme source de phosphore mais le complexe diphénylphosphine-borane, facilement accessible, solide et stable à l'air. En présence d'une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  dans l'acétonitrile à  $40^\circ\text{C}$ , toute une série de monophosphines aromatiques sont obtenues avec de très bons rendements.

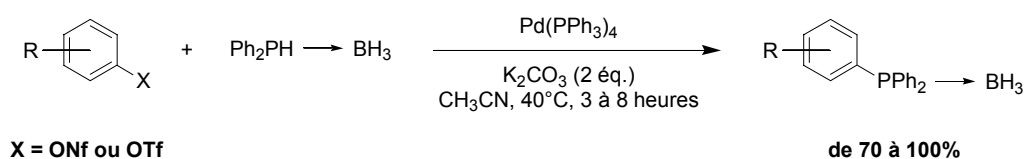


schéma 142

Cependant, aucun exemple d'utilisation de ditriflate atropoisomère n'a été décrit par les auteurs. Il nous a paru donc intéressant d'appliquer cette méthodologie à ces composés. Nous avons choisi d'utiliser le ditriflate du BINOL comme molécule modèle pour nos essais de couplage avec le complexe diphénylphosphine-borane. Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

<sup>147</sup> Lipshutz, B. H.; Buzard, D. J.; Yun, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 201.



entrée	catalyseur	base	conditions	résultat
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN, 40°C, 18 heures	départ
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN, reflux, 24 heures	départ
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	DMSO, 100°C, 16 heures	départ
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> + dppb	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	DMSO, 100°C, 16 heures	départ

tableau 10

Quelles que soient les conditions utilisées, il n'a pas été possible d'introduire un atome de phosphore. L'encombrement stérique du triflate du BINOL est sans aucun doute responsable de ce manque de réactivité. Il est à noter que l'utilisation d'une base aminée entraîne la décomplexation de la phosphine de son complexe avec le borane.

En 2000, l'équipe de Chan a mis au point un autre système catalytique efficace pour la synthèse de triarylphosphines à partir de triflates aromatiques.<sup>148</sup> Toute une série de phosphines fonctionnalisées ont pu être obtenues en présence de triarylphosphine comme source de phosphore et d'une quantité catalytique de Pd(OAc)<sub>2</sub>. Cette méthodologie a pour caractéristiques majeures de tolérer de nombreux groupements fonctionnels (éthers, cétones, esters et nitriles) et de ne pas nécessiter d'étape supplémentaire de réduction ou déprotection pour accéder à la phosphine libre. Même si aucun exemple d'application des ditriflates atropoisomères n'a été décrit par les auteurs, cette réaction a permis d'accéder à une nouvelle famille de ligands atropoisomères bidentes de type P,N, les PyPHOS, ligands qui se sont avérés très efficaces dans des réactions d'hydroboration asymétriques.<sup>149</sup>

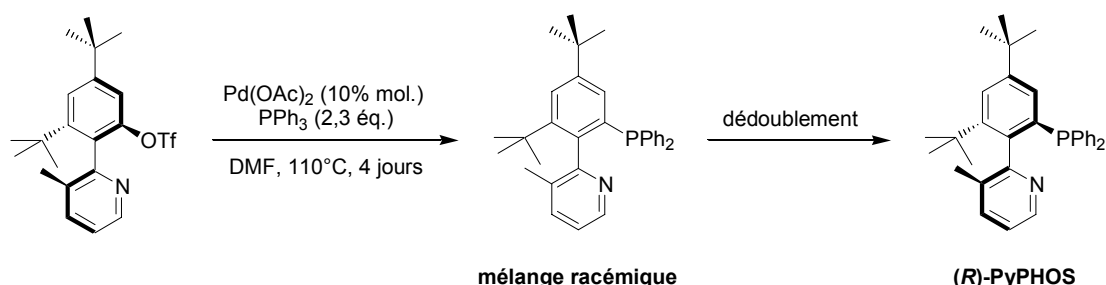


schéma 143

Nous avons voulu appliquer les conditions de Chan dans le but de synthétiser des diphosphines atropoisomères. Nous avons engagé le ditriflate du BINOL dans cette réaction catalytique. Malheureusement, aucune conversion n'a été observée, seul le produit de départ étant récupéré après plusieurs jours d'agitation à 110°C dans le DMF. Aucune trace de monophosphine n'est observée par RMN <sup>31</sup>P au cours de cette réaction de couplage.

<sup>148</sup> a) Kwong, F. Y.; Lai, C. W.; Tian, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10285. b) Kwong, F. Y.; Lai, C. W.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3537.

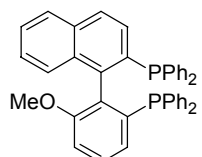
<sup>149</sup> a) Kwong, F. Y.; Chan, K. S. *Organometallics* **2001**, *150*, 2570. b) Kwong, F. Y.; Yang, Q.; Mak, T. C. W.; Chan, A. S. C.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2769.

## C. Conclusion

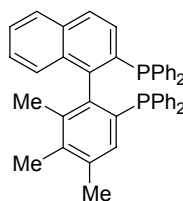
La diphosphine dissymétrique (R)-TriMe-NAPhePHOS a été synthétisée avec un rendement global de 20%. Le ligand de configuration (S) a également été obtenu, avec un rendement similaire, en utilisant la même méthodologie et le (2S,4S)-pentan-2,4-diol comme agrafe chirale. La synthèse de ce nouveau ligand a permis de valider, par un deuxième exemple, la stratégie envisagée tout au début du projet.<sup>150</sup> Les applications en catalyse asymétrique du TriMe-NAPhePHOS seront discutées dans le chapitre ci-après.

## V. Conclusion

Nous avons donc optimisé la synthèse du MeO-NAPhePHOS en passant d'un rendement de 2% en 10 étapes à un rendement de 18% en 12 étapes. Nous avons ensuite réalisé la synthèse d'un nouveau ligand chiral de type diphosphine atropoisomère sous sa forme énantiomériquement pure, le TriMe-NAPhePHOS avec un rendement de 24% en 10 étapes, en utilisant la même stratégie de synthèse.



(R) et (S)-MeO-NAPhePHOS



(R) et (S)-TriMe-NAPhePHOS

Cette stratégie de synthèse est d'autant plus efficace qu'elle est stéréosélective et que la configuration du ligand peut être contrôlée par la configuration du diol-1,3 utilisé comme auxiliaire chirale. Le schéma synthétique envisagé doit permettre de créer ainsi une série de ligands atropoisomères dissymétriques en choisissant convenablement les précurseurs aromatiques. En modulant la nature des noyaux aryles, on doit générer des ligands possédant des propriétés géométriques et électroniques bien spécifiques et variées.

Les échecs rencontrés lors des essais de synthèse du MeODioxy-MeO-BiPhePHOS, combinaison du fragment 3,4-(méthylènedioxy)phényle avec le fragment méthoxyphényle, posent cependant les limites de la stratégie de synthèse.

La suite de notre travail a consisté à évaluer l'efficacité des deux ligands en catalyse asymétrique en comparaison avec des ligands commerciaux symétriques tels que le BINAP et le MeO-BIPHEP.

<sup>150</sup> Madec, J.; Michaud, G.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2253.

## **Chapitre III**

### **Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques en catalyse énantiosélective**



## Chapitre III. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques en catalyse énantiosélective

### I. Introduction

Dans la première partie consacrée aux rappels bibliographiques, nous avons vu qu'un grand nombre de diphosphines chirales par atropoisomérisation avaient été synthétisées et utilisées dans de nombreuses réactions catalytiques, le plus souvent avec d'excellentes efficacités et sélectivités. Dans cette introduction est présentée une liste non exhaustive de ces différentes applications.

Parmi tous les ligands de type diphosphine atropoisomère décrits dans la littérature, le BINAP est bien évidemment celui qui a été le plus souvent utilisé en catalyse asymétrique.<sup>151</sup> Il est généralement considéré comme le ligand de référence. La réaction d'isomérisation asymétrique d'allylamines catalysée par des complexes du rhodium a été développée par l'équipe de Noyori en 1982 et permet d'obtenir de manière quantitative des énamines chirales avec de très bons excès énantiomériques.<sup>152</sup> La société Takasago fut la première à mettre au point un procédé industriel catalytique pour la synthèse du (-)-menthol par isomérisation asymétrique.

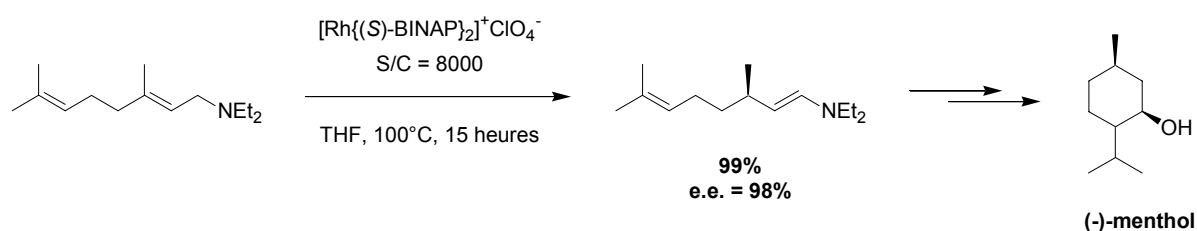


schéma 144

Le BINAP a notamment été utilisé dans un grand nombre de réactions d'hydrogénation asymétrique de substrats prochiraux avec d'excellents excès énantiomériques. Parmi les métaux de transition, le ruthénium est celui qui a été le plus fréquemment utilisé. Ainsi, les complexes ruthénium/diphosphine atropoisomère sont véritablement efficaces et sélectifs lorsqu'ils sont appliqués à l'hydrogénation asymétrique de cétones ou d'oléfines prochirales fonctionnalisées.<sup>153,154</sup> Cette méthodologie, qui a connu un essor considérable depuis le début des années 90, a permis l'obtention du Naproxène, premier agent anti-inflammatoire puissant non-stéroïdien.

<sup>151</sup> a) Akutagawa, S. *Appl. Catal. A* **1995**, 128, 171. b) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345.

<sup>152</sup> a) Tani, K.; Yamagata, T.; Otsuka, S.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 600. b) Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5208. c) Tani, K.; Yamagata, T.; Tatsuno, Y.; Yamagata, Y.; Tomita, K.-I.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Otsuka, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 217.

<sup>153</sup> a) Noyori, R. dans *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1994; pp. 1-93. b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; 2000; pp. 1-110.

<sup>154</sup> a) Genêt, J.-P. *Reductions in Organic Synthesis*; A.C.S. Symposium Series 641, 1996; pp. 31-51. b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 163.

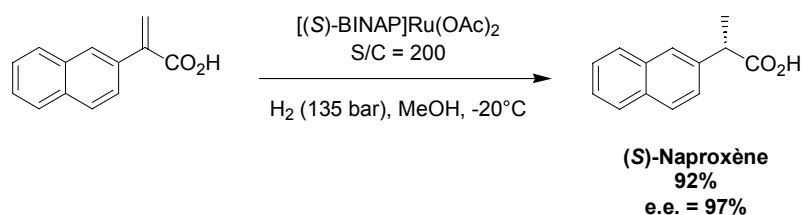


schéma 145

Les hydrogénations énantiosélectives seront présentées plus en détails par la suite puisque nous avons décidé d'y évaluer le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS.

En 1989, Hayashi utilise le BINAP dans des complexes du rhodium pour l'hydroboration asymétrique de dérivés styréniques.<sup>155</sup> Les alcools benzyliques correspondants sont alors obtenus avec de très bons rendements et d'excellentes sélectivités.

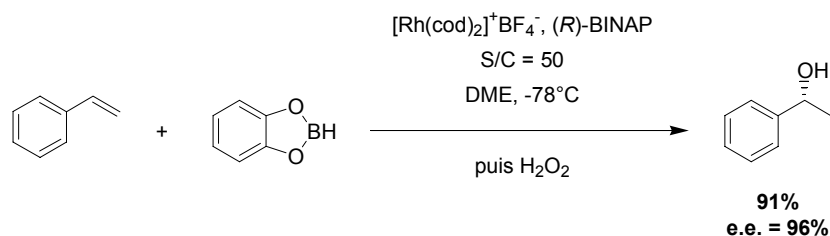


schéma 146

En 1992, l'équipe de Bosnich a développé une nouvelle réaction d'hydrosilylation asymétrique intramoléculaire d'oléfin catalysée par des complexes cationiques du rhodium.<sup>156</sup>

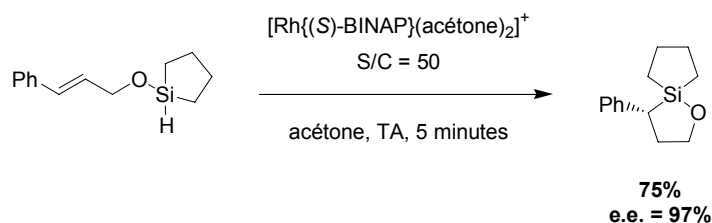


schéma 147

Depuis, d'autres diphosphines atropoisomères ont été évaluées dans des réactions d'hydrosilylation asymétrique d'imines<sup>157</sup> et de cétones aromatiques<sup>158</sup> et hétéroaromatiques catalysées par le cuivre.<sup>159</sup> Les excès énantiomériques obtenus sont excellents pour une grande diversité de substrats.

<sup>155</sup> Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426.

<sup>156</sup> Bergens, S. H.; Noheda, P.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2121.

<sup>157</sup> Lipshutz, B. H.; Shimizu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228.

<sup>158</sup> Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779.

<sup>159</sup> A) Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Noson, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045. b) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12917. c) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779.

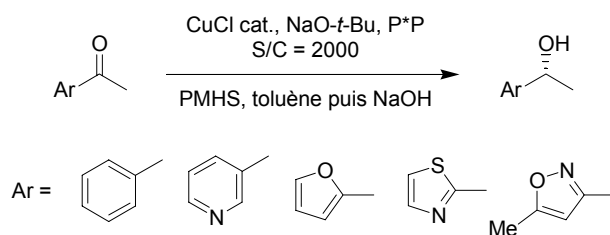


schéma 148

En 1997, Togni a étudié l'hydroamination asymétrique du norbornène catalysée par des complexes dinucléaires de l'iridium.<sup>160</sup> Le BINAP est le ligand qui offre les meilleurs résultats en termes de sélectivité (e.e.= 95%) en présence d'une source d'ions fluorures, indispensables à l'activité et à la sélectivité du catalyseur.

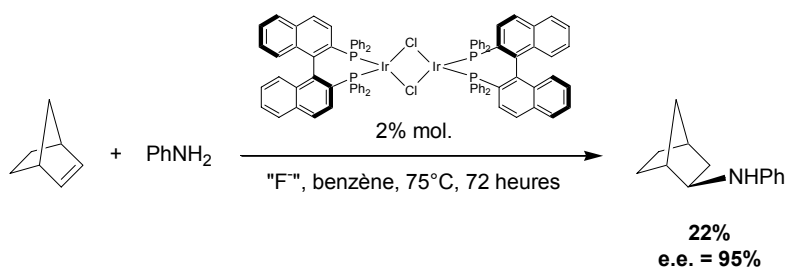


schéma 149

La mise au point de systèmes catalytiques efficaces pour la formation de liaison carbone-carbone est aujourd'hui un objectif majeur en catalyse énantiosélective. Aussi, la substitution d'acétates allyliques catalysée par des complexes de palladium a été largement étudiée.<sup>161</sup>

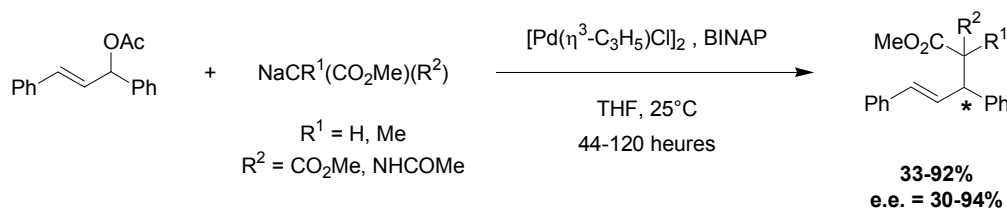


schéma 150

Le BINAP a également été pressenti comme promoteur des réactions de Heck inter- et intramoléculaires asymétriques. Shibasaki,<sup>162</sup> Overman<sup>163</sup> et Hayashi<sup>164</sup> furent les premiers à

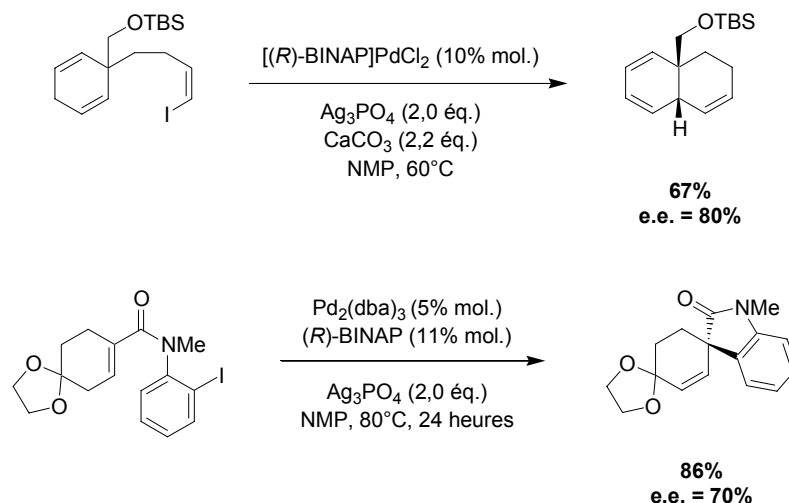
<sup>160</sup> Dorta, R.; Egli, P.; Zürcher, F.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857.

<sup>161</sup> Revues : a) Noyori, R. dans *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley : New-York, **1994**; pp 82-85. b) Hayashi, T. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: Weinheim, **1993**; pp325. c) heumann, A. dans *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C., Eds.; Wiley/VCH: Weinheim, **1998**; pp 251-259. d) Frost, C. G.; Howarth, J.; William, J. M. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089. e) Trost, B. M.; van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

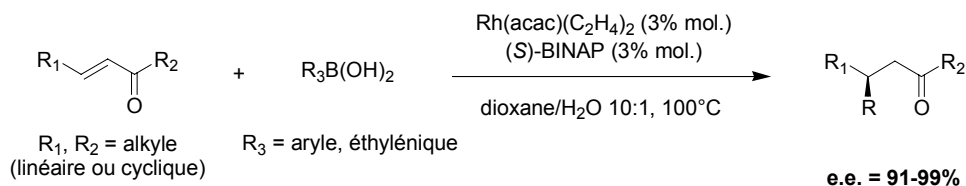
<sup>162</sup> a) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738. b) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1953. c) Kagechika, K.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4093.

<sup>163</sup> a) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *39*, 5846. b) Ashimori, A.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571.

décrire des systèmes catalytiques efficaces. La formation de dérivés polycycliques se fait parfois avec de bons rendements et de bonnes sélectivités.<sup>162,165</sup>



Les réactions d'addition conjuguée d'acides boroniques sur des énonés ont été développées par Hayashi et Miyaura.<sup>166</sup> Ces réactions, catalysées par des complexes rhodium/BINAP, offrent d'excellentes énantiosélectivités avec toute une série de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées.<sup>166e</sup>



Les couplages d'énynes-1,7 ont été développés tout récemment.<sup>167</sup> Ces réactions de cyclisation intramoléculaire permettent d'obtenir en une seule étape des diènes-1,4 avec de bons rendements et énantiosélectivités.<sup>168</sup>

<sup>164</sup> a) Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T. *Organometallics* **1993**, *12*, 4188. b) Ozawa, F.; Kobatake, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2505. c) Ozawa, F.; Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 267. d) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417. e) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.

<sup>165</sup> a) Ashimori, A.; Bachand, B.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477. b) Tietze, L. F.; Thede, K.; Schimpf, R.; Sannicolò, F. *Chem. Commun.* **2000**, 583. c) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

<sup>166</sup> Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.

<sup>167</sup> Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704.

<sup>168</sup> Revues: a) Trost, B.M.; Krische, M.J. *Synlett* **1998**, *1*. b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34. c) Trost, B.M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2405. d) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. e) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.



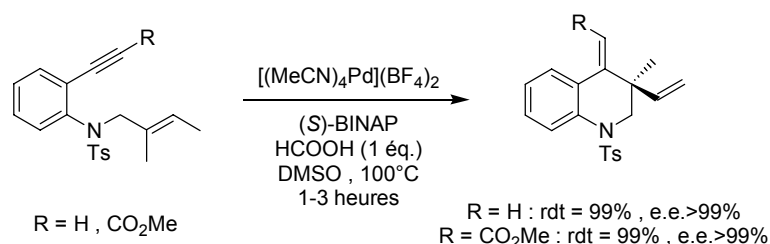


schéma 153

Enfin, l'étude des réactions de couplage de diynes-1,3 avec des aldéhydes sous atmosphère d'hydrogène a également été effectuée. Cette réaction consiste en la formation de liaison carbone-carbone après activation de l'aldéhyde.

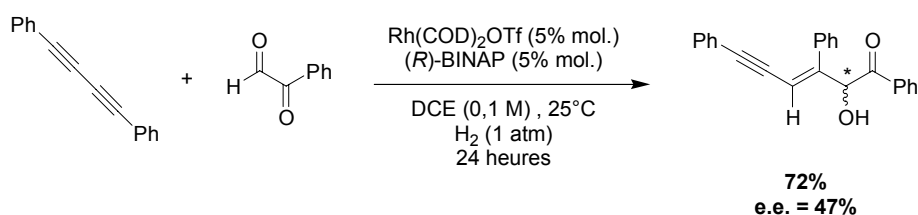


schéma 154

Dans le but d'évaluer les diphosphines atropoisomères dissymétriques de notre étude, nous avons décidé de nous intéresser tout particulièrement à l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du ruthénium, les additions-1,4 d'acides boroniques sur des énones catalysées par des complexes du rhodium, les cycloadditions d'énynes-1,7 catalysées par des complexes du palladium et les réactions de couplage de diynes-1,3 avec des aldéhydes catalysée par des complexes de rhodium.

## II. Hydrogénation asymétrique par les complexes du ruthénium

### A. Rappels bibliographiques

L'hydrogénation asymétrique de substrats prochiraux (cétones, oléfines) à l'aide de complexes organométalliques incorporant une diphosphine atropoisomère permet d'obtenir rapidement et sélectivement les produits réduits correspondants avec de hautes puretés énantiomériques.<sup>169</sup> Le développement de ces réactions d'hydrogénation, associés aux réactions de transfert d'hydrure,<sup>170</sup> a ainsi créé une grande variété de catalyseurs particulièrement actifs et sélectifs.

<sup>169</sup> Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.

<sup>170</sup> a) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466. b) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashigushi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931. c) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

### 1) Synthèse de catalyseurs à base de ruthénium

Le premier catalyseur chiral contenant du ruthénium(II) a été découvert par James en 1975.<sup>171</sup> La synthèse du complexe  $\text{Ru}_2(\text{DIOP})_3\text{Cl}_4$  fait intervenir le précurseur  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  et un excès de la diphosphine chirale DIOP. Ce complexe a permis d'hydrogéner l'acide  $\alpha$ -acétamidoacrylique en (*S*)-*N*-acétylalanine avec un excès énantiomérique de 60%.

En 1985, l'équipe d'Ikariya et Saburi ont décrit la synthèse du premier complexe ruthénium(II)/BINAP.<sup>172</sup> Le polymère  $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$  porté au reflux du toluène en présence de triéthylamine et de (*R*)-BINAP conduit à un complexe dinucléaire dit "complexe d'Ikariya". La formule qui avait été postulée initialement était  $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})]_2(\text{NEt}_3)$ .<sup>172a,173</sup> En fait, il s'agit d'un complexe dinucléaire anionique de formule  $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+ [\text{RuCl}(\text{BINAP})]_2(\mu\text{-Cl})_3^-$ . La structure d'un complexe analogue obtenu avec le *p*-MeO-BINAP a été déterminée par diffraction de rayons X.<sup>174</sup>

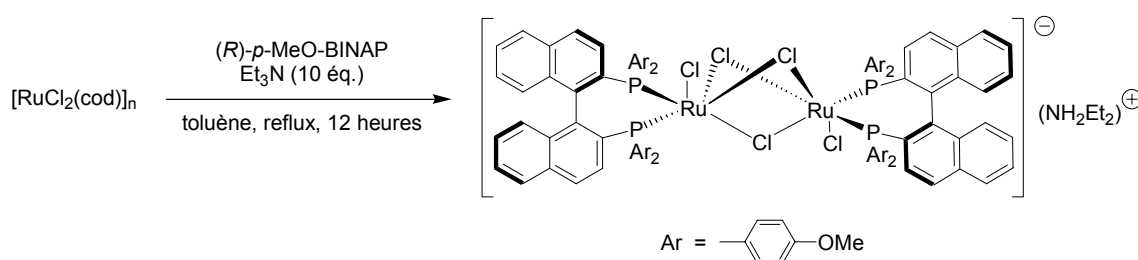


schéma 155

En 1986, Noyori a utilisé ce complexe pour la préparation du premier catalyseur mononucléaire  $[(R)\text{-BINAP}]\text{Ru}(\eta^3\text{-OAc})_2$  (schéma 156).<sup>175</sup> Une analyse par diffraction des rayons X a révélé que le ruthénium est hexacoordiné, pseudo-octaédrique.<sup>176</sup>

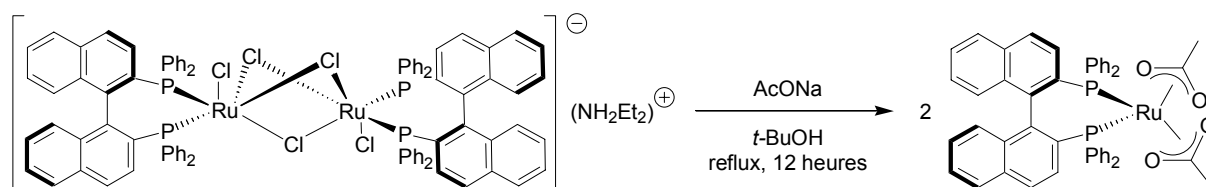


schéma 156

Par la suite, Noyori a décrit une nouvelle préparation du même complexe à partir du complexe intermédiaire  $[\text{RuX}_2(\eta^6\text{-arène})]_2$ .<sup>177</sup> Cette méthode est beaucoup plus rapide car le complexe intermédiaire

<sup>171</sup> James, B. R.; Wang, D.; Voigt, R. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 574.

<sup>172</sup> a) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 922. b) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1989**, 1571.

<sup>173</sup> a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856. b) Shao, L.; Seki, T.; Kawano, H.; Saburi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7699.

<sup>174</sup> Ohta, T.; Tonomura, Y.; Nazaki, K.; Takaya, H.; Mashima, K. *Organometallics* **1996**, *19*, 1521.

<sup>175</sup> Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.

<sup>176</sup> Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, 566.

est obtenu par réaction avec le (*R*)-BINAP à 100°C dans le DMF en 10 minutes. Le complexe [(*R*)-BINAP]Ru( $\eta^3$ -OAc)<sub>2</sub> est ensuite isolé après traitement par l'acétate de sodium (schéma 157).

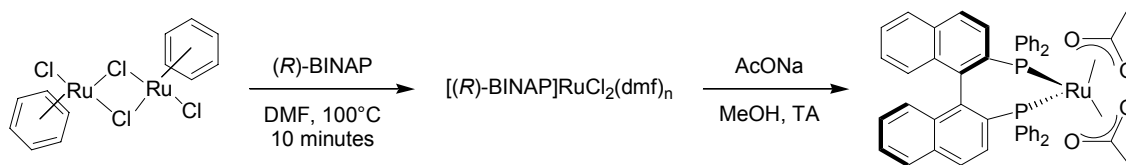


schéma 157

Le complexe [RuCl<sub>2</sub>(arène)]<sub>2</sub>, en présence d'une diphosphine, conduit dans un mélange éthanol/benzène à des complexes cationiques actifs [(arène)RuCl(P\*P)]<sup>+</sup> représentés dans le schéma 158.<sup>178</sup> Cette méthode douce, rapide et efficace a permis de commercialiser ce type de catalyseurs. Le contre-ion est échangé par traitement avec le sel d'argent AgBF<sub>4</sub> ou le sel de sodium NaBPh<sub>4</sub> dans le méthanol.<sup>179</sup> Le *p*-cymène utilisé comme ligand à la place du benzène donne plus de stabilité au complexe.

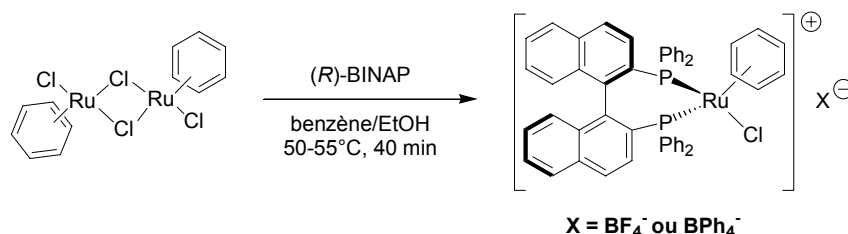


schéma 158

L'équipe de Heiser a développé en 1991 une synthèse des complexes (P\*P)Ru( $\eta^3$ -OCOR)<sub>2</sub> (R = CF<sub>3</sub> ou CH<sub>3</sub>) en utilisant comme précurseur (cod)Ru( $\eta^3$ -2-méthylallyl)<sub>2</sub> (schéma 159).<sup>180</sup> L'intermédiaire formé, à savoir le complexe (cod)Ru( $\eta^3$ -OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, est traité par une diphosphine chirale et conduit aux catalyseurs (P\*P)Ru( $\eta^3$ -OCOR)<sub>2</sub>. Le simple échange du ligand trifluoroacétate CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> par l'acétate de sodium conduit aux complexes déjà décrits par Noyori, (P\*P)Ru( $\eta^3$ -OAc)<sub>2</sub>.

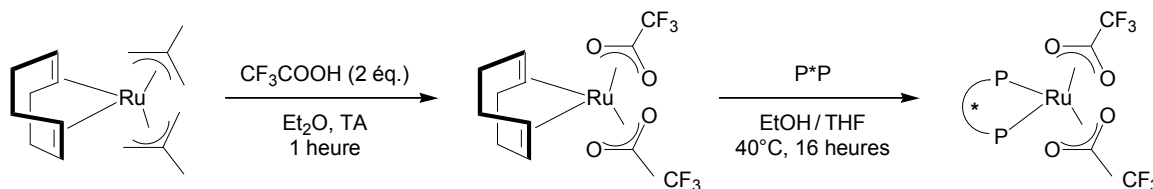


schéma 159

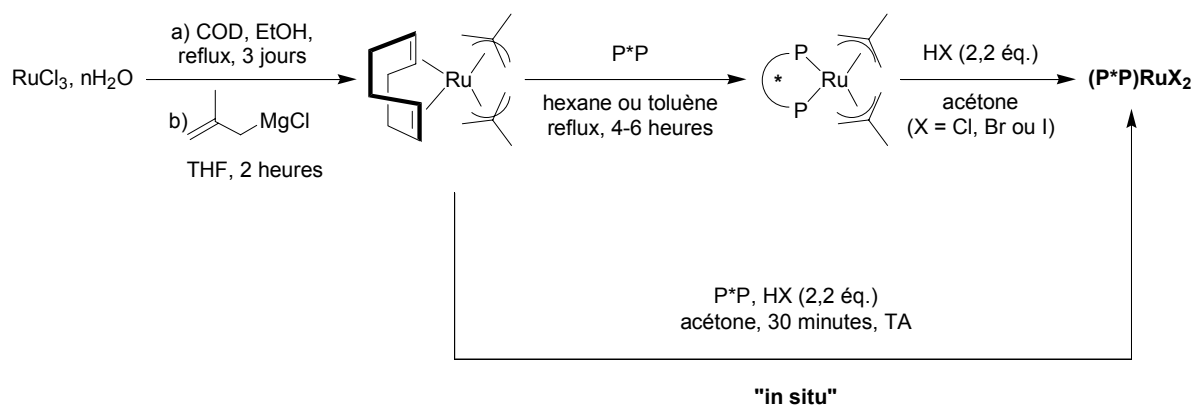
<sup>177</sup> a) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4163. b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053.

<sup>178</sup> Mashima, K.; Kusano, K. H.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1208.

<sup>179</sup> Mashima, K.; Kusano, K. H.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumabayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizari, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.

<sup>180</sup> Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51.

Simultanément à ces différents travaux, un procédé général de synthèse des catalyseurs chiraux du ruthénium a été mis au point au laboratoire.<sup>181</sup> La préparation du catalyseur mononucléaire (P\*P)Ru( $\eta^3$ -2-méthylallyl)<sub>2</sub> est effectuée à partir du complexe commercial (cod)Ru( $\eta^3$ -2-méthylallyl)<sub>2</sub>. Le déplacement du cyclooctadiène par une diphosphine chirale est réalisé au reflux de l'hexane ou du toluène selon le type de ligand. Cette procédure est compatible avec une large variété de diphosphines chirales, incluant celles portant la chiralité sur le phosphore, comme la DIPAMP ou ses dérivés.<sup>182</sup> Ces complexes, actifs essentiellement en hydrogénation d'acides insaturés,<sup>183</sup> sont également d'excellents précurseurs des dihalogénures de ruthénium, de formule empirique (P\*P)RuX<sub>2</sub>.<sup>184</sup> Ces derniers sont obtenus par traitement des complexes (P\*P)Ru( $\eta^3$ -2-méthylallyl)<sub>2</sub> avec deux équivalents d'hydracide (schéma 160). En 1994, une synthèse simplifiée des dihalogénures de ruthénium a été mise au point au laboratoire à partir du (cod)Ru( $\eta^3$ -2-méthylallyl)<sub>2</sub>.<sup>185</sup> Les complexes sont préparés *in situ* à température ambiante en présence de deux équivalents d'hydracide et de la diphosphine chirale (schéma 160). Les complexes (P\*P)RuX<sub>2</sub> sont utilisés directement en hydrogénation asymétrique.



P\*P = DIOP, BPPM, CHIRAPHOS, PROPHOS, CBD, DIPAMP, Me-DuPHOS, NORPHOS, BINAP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP...

schéma 160

Les catalyseurs de type (P\*P)RuBr<sub>2</sub> obtenus par la méthode de synthèse *in situ* constituent un système catalytique très général compte tenu de la variété des diphosphines et des substrats avec lesquels ils peuvent être utilisés.<sup>154</sup> Ils se sont avérés particulièrement actifs pour l'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées comme les  $\alpha$ - et  $\beta$ -cétoesters,<sup>154b</sup> les  $\beta$ -cétosphosphonates,<sup>186</sup> les  $\beta$ -cétosulfones<sup>187</sup> les  $\beta$ -cétosulfoxydes<sup>188</sup> les phénylthiocétone<sup>189</sup> et

<sup>181</sup> Genêt, J.-P.; Mallart, S.; Pinel, C.; Jugé, S.; Laffitte, J.-A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 43.

<sup>182</sup> Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Jugé, S.; Cailhol, N.; Laffitte, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5343.

<sup>183</sup> Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff, L.; Cano De Andrade M.-C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte, J.-A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 675.

<sup>184</sup> Genêt, J.-P.; Mallart, S.; Pinel, C.; Thorimbert, S.; Jugé, S.; Laffitte, J.-A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 555.

<sup>185</sup> Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Cano De Andrade, M.-C.; Laffitte, J.-A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 665.

<sup>186</sup> Gautier, I.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Savignac, P.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 43, 7721.

<sup>187</sup> Bertus, B.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Touati, A. R.; Homri, T.; Ben Hassine, B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1369.

<sup>188</sup> Duprat de Paule, S.; Piombo, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Greck, C.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 8, 1535.

les dicétones 1,3.<sup>190</sup> L'hydrogénation de  $\beta$ -cétoesters a notamment pu être réalisée à pression atmosphérique avec de bonnes conversions et de très bonnes sélectivités.<sup>191</sup>

A l'échelle industrielle, ces catalyseurs ont été utilisés pour la synthèse d'un intermédiaire-clé du Candoxatril® (Pfizer) par la société PPG-Sipsy (schéma 161).<sup>192</sup>

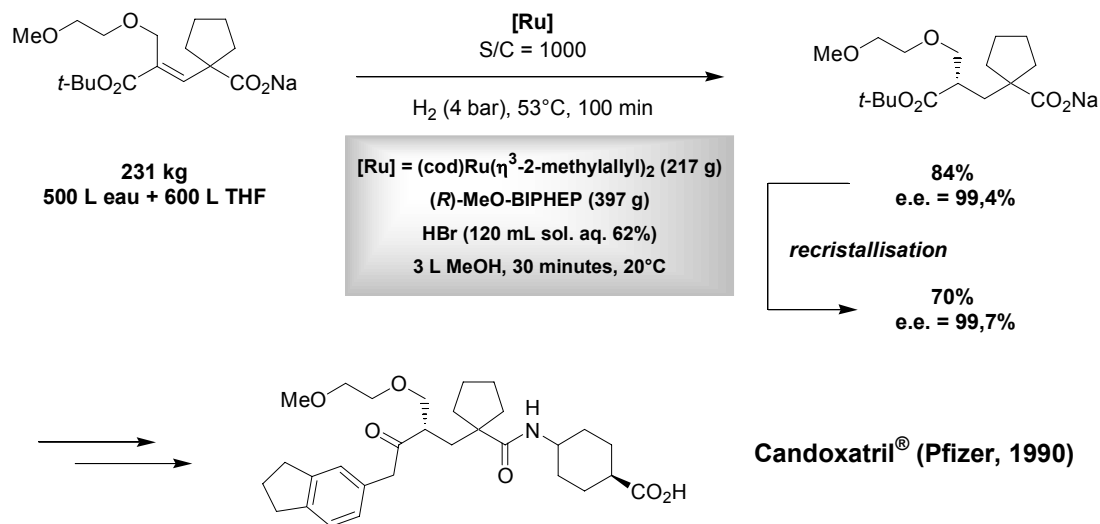


schéma 161

Le polymère commercial du ruthénium  $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ <sup>193</sup> ou le  $\text{RuCl}_3$ <sup>194</sup> peuvent servir également comme catalyseurs d'hydrogénation en présence d'une diphosphine atropoisomère.

Alors que les complexes cationiques  $[(\text{arène})\text{RuCl}(\text{P}^*\text{P})]^+$  sont beaucoup plus efficaces dans les réactions d'hydrogénation d'oléfines tétrasubstituées, les autres types de catalyseurs sont, en général, tous aussi performants pour l'hydrogénation asymétrique d'oléfines simples et de cétones fonctionnalisées.

## 2) cycle catalytique

Concernant l'hydrogénation de carbonyles fonctionnalisés par les complexes chiraux du ruthénium  $(\text{P}^*\text{P})\text{RuX}_2$ , Noyori a proposé en 1994 un mécanisme réactionnel.<sup>195</sup> Ce mécanisme fait intervenir comme intermédiaire un monohydrure de ruthénium(II), dans lequel la cétone  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ -fonctionnée est coordonnée au métal par le groupement carbonyle et par l'hétéroatome de la fonctionnalité adjacente. La liaison carbonyle s'insère alors dans la liaison ruthénium hydrure *via* un état de transition cyclique à 4 chaînons pour donner l'intermédiaire

<sup>189</sup> Tranchier, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Tong, S.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2951.

<sup>190</sup> Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Marinetti, A.; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 4, 480.

<sup>191</sup> Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Cano De Andrade, M.-C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4801.

<sup>192</sup> Bulliard, M.; Laboue, B.; Lastennet, J.; Roussiase, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5, 438.

<sup>193</sup> Guerreiro, P.; Cano De Andrade, M.C.; Henry, J.C.; Tranchier, P.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Homri, T.; Touati, A. R.; Ben Hassine, B. *C. R. Acad. Sci.* **1999**, 175.

<sup>194</sup> Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2563.

<sup>195</sup> a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New-York, **1994**. b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40.

alkoxy-ruthénium. Cette étape est stéréodéterminante. Le  $\beta$ -hydroxyester est libéré dans le milieu, soit par hydrogénolyse, soit par protonolyse de la liaison Ru-O, ce qui permet de régénérer l'espèce catalytique active.

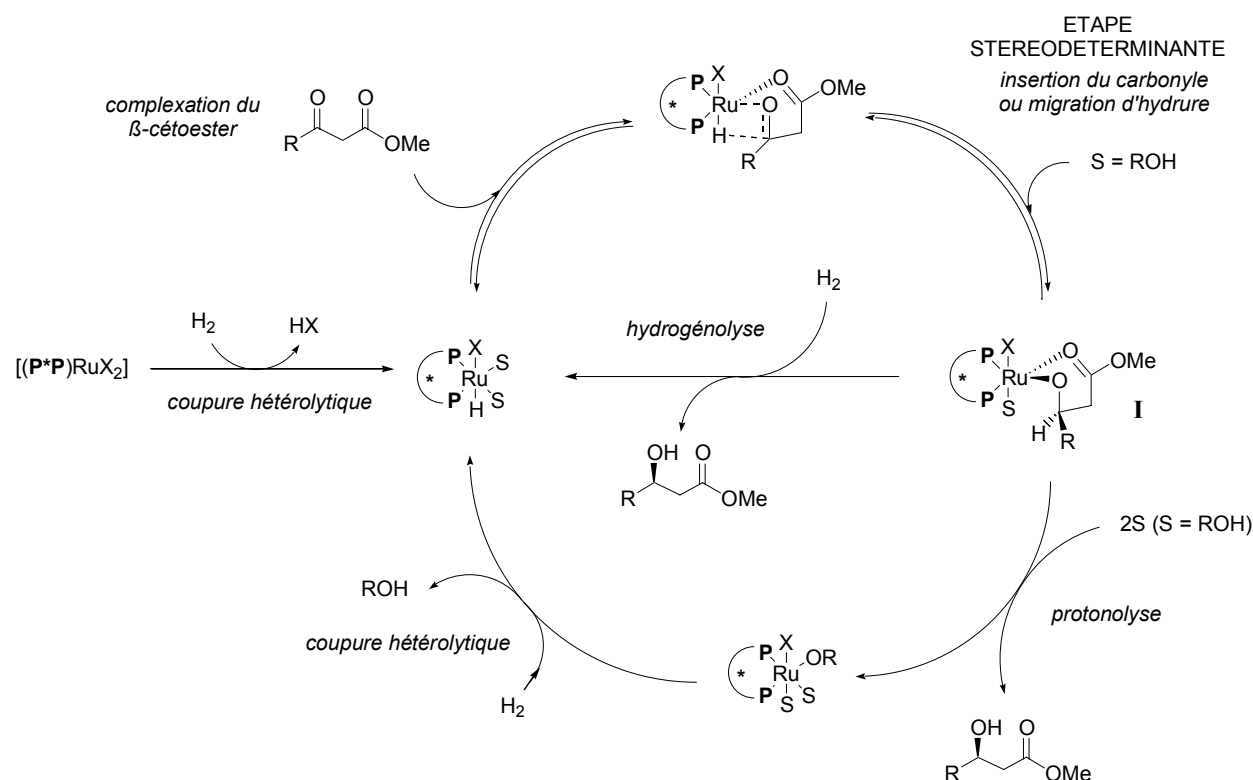


schéma 162

En 2001, l'équipe de Noyori a proposé un mécanisme légèrement modifié dans lequel la migration d'hydrure s'accompagne d'une protonation pour former un intermédiaire alkoxy-ruthénium protoné.

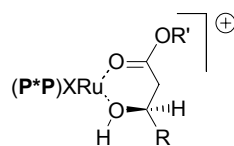


schéma 163

Très récemment, Bergens a pu identifier, pour la première fois, les complexes alkoxy-ruthénium comme intermédiaires du cycle catalytique.<sup>196</sup> Les expériences de RMN qu'il a conduites montrent que l'étape d'insertion du groupement carbonyle dans la liaison Ru-H est rapide et réversible, et que l'hydrogénolyse de la liaison Ru-O est lente. L'énantiosélectivité du cycle catalytique est donc contrôlée par les deux étapes d'insertion du carbonyle et d'hydrogénolyse de la liaison Ru-O.

<sup>196</sup> Daley, C. J. A.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3680.

## B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques

Afin d'évaluer le potentiel des ligands dissymétriques en hydrogénation, nous avons utilisé la méthode de formation de catalyseurs développée au laboratoire. Ainsi, le complexe  $(\text{cod})\text{Ru}(\eta^3\text{-2-méthylallyl})_2$  est mis en présence d'un équivalent de diphosphine chirale et de deux équivalents d'acide bromohydrique. Les complexes préparés à température ambiante sont engagés directement dans la réaction catalytique.

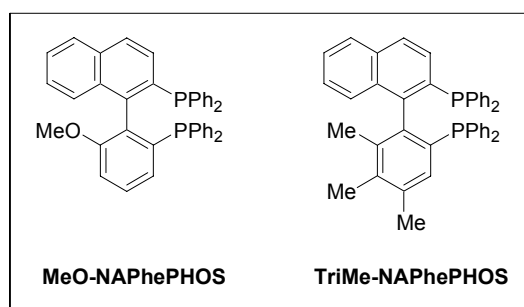
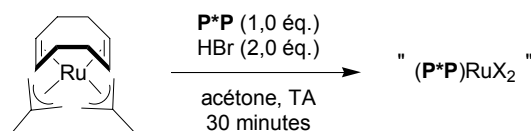


schéma 164

Dans un premier temps, nous avons choisi comme substrats quelques cétones fonctionnalisées connues pour être hydrogénées très efficacement par les diphosphines atropoisomères. Les réactions d'hydrogénation asymétrique sont conduites avec 1% molaire de catalyseur, sur une millimole de substrat, dans un solvant protique (MeOH ou EtOH). Les résultats répertoriés dans le tableau 11 correspondent à des conditions optimisées pour chaque substrat.

entrée	substrat	ligand	solvant	conditions	conv. (%)	e.e. (%)
1		( <i>R</i> )-MeO-NAPhePHOS ( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	MeOH	4 bar, 50°C 24 heures	100	99 ( <i>R</i> ) 99 ( <i>S</i> )
2		( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS ( <i>R</i> )-TriMe-NAPhePHOS	EtOH	20 bar, 50°C 24 heures	100	97 ( <i>R</i> ) 96 ( <i>S</i> )
3		( <i>R</i> )-MeO-NAPhePHOS ( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	EtOH	10 bar, 50°C 24 heures	100	99 ( <i>R</i> ) 99 ( <i>S</i> )
4		( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS ( <i>R</i> )-TriMe-NAPhePHOS	MeOH	50 bar, 50°C 24 heures	100	99 ( <i>S,S</i> ) 99 ( <i>R,R</i> )

tableau 11

Les conversions ont été mesurées par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel. Les excès énantiomériques ont été mesurés par CPG ou HPLC sur colonne chirale. Dans le cas du pentane-2,4-diol, les excès énantiomérique et diastéréomérique ont été mesurés par CPG sur colonne achirale après estérification par le chlorure de Mosher de configuration (*S*).

Les excès énantiomériques obtenus avec le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS dans l'hydrogénation des  $\beta$ -cétoesters (entrée 1), des  $\alpha$ -cétoesters (entrée 2), des  $\beta$ -cétophosphonates (entrée 3) et des dicétones-1,3 (entrée 4) du tableau 11 sont excellents. Par exemple, la pentane-2,4-dione est hydrogénée avec un contrôle total de l'énantiosélectivité et de la diastéréosélectivité, ce qui permet d'obtenir le diol-1,3 de configuration *anti* optiquement pur. On peut ainsi envisager un processus d'autogénération du ligand car ce diol avait servi d'auxiliaire chiral lors de la synthèse du MeO-NAPhePHOS et du TriMe-NAPhePHOS.

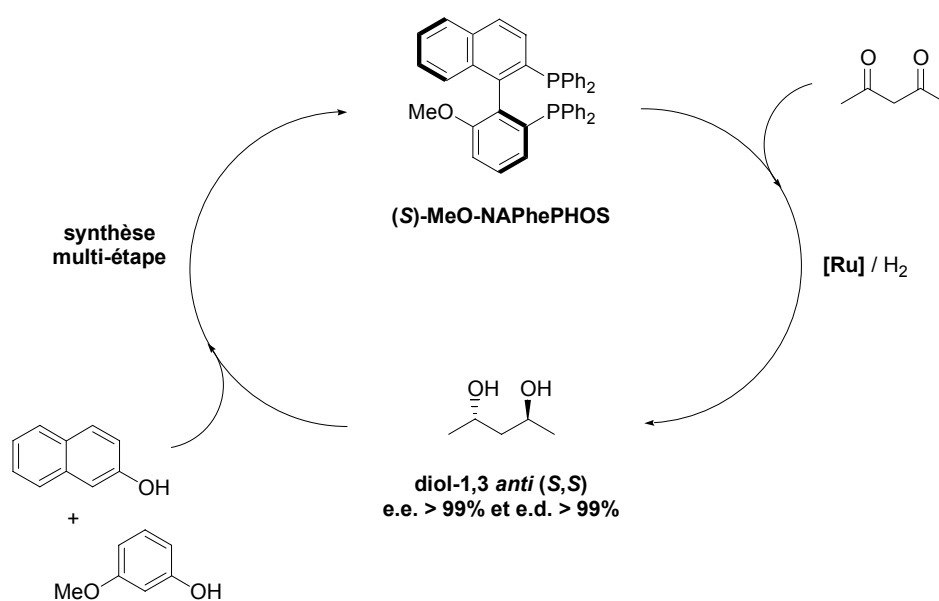


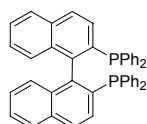
figure 4

Les résultats du tableau 11 prouvent la réelle efficacité du MeO-NAPhePHOS et du TriMe-NAPhePHOS en hydrogénation asymétrique. Ils sont comparables à ceux obtenus notamment avec le BINAP et le MeO-BIPHEP. Cette observation confirme que la symétrie  $C_2$  n'est pas un paramètre structural indispensable à une bonne stéréosélectivité dans le cas des diphosphines chirales par atropoisomérisation.

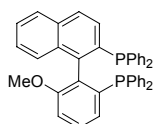
Afin d'approfondir notre analyse des propriétés catalytiques de ces ligands, nous avons réalisé ensuite une étude comparative entre le MeO-NaPhePHOS, le TriMe-NAPhePHOS, le BINAP et le MeO-BIPHEP. Pour chaque substrat testé, les quatre catalyseurs de type  $(P^*P)RuBr_2$  correspondant aux quatre ligands étudiés ont été préparés simultanément, mis en présence du substrat et du solvant de réaction et placés dans le même autoclave, bénéficiant ainsi de conditions de température, de pression d'hydrogène et de temps de réaction identiques. Ce procédé a permis de comparer rigoureusement les propriétés de ces ligands.



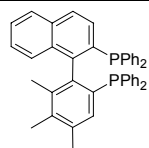
Ligands :



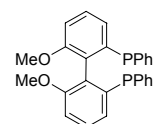
**BINAP**



**MeO-NAPhePHOS**



**TriMe-NAPhePHOS**



**MeO-BIPHEP**

✓  $\beta$ -cétoesters à chaîne aliphatique ou aromatique

Nous avons tout d'abord étudié l'hydrogénation asymétrique de trois  $\beta$ -cétoesters, à savoir l'acétoacétate de méthyle, le 3-phényl-3-oxopropanoate d'éthyle et le 4-méthyl-3-oxopentanoate d'éthyle. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 5.

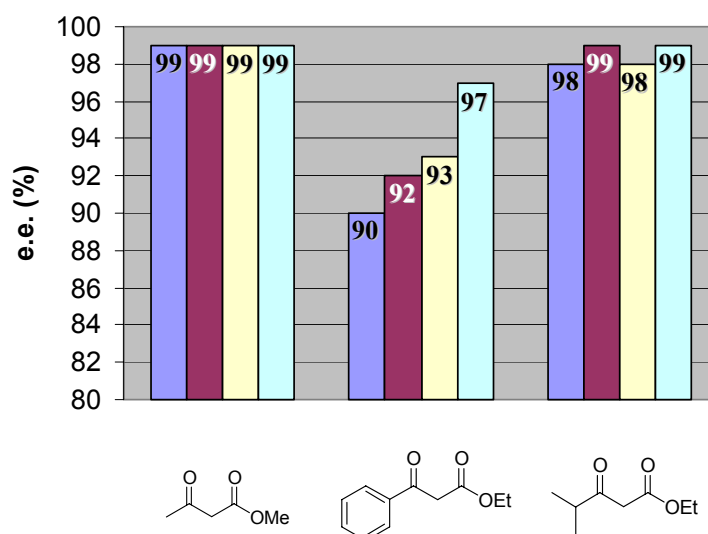


figure 5

L'acétoacétate de méthyle est toujours hydrogéné avec des excès énantiomériques de 99%. En ce qui concerne le 3-phényl-3-oxopropanoate d'éthyle, le MeO-BIPHEP offre la meilleure sélectivité (e.e. = 97%) alors que pour le BINAP donne un e.e. de seulement 90%. Le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS conduisent à des excès énantiomériques intermédiaires de 92% et 93% respectivement. Les différences d'énantiosélectivité sont moins marquées dans le cas du 4-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle et il est difficile d'établir un ordre d'efficacité des quatre diphosphines. Les différences observées de 1% d'excès énantiomérique montrent, si on considère que cette valeur est significative, que le MeO-NAPhePHOS et le MeO-BIPHEP sont les plus sélectifs.

✓  $\beta$ -cétoesters à chaîne halogénée

Nous avons ensuite étudié l'hydrogénation asymétrique de trois  $\beta$ -cétoesters possédant des atomes d'halogène sur leur chaîne latérale : le 4-chloro-3-oxobutanoate d'éthyle, le 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate d'éthyle et le 5,5,5,4,4-pentafluoro-3-oxopentanoate d'éthyle. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 6.

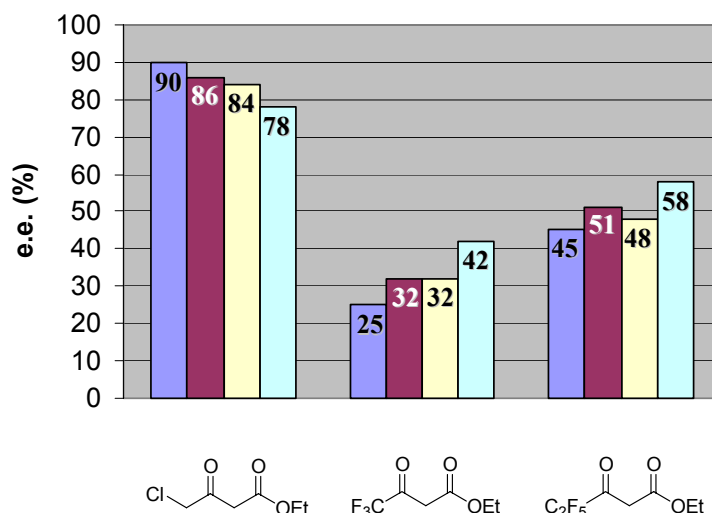


figure 6

Dans l'hydrogénation du 4-chloro-3-oxobutanoate d'éthyle, l'ordre d'efficacité est inversée par rapport à celui observé dans le cas du 3-phényl-3-oxopropanoate d'éthyle (figure 5). En effet, le BINAP offre cette fois-ci la meilleure sélectivité (e.e. = 90%) alors que le MeO-BIPHEP est le moins bon ligand (e.e. = 78%). Le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS conduisent à des sélectivités intermédiaires de 84% et 86% respectivement. En ce qui concerne les deux substrats perfluorés, on constate un ordre d'efficacité différent. Même si les deux diphosphines dissymétriques sont plus efficaces que le BINAP, il apparaît toutefois que le MeO-BIPHEP est celui qui offre la plus haute énantiosélectivité.

✓  $\beta$ -cétophosponates et  $\alpha$ -cétoesters

Les quatre ligands ont été comparés dans l'hydrogénation d'un  $\beta$ -cétophosponate, le 2-oxopropylphosphonate de diéthyle, et de deux  $\alpha$ -cétoesters, le 3-méthyl-2-oxobutanoate d'éthyle et le 2-phényl-2-oxoéthanoate d'éthyle. Les résultats sont présentés ci-dessous.

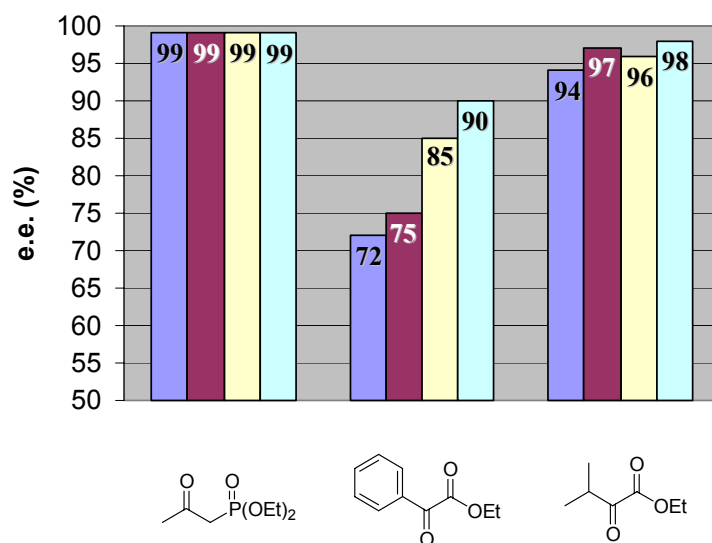


figure 7

Dans le cas du 2-oxopropylphosphonate de diéthyle, les quatre ligands offrent d'excellentes énantiosélectivités (e.e. = 99%). En ce qui concerne le 2-phényl-2-oxoéthanoate d'éthyle, le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS conduisent à d'excellents excès énantiomériques de 96% et 97% respectivement, très proches de ceux obtenus avec le MeO-BIPHEP (e.e. = 98%). Le BINAP est légèrement moins efficace dans les conditions retenues avec une sélectivité de 94%. En ce qui concerne le 2-phényl-2-oxoéthanoate d'éthyle, on observe des différences d'énantiosélectivité supérieures à 10%. Le MeO-BIPHEP est la diphosphine la plus sélective des quatre (e.e. = 90%). Si le résultat obtenu avec le TriMe-NAPhePHOS est relativement bon (e.e. = 85%), le MeO-NAPhePHOS et le BINAP offrent des énantiosélectivités moyennes de 75% et 72% respectivement.

✓ oléfines fonctionnalisées

Enfin, nous avons étudié l'hydrogénation asymétrique de deux oléfines fonctionnalisées, l'itaconate de diméthyle et l'ester méthylique de la *N*-acétamidodéhydrophénylalanine. Les résultats sont présentés dans la figure 8.

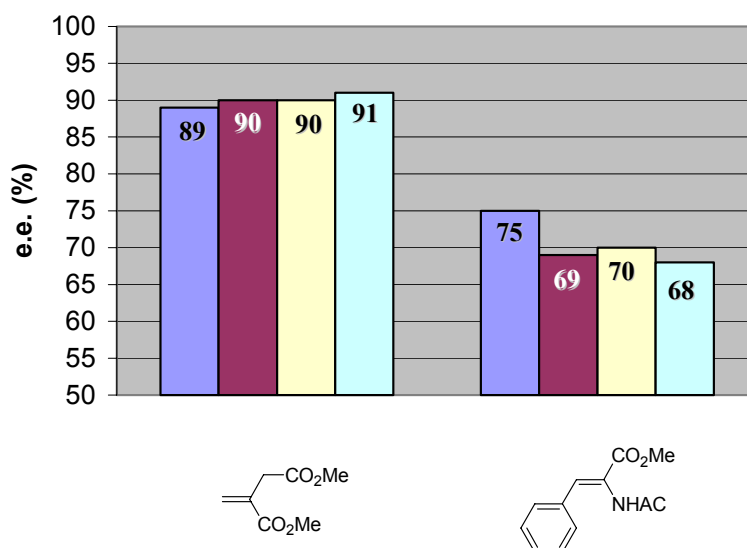


figure 8

Les résultats obtenus dans l'hydrogénation de l'itaconate de diméthyle sont sensiblement identiques. Le MeO-BIPHEP (e.e. = 91%) offre cependant une meilleure sélectivité que le BINAP (e.e. = 89%). Les deux ligands dissymétriques MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS conduisent à des sélectivités intermédiaires identiques de 90%. En ce qui concerne l'hydrogénation asymétrique de l'ester méthylique de la *N*-acétamidodéhydrophénylalanine, le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS conduisent à des excès énantiomériques de 70% et 69% respectivement, légèrement supérieurs à ceux obtenus avec le MeO-BIPHEP (e.e. = 68%). Le BINAP est le ligand le plus efficace dans les conditions retenues avec un excès énantiomérique de 75%.

L'ensemble de ces résultats peut être analysé comme suit : l'acétoacétate de méthyle et le 2-oxopropylphosphonate de diéthyle sont les deux substrats de cette étude où les énantiosélectivités sont très élevées et identiques pour tous les ligands (figure 5 et figure 7). En ce qui concerne le 4-méthyl-3-oxopentanoate d'éthyle et le 3-méthyl-2-oxobutanoate d'éthyle, les différences de sélectivité observées ne sont pas vraiment significatives (figure 5

et figure 7). Pour tous les autres substrats, le BINAP et le MeO-BIPHEP sont toujours aux extrémités en terme d'énantiosélectivité, le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS offrant des résultats intermédiaires et relativement proches dans un ordre qui peut s'inverser selon la nature du substrat.

Pour un substrat donné, comme par exemple pour le 3-phényl-3-oxopropanoate d'éthyle, les différences d'excès énantiomérique observées avec les quatre ligands doivent pouvoir s'expliquer par des différences de propriétés géométriques et/ou électroniques des diphosphines. Cependant, peu d'études ont été menées jusqu'à présent pour comprendre en détail la relation entre l'énantiosélectivité et l'interaction diphosphine-substrat autour du métal.<sup>197</sup> Dans le cadre de l'utilisation de diphosphines atropoisomères, des études ont tenté d'établir une corrélation entre la géométrie du squelette biaryle et la sélectivité observée.

Ainsi, désireux d'expliquer les différences de sélectivité des deux ligands dissymétriques par rapport aux diphosphines atropoisomères telles que le BINAP et le MeO-BIPHEP, nous avons étudiés les paramètres géométriques et électroniques qui caractérisent ces ligands.

### C. Rationalisation des propriétés catalytiques des diphosphines atropoisomères

Il est habituellement reconnu que les propriétés catalytiques des diphosphines atropoisomères sont modulées par leurs caractéristiques structurales suivantes :

- l'angle de chélation  $\beta$ ,
- l'angle de torsion du biaryle,
- le pouvoir électrodonneur du phosphore.

Ces paramètres seront définis et mesurés pour les quatre diphosphines considérées dans cette étude. Le but est de chercher une éventuelle corrélation entre leurs valeurs relatives et les énantiosélectivités relatives données par les quatre ligands.

#### 1) Angle de chélation $\beta$

L'angle de chélation  $\beta$  adopté par le ligand est fonction des contraintes imposées par le métal, par le squelette de la diphosphine (distance entre les atomes de phosphore) et des répulsions stériques des substituants du phosphore (schéma 165).<sup>198</sup>

---

<sup>197</sup> a) Lustenberger, P.; Martinborough, E.; Denti, T. M.; Diederich, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1998**, 747. b) Harada, T.; Takeuchi, M.; Hatsuda, M.; Ueda, S.; Oku, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2479. c) Lipshutz, B. H.; Shin, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7017.

<sup>198</sup> **Hydroformylation** : a) Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5535 et 10680. b) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, 14, 3081. c) Yamamoto, K.; Momose, S.; Funahashi, M.; Ebata, S.; Ohmura, H.; Komatsu, H.; Miyazawa, M. *Chem. Lett.* **1994**, 189. **Hydrocyanation** : a) Goertz, W.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. *Chem. Commun.* **1997**, 1521. b) Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D.; Keim, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2177. **Couplage croisé** : a) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 21, 1871. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 158.

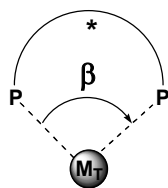


schéma 165

Les études de van Leeuwen ont montré que la gamme de valeur de ces angles de chélation n'est pas très étendue et que les effets électroniques du ligand semblent exercer un effet indirect en modulant la longueur de la liaison métal-phosphore.<sup>199</sup>

## 2) Angle dièdre du squelette biaryle

### a) Introduction

Les valeurs de l'angle dièdre  $\theta$  et de l'angle de chélation  $\beta$  définissent la position des groupements phényle, portés par l'atome de phosphore, dans l'espace autour du métal. Lorsque l'angle  $\theta$  diminue, les groupements aromatiques sont plus proches du métal, augmentant de ce fait l'interaction avec le substrat (schéma 166). Celle-ci devrait conduire alors à une discrimination énantiofaciale plus importante et induire une plus grande sélectivité.

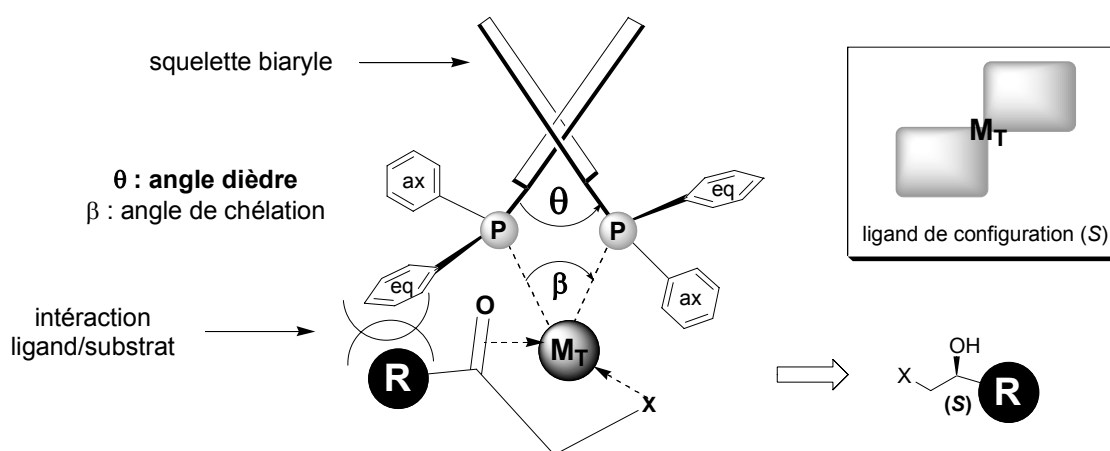


schéma 166

Le rôle de l'angle  $\theta$  dans le contrôle de l'énantioselectivité a déjà été évoqué au cours des premières études sur le BIPHEMP et ses analogues.<sup>55</sup> Récemment, Zhang a développé ce concept lors d'une étude sur l'utilisation de diphosphines atropoisomères à angle dièdre ajustable, les CnTunaPhos.<sup>68</sup> Les angles dièdres des CnTunaPhos, du MeO-BIPHEP et du BINAP ont été calculés avec le logiciel CAChe<sup>200</sup> sur la base du champ de force MM2 (mécanique moléculaire). Les auteurs tentent ensuite une corrélation entre la valeur de ces

<sup>199</sup> a) Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* **1999**, 1519. b) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.

<sup>200</sup> CAChe : Computer Aided Chemistry.

angles dièdres et l'énantiosélectivité dans l'hydrogénation de  $\beta$ -cétocesters. Les résultats concernant l'acétoacétate de méthyle sont résumés dans le schéma 167 et le tableau 12.

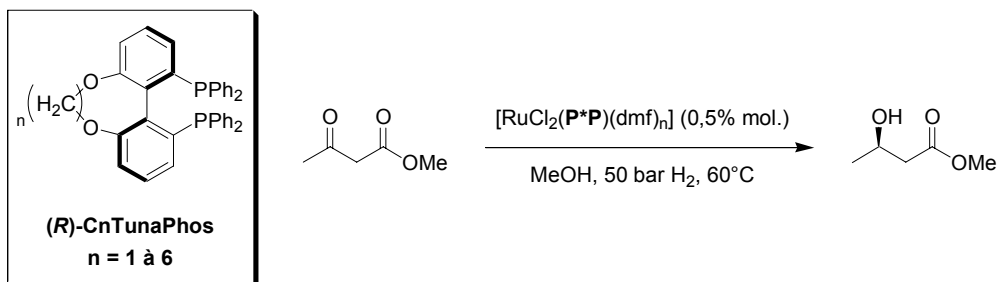


schéma 167

diphosphines :	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	(R)-MeO-BIPHEP	(R)-BINAP
angle dièdre (°)	60	74	77	88	94	106	87	87
e.e. (%)	90,9	90,8	97,7	99,1	97,1	96,5	97,9	98,4

tableau 12

L'excès énantiomérique optimal est obtenu pour  $n = 4$  (angle dièdre  $\theta = 88^\circ$ ). Il apparaît cependant assez difficile d'établir une corrélation étroite et systématique entre l'angle dièdre  $\theta$  et les excès énantiomériques. En effet, le BINAP et le MeO-BIPHEP ont le même angle dièdre ( $\theta = 87^\circ$ ) mais offrent une différence d'énantiosélectivité de 0,5%. Le même écart est observé entre le C<sub>3</sub>TunaPhos et le C<sub>5</sub>TunaPhos alors que la différence d'angle dièdre est de  $17^\circ$ . Il semble donc vraiment difficile de rationaliser l'ensemble de ces résultats.

Plus récemment, l'équipe de Saito a repris ce concept de contrôle de l'énantiosélectivité par l'angle dièdre pour expliquer les excellents résultats obtenus avec le ligand SEGPHOS. Les angles dièdres de plusieurs diphosphines atropoisomères sont estimés dans les complexes de type *Ikariya*  $\{[(P^*P)RuCl]_2(\mu-Cl)_3\}^- (NH_2Et_2)^+$  par modélisation moléculaire et sont corrélés avec les résultats de l'hydrogénation du 2-oxo-propanol (tableau 13).

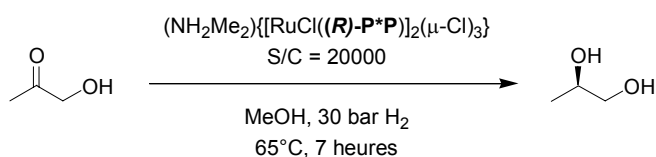
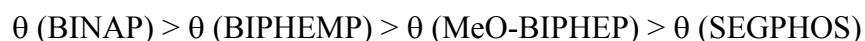


schéma 168

diphosphines :	BINAP	BIPHEMP	MeO-BIPHEP	SEGPHOS
angle dièdre (°)	73,49	72,07	68,56	64,99
e.e. (%)	89,0	92,5	96,0	98,5

tableau 13

Les valeurs des angles dièdres sont donc décroissants dans l'ordre :



Dans l'hydrogénation asymétrique de l'oxopropanol, les excès énantiomériques augmentent régulièrement lorsque l'angle dièdre décroît. On pourrait en déduire qu'un encombrement maximal autour du ruthénium lorsque l'angle  $\theta$  est faible induit une énantiosélectivité optimale. Cependant, cette règle n'est pas généralisable à tous les substrats. Par exemple, le BINAP conduit à de bien meilleurs résultats que le SEGPPOS dans l'hydrogénation du ( $\pm$ )-2-(benzamidométhyl)-3-oxobutanoate de méthyle.

Au laboratoire, la synthèse des deux diphosphines atropoisomères SYNPHOS et DIFLUORPHOS a permis par la suite une étude analogue sur le contrôle de l'énantiosélectivité.<sup>74c,75</sup> Les valeurs des angles dièdres de diverses diphosphines sont corrélés aux résultats de l'hydrogénation du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle par des complexes de type (P\*P)RuBr<sub>2</sub> (schéma 169, tableau 14).

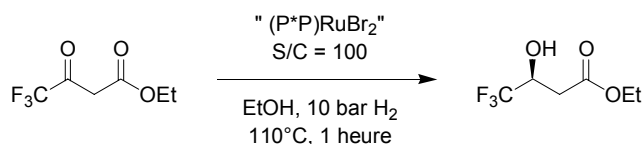


schéma 169

diphosphines :	BINAP	MeO-BIPHEP	SYNPHOS	DIFLUORPHOS	SEGPPOS
angle dièdre (°)	86,2	72,3	70,7	67,6	67,2
e.e. (%)	23	40	49	70	69

tableau 14

Dans l'hydrogénation du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle, les excès énantiomériques augmentent régulièrement avec la décroissance de l'angle dièdre. En effet, les ligands DIFLUORPHOS et SEGPPOS sont ceux qui présentent des valeurs d'angle dièdre les plus petites et qui offrent les meilleures sélectivités.

Ainsi, l'analyse de la littérature nous permet de dire qu'il semble exister une corrélation entre l'angle dièdre  $\theta$  des diphosphines atropoisomères et l'énantiosélectivité observée dans certaines réactions d'hydrogénation asymétrique. Cependant, la corrélation n'est pas forcément la même pour différents réactions ou substrats. Nous avons donc décidé de définir les propriétés géométriques des diphosphines considérées dans notre étude et de les mettre en corrélation avec les résultats obtenus en hydrogénation asymétrique.

#### b) La modélisation moléculaire

Le développement important des moyens informatiques (mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel

outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la Modélisation Moléculaire.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces 2 approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Les principaux objectifs de la modélisation moléculaire sont :

- ✓ la visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales et par l'utilisation d'un système informatique,
- ✓ l'utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaires,
- ✓ l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies,
- ✓ le calcul du champ de force empirique pour déterminer les propriétés moléculaires et les distances inter atomiques,
- ✓ la reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules,
- ✓ la corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée,
- ✓ l'évaluation de la validité d'une structure moléculaire,
- ✓ et l'application de la représentation infographique à la reconnaissance des molécules issues de chimie organique, bio-organique et médicale ou de la sciences des matériaux.

Pour atteindre ces objectifs, différentes techniques de visualisation, manipulation, modification, construction, analyse ou calcul des structures moléculaires sont accessibles. On peut distinguer les techniques de représentation infographique des systèmes moléculaires qui permettent une visualisation directe de la structure des molécules en 2 ou 3 dimensions, leur manipulation interactive (rotation, translation, modification de leur conformation) et l'analyse des paramètres géométriques (distance, angle). La construction complète d'une structure moléculaire peut se faire à partir des éléments (atomes, groupements fonctionnels, molécules simples ou complexes) fournis par une banque de données et des informations expérimentales (données spectroscopiques IR, Raman, RMN, UV et moment dipolaire).

Pour obtenir des résultats cohérents et fiables, il est nécessaire de confronter les données obtenues à d'autres informations se rapportant au système étudié. Il convient de passer d'un modèle initial connu au système moléculaire final en utilisant des méthodes de calcul (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire et/ou thermodynamique statistique) qui permettront d'optimiser la structure moléculaire considérée et de s'assurer de la cohérence des



résultats fournies par la modélisation. Ces méthodes de calcul sont basées sur l'utilisation de différents logiciels pour évaluer les énergies et pour simuler les mouvements moléculaires.

A cet effet, la mécanique moléculaire s'est largement développée afin de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels. C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. D'un certain point de vue, on peut considérer la mécanique moléculaire est un système constitué d'un modèle mathématique et d'un jeu de paramètres permettant de représenter différentes molécules. Cet ensemble est appelé champ de force. Cette méthode fait apparaître quelques distortions au niveau des résultats obtenus en comparaison à ceux donnés par la mécanique quantique. Alors que le coût de calcul par la mécanique quantique ne permet pas d'étudier des systèmes de plus de quelques centaines d'atomes, la mécanique moléculaire peut être utilisée pour décrire des molécules comportant plusieurs milliers d'atomes.

Les calculs de la mécanique moléculaire constitue une méthode d'analyse conformationnelle quantitative. Toute molécule étant l'association de divers atomes, la cohésion de cet ensemble résultant des interactions répulsives et attractives entre les atomes va être modélisée par un système purement mécanique de forces, sans prendre en compte la nature microscopique et électrostatique (quantique) des interactions entre les électrons et les noyaux. La modélisation moléculaire représente les atomes par des sphères et les liaisons entre les atomes par des ressorts. Les différentes déformations qui s'exercent sur les liaisons d'une molécule simple sont présentées ci-dessous.

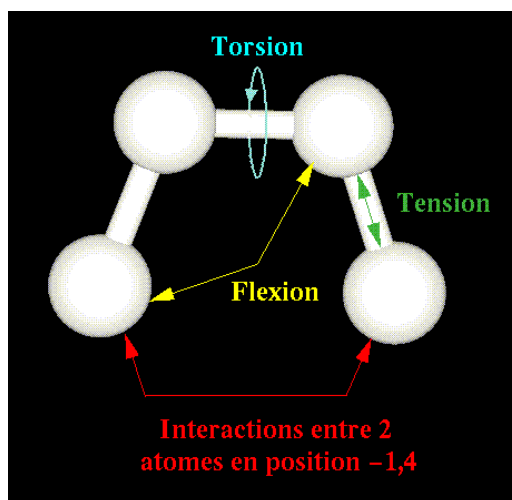


figure 9

La déformation résultant de l'interaction entre deux atomes non liés en position-1,4 représentée sur le schéma ci-dessus traduit l'action de l'attraction de van der Waals, de la répulsion stérique et de l'attraction/répulsion électrostatique qui s'exerce sur ces deux atomes. Le but de la mécanique moléculaire est de prédire l'énergie associée à une conformation donnée d'une molécule. Bien que cette énergie n'ait aucun sens physique, les différentes conformations d'une molécule peuvent être comparées aux propriétés physiques observables expérimentalement.

L'énergie d'une molécule dépend des positions relatives de ses atomes. Cette énergie peut être approximée comme étant la somme de plusieurs contributions :

$$E = E_l + E_\theta + E_\omega + E_{nl} + \dots$$

E est parfois appelée énergie stérique ou énergie potentielle. Elle correspond à la différence d'énergie entre la molécule réelle et une molécule hypothétique dans laquelle toutes les valeurs de la structure comme la longueur des liaisons et les angles de liaisons sont exactement à leurs valeurs idéales (valeurs d'équilibre).

$E_l$  représente l'énergie de liaison et traduit la compression ou l'extension d'une liaison à partir de sa longueur d'équilibre.

$E_\theta$  représente l'énergie de flexion et est fonction de l'angle de courbure d'une liaison par rapport à sa valeur d'équilibre.

$E_\omega$  est l'énergie de torsion

$E_{nl}$  est l'énergie d'interaction entre deux atomes non liés.

L'énergie E peut également être affectée par des mécanismes intramoléculaires (liaison hydrogène, répulsion électrostatique) à prendre en compte lors du calcul de l'énergie dans le champ de force induit par la molécule. Notons que l'énergie E est fonction de différentes énergies représentant une déformation moléculaire à partir d'une géométrie arbitraire de référence. Dans le champ de force MM2, les interactions électrostatiques sont assimilées à des interactions dipolaires, l'énergie dipolaire étant calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire. Toutefois, une telle approximation, si elle a pour avantage d'éviter le calcul des charges atomiques, reste grossière et est introductrice d'erreurs.

Il existe aussi un terme énergétique d'induction qui est la conséquence de la distorsion de la distribution électronique. Celle-ci dépend du champ électrique créé par les autres molécules ou par certains groupements de la molécule elle-même, et génère des moments électriques induits. La distribution de la charge permanente est alors modifiée dans le but d'inclure une valeur moyenne au terme d'induction dans l'énergie électrostatique.

### c) Application aux diphosphines atropoisomères

Le paramètre angle dièdre  $\theta$  semble être une donnée intéressante pour classer les diphosphines atropoisomères. A cet effet, nous avons choisi de modéliser certaines diphosphines atropoisomères décrites dans la littérature (BINAP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, SEGPHOS et CnTunaPHOS) ainsi que les trois ligands dissymétriques de notre étude (schéma 170).

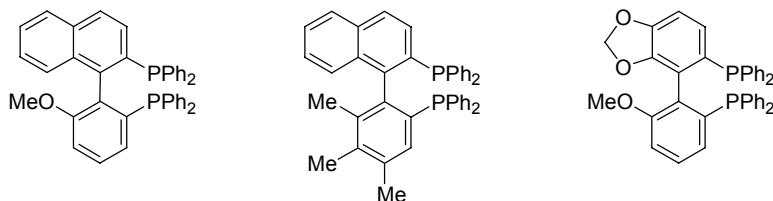


schéma 170

Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel CAChe par la méthode de mécanique moléculaire MM2. Celle-ci permet d'obtenir des structures en trois dimensions minimisées en énergie, nous donnant accès à leur angle dièdre  $\theta$ .

Au cours de cette étude, trois types de structures ont été modélisées pour chaque ligand :

- ✓ la diphosphine libre.
- ✓ le complexe  $(P^*P)PdCl_2$ , qui permet d'avoir accès aux caractéristiques géométriques des diphosphines au sein d'un complexe organométallique de géométrie plan carrée.

Au niveau des complexes du palladium(II), les groupements phényle portés par les atomes de phosphore s'orientent en positions pseudo-axiale et pseudo-équatoriale autour du métal de transition. Cette structure minimisée correspond aux données géométriques déjà obtenues par diffraction des rayons X de ce type de complexes.<sup>201</sup> La structure calculée pour le complexe  $[(S)\text{-MeO-NAPhePHOS}]PdCl_2$  est représentée dans le schéma 171.

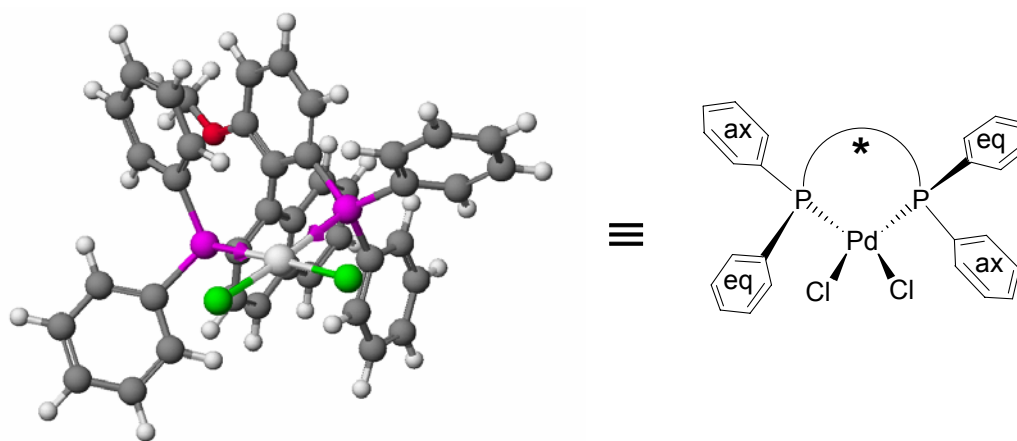


schéma 171

- ✓ un modèle de l'état de transition  $[(P^*P)Ru(H)Br(\text{substrat})]$  (étape stéréodéterminante) intervenant dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétoacétate de méthyle catalysée par les complexes du ruthénium(II). Les deux diastéréoisomères possibles du complexe Ru/substrat (structures  $S_1$  et  $S_2$ ) ont été modélisées. L'étude de ce complexe permet d'avoir accès aux caractéristiques géométriques des diphosphines au sein d'un complexe organométallique de géométrie octaédrique.

L'acétoacétate de méthyle est coordonné au ruthénium par l'intermédiaire des deux fonctions carbonyles. Selon le mode d'approche du substrat, deux états de transition potentiels diastéréoisomères  $S_1$  (schéma 172) et  $S_2$  (schéma 173) peuvent exister. Les deux états ont été modélisés.

<sup>201</sup> a) Complexe  $[(\text{binap})PdCl_2]$ : Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. I. *Organometallics* **1993**, *12*, 4188. b) Complexe  $[(\text{bitianp})PdCl_2]$ : Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244. c) Complexe  $[(\text{bifap})PdCl_2]$ : Gelpke, A. E.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Hiemstra, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2472.

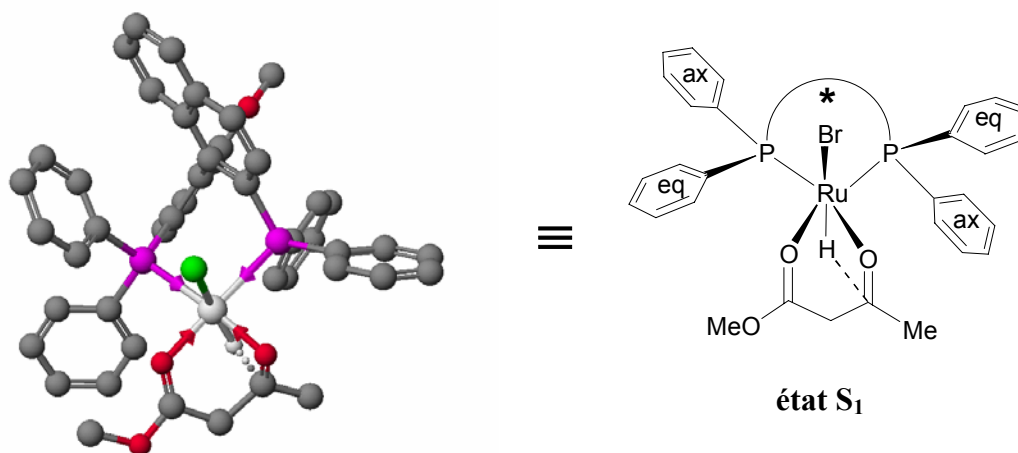


schéma 172

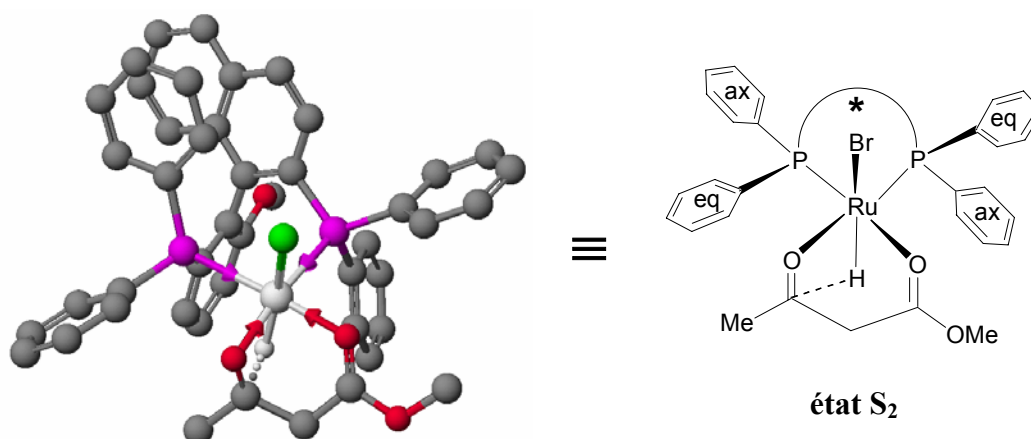


schéma 173

Pour chacune des structures évoquées, l'angle dièdre  $\theta$  du squelette biaryle a été calculé et les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 15.

ligand	angle dièdre ( $^\circ$ )			
	diphosphine libre	complexe $(P^*P)PdCl_2$	complexe $(P^*P)Ru(H)Br(\text{substrat})$	
			état $S_1$	état $S_2$
BINAP	86,2	79,1	79,5	78,1
BIPHEMP	74,5	76,5	77,8	76,5
MeO-BIPHEP	72,3	75,1	75,7	75,3
SEGPPOS	67,2	68,6	73,3	72,6
C <sub>1</sub> TunaPHOS	57,8	60,8	61,4	60,9
C <sub>2</sub> TunaPHOS	64,3	66,3	67,0	66,9

C <sub>3</sub> TunaPHOS	73,3	72,5	73,1	72,7
C <sub>4</sub> TunaPHOS	82,2	76,4	74,2	73,0
C <sub>5</sub> TunaPHOS	79,2	75,4	70,2	69,9
C <sub>6</sub> TunaPHOS	93,4	78,8	77,1	76,7
	86,9	77,2	77,2	76,9
	84,8	78,4	77,0	77,5
	69,0	74,7	76,8	76,2

tableau 15

Les angles dièdres des diphosphines libres sont difficilement utilisables car la gamme des valeurs de  $\theta$  obtenues est très grande et les structures optimisées correspondent à des géométries relativement différentes. Par exemple, la présence d'un fragment naphtyle induit un phénomène de " $\pi$ -stacking" entre le motif naphtyle et l'un des groupements phényles porté par l'atome de phosphore, ce qui augmente sensiblement l'angle dièdre de la diphosphine libre. La figure 10 présente la structure modélisée de la diphosphine atropoisomère dissymétrique (*S*)-MeO-NAPhePHOS.

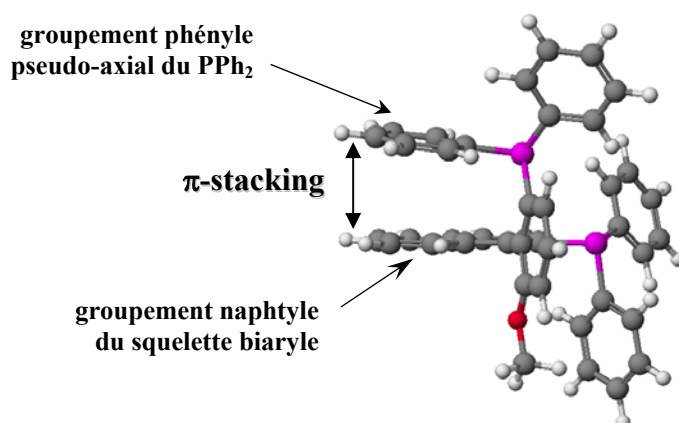


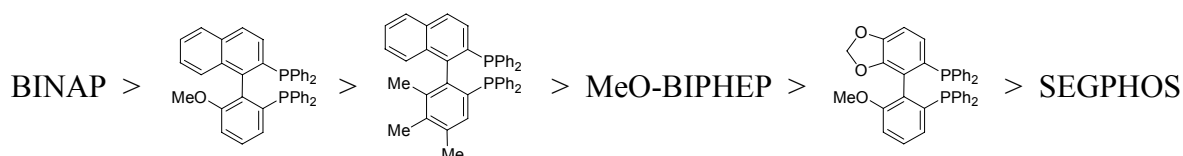
figure 10

D'une façon générale, les diphosphines libres possèdent plus de degrés de liberté que lorsqu'elles sont incorporées dans un complexe organométallique et il est donc probable que

la minimisation d'énergie converge vers un minimum local dans ce cas. Pour notre étude, les valeurs de  $\theta$  dans les complexes semblent être un paramètre plus significatif. Nous allons donc axer notre discussion sur ce paramètre.

Pour toutes les structures modélisées, la relation d'ordre entre les angles dièdres des ligands BINAP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP et SEGPHOS est la même que celle décrite par Saito. Par contre, les valeurs des CnTunaPhos obtenues par l'équipe de Zhang sont différentes, le C<sub>5</sub>TunaPhos possédant un angle dièdre plus petit que le C<sub>4</sub>TunaPhos. Nous ne savons pas expliquer ce résultat actuellement.

Dans le cas des diphosphines atropoisomères dissymétriques, les angles dièdres suivent la relation d'ordre suivante :



Pour ce qui concerne les modèles de l'état de transition [(P\*P)Ru(H)Br(substrat)] (schéma 172 et schéma 173), par un calcul de l'énergie relative, on constate que l'état de plus basse énergie est celui considéré comme favorisé selon la "règle des quadrants", c'est-à-dire la structure S<sub>1</sub>.

### 3) Propriétés électroniques

De nombreuses méthodes ont été décrites dans la littérature pour évaluer et quantifier les caractéristiques électroniques des diphosphines, et plus particulièrement leur pouvoir donneur global vis à vis d'un métal de transition. Cette propriété correspond en fait à la résultante entre les pouvoirs  $\sigma$ -donneur et  $\pi$ -accepteur de ces ligands.

#### a) Mesure du pouvoir $\sigma$ -donneur

Le pouvoir  $\sigma$ -donneur d'une diphosphine, c'est à dire la disponibilité du doublet libre des atomes de phosphore, peut s'évaluer par des mesures de pK<sub>a</sub>, ou encore par la mesure des constantes de couplage  $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$  des sélénures correspondants. En effet, les travaux de Allen et Taylor<sup>202</sup> ont montré que la constante de couplage  $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$  augmente lorsque la distance phosphore-sélénium diminue, c'est à dire lorsque la diphosphine est plus basique. La constante de couplage augmente si la diphosphine est substituée par des groupements électro-donneurs et diminue si elle est substituée par des groupements électro-attracteurs.

Les bis(sélénure de phosphine) correspondants aux quatre ligands de notre étude ont donc été synthétisés et analysés par RMN <sup>31</sup>P. L'isotope majoritaire de l'atome de sélénium est le <sup>78</sup>Se (93%) à spin nul. L'isotope minoritaire, le <sup>77</sup>Se (7%), a un spin de 1/2 et il donne un couplage avec les atomes de phosphore. Ainsi, dans le spectre de RMN <sup>31</sup>P du sélénure, on observe un singulet accompagné d'un doublet de faible intensité, avec une constante de couplage  $^1J$  caractéristique. La figure 11 représente le spectre du sélénure de BINAP.

<sup>202</sup> Allen, D. W.; Taylor, B.F. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 51.

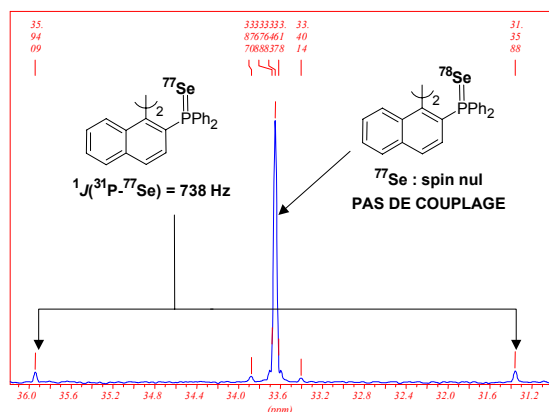


figure 11

Les constantes de couplage mesurées pour les ligands BINAP (**37**), MeO-BIPHEP (**38**), MeO-NAPhePHOS (**39**) et TriMe-NAPhePHOS (**40**) sont donnés dans le schéma schéma 174. Le MeO-NAPhePHOS, combinaison des fragments aromatiques du BINAP et du MeO-BIPHEP, présente deux atomes de phosphore non-équivalents dont la basicité de chacun est proche ( $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se}) = 739$  et  $742$  Hz) ou identique à celle de l'un ou l'autre des deux ligands "parents" symétriques ( $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})_{\text{BINAP}} = 738$  Hz et  $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})_{\text{MeO-BIPHEP}} = 742$  Hz). En ce qui concerne le TriMeNAPhePHOS, la différence de basicité entre les deux atomes de phosphore est beaucoup plus marquée ( $\Delta^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se}) = 13$  Hz).

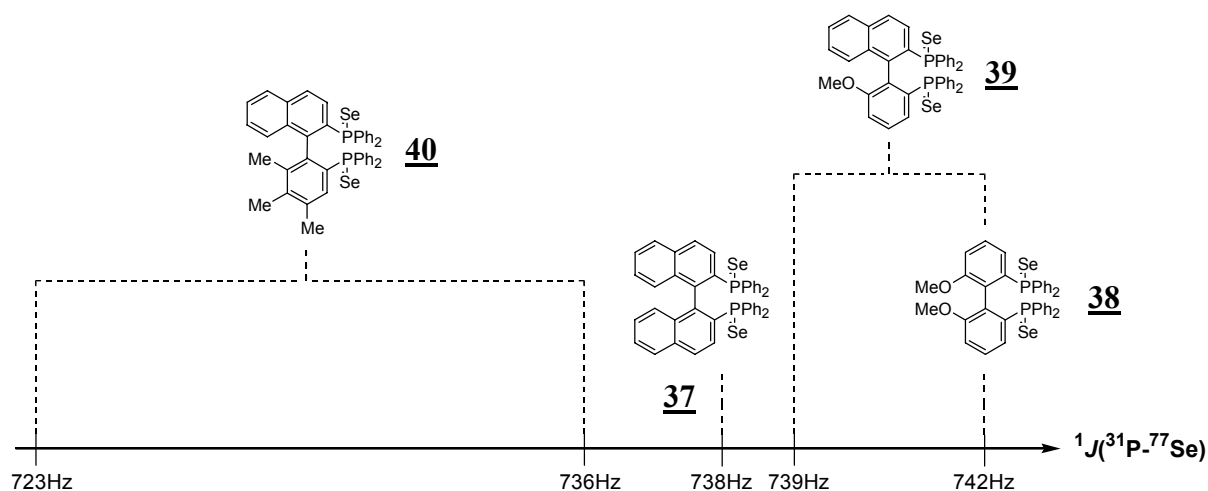


schéma 174

Si une des constantes de couplage mesurées pour le TriMe-NAPhePHOS est proche de celle du BINAP ( $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se}) = 736$  Hz), l'un de ses ligands "parents" symétriques, la valeur obtenue pour l'autre atome de phosphore est très surprenante et montrerait une diminution de sa basicité. Il faudrait pouvoir comparer cette valeur à la constante de couplage qui serait mesurée pour le ligand HexaPHEMP, second ligand "parent".

b) Mesure du pouvoir  $\pi$ -accepteur

La fréquence de vibration infrarouge du ligand carbonyle dans les complexes de type  $[(P^*P)Rh(CO)Cl]$  est directement reliée au caractère donneur global de la diphosphine en tenant compte de son pouvoir  $\pi$ -accepteur (schéma 175).

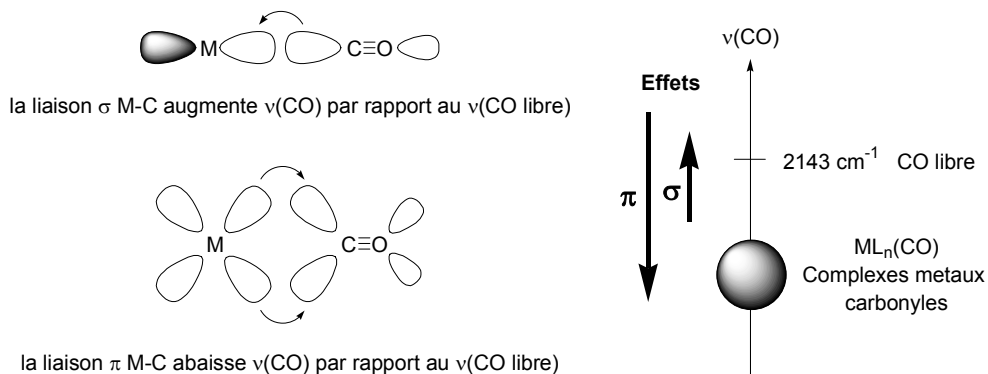


schéma 175

La fréquence de vibration infrarouge du ligand carbonyle dans les complexes  $ML_n(CO)$  est proportionnelle à l'ordre de liaison carbone-oxygène et inversement proportionnelle à la richesse électronique du centre métallique. Aussi, la fréquence de vibration IR du ligand carbonyle dans le complexe  $[(P^*P)Rh(CO)Cl]$  sera d'autant plus faible que la diphosphine comporte des groupements électro-donneurs dans sa structure. Ce phénomène a par exemple été utilisé par l'équipe de Takaya pour de comparer les basicités relatives du BINAP et de ses analogues.<sup>203</sup>

Afin de comparer les propriétés électroniques des diphosphines considérées dans notre étude, nous avons synthétisé et déterminé les fréquences de vibration infrarouge des complexes  $[(P^*P)Rh(CO)Cl]$  (schéma 176). Pour chacun d'entre eux, le spectre infrarouge présente une bande caractéristique du CO, ce qui nous a permis de classer les quatre diphosphines en fonction de leur richesse électronique supposée (schéma 177).

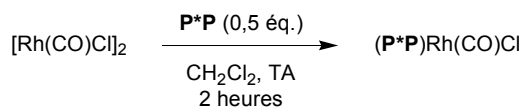


schéma 176

<sup>203</sup> Mashima, K.; Kusano, K.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3064.



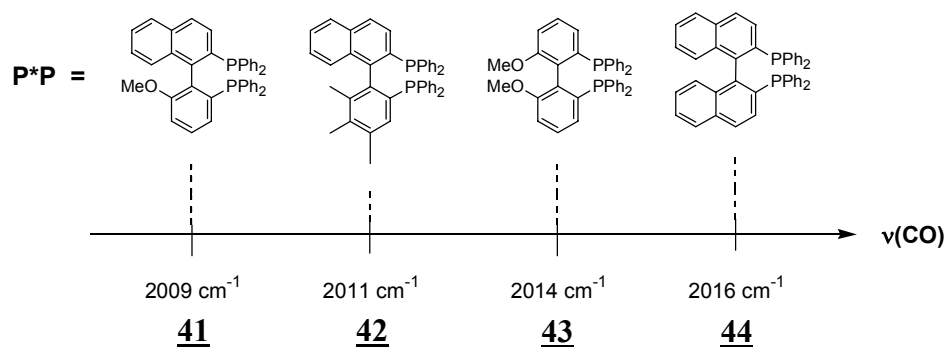


schéma 177

Une analyse de RMN  $^{31}\text{P}$  nous montre qu'avec les ligands dissymétriques, il se forme en réalité deux complexes isomères et, cependant, nous n'observons qu'une seule fréquence de vibration  $\nu(\text{CO})$ . Le schéma 178 représente les deux complexes isomères qui se forment dans le cas du MeO-NAPhePHOS en proportion 1:1.

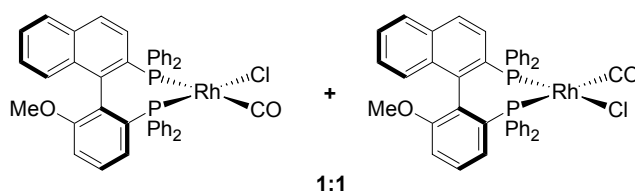


schéma 178

Les données IR laisseraient supposer que le MeO-NAPhePHOS serait le meilleur donneur d'électrons des quatre ligands ( $\nu(\text{CO}) = 2009 \text{ cm}^{-1}$ ), le BINAP possédant le pouvoir donneur le plus faible ( $\nu(\text{CO}) = 2016 \text{ cm}^{-1}$ ). La première observation est véritablement surprenante car les ligands mixtes ne devraient pas être plus basiques que le MeO-BIPHEP lui-même, et la position de la bande "moyenne" en infrarouge devrait être a priori comprise entre celles du BINAP et du MeO-BIPHEP. Une explication potentielle serait que la dissymétrie de la molécule affecte le spectre IR d'une façon que nous ne savons pas encore rationaliser. En tous cas, les valeurs mesurées de  $\nu(\text{CO})$  ne sont pas assez cohérentes pour nous éclairer sur les propriétés électroniques des diphosphines atropoisomères dissymétriques.

Nous avons donc corrélié uniquement les performances de ces diphosphines dans des réactions d'hydrogénation asymétrique avec leur angle dièdre.

#### 4) Corrélation entre les propriétés catalytiques et l'angle de torsion $\theta$

Nos études de modélisation moléculaire à l'aide du logiciel CAChe nous ont permis d'avoir accès à un paramètre purement stérique caractéristique des diphosphine BINAP, MeO-BIPHEP, MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS : l'angle dièdre  $\theta$ .

Pour chaque substrat testé, nous avons tracé les courbes e.e. =  $f(\theta)$ . Les substrats mis en œuvre sont présentés ci-dessous et les résultats obtenus sont répertoriés dans la figure 12.

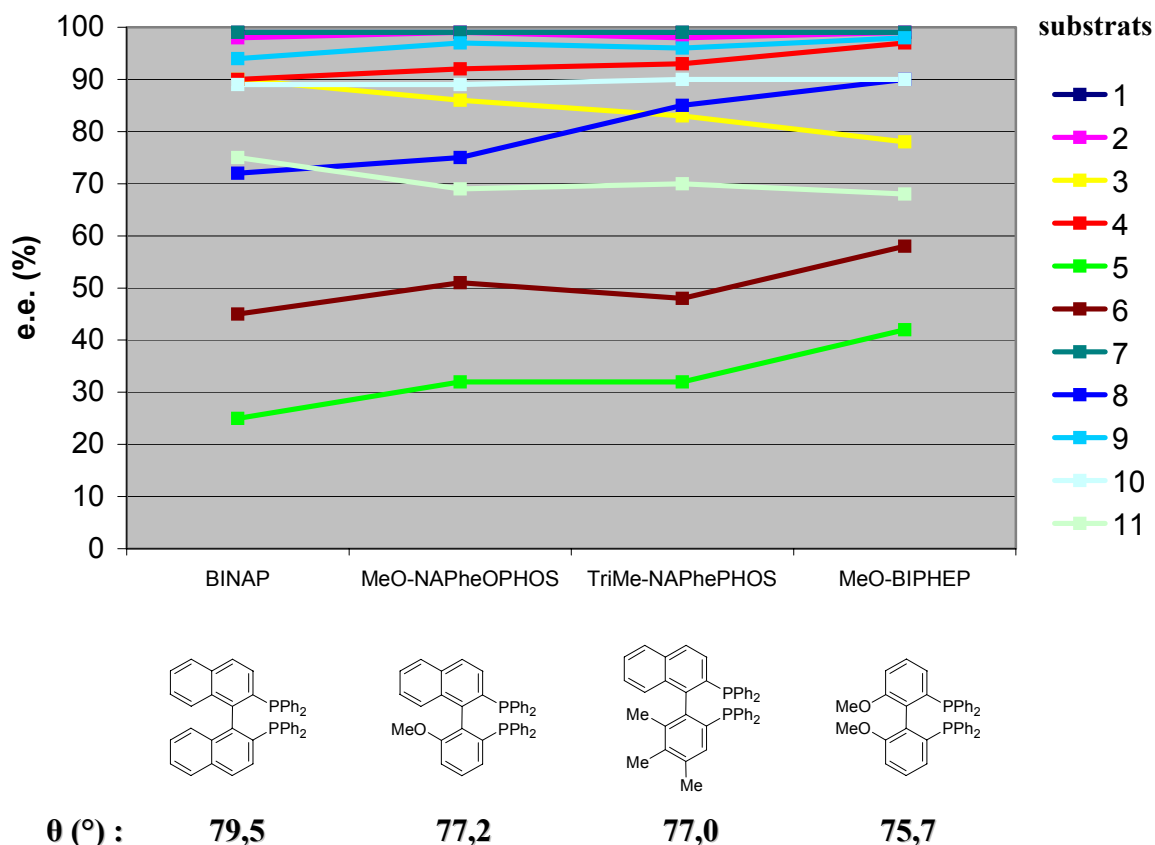
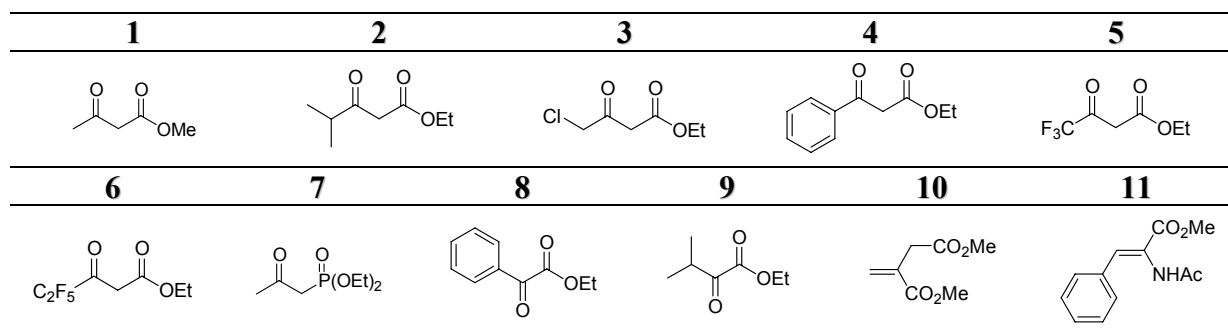


figure 12



A la lecture du graphique, une tendance semble se dégager pour l'ensemble des substrats étudiés. En effet, il apparaît que les énantiosélectivités des réactions d'hydrogénation asymétrique varient de façon assez homogène (croissance ou décroissance) avec la diminution de la valeur de l'angle dièdre. Pour la plupart des substrats, exceptés le 4-chloroacétoacétate d'éthyle (substrat 3) et l'ester méthylique de la *N*-acétamidodéhydrophénylalanine (substrat 11), une diminution de l'angle dièdre améliore la sélectivité. Les diphosphines MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS offrent ainsi des sélectivités plus élevées que le BINAP et elles sont souvent proches de celles observées avec le MeO-BIPHEP. C'est le comportement raisonnablement attendu suivant l'hypothèse exposée plus haut.

Pour les substrats 3 et 11, la tendance est inversée et une diminution de l'angle dièdre entraîne une chute des excès énantiomériques. Le BINAP est en effet le ligand qui offre les meilleures sélectivités, devant le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS. A travers ces exemples,

on peut noter que les réactions d'hydrogénation asymétrique sont à la fois ligand- et substrat-dépendantes.

Cette étude comparative systématique semble indiquer que l'angle dièdre est un paramètre stérique ayant une influence significative sur les sélectivités des réactions d'hydrogénation asymétrique. Il est cependant impossible d'établir une règle générale en fonction des substrats. Lorsque le substrat est plus pauvre en électrons (substrats 5 et 6), il semblerait que les caractéristiques électroniques du ligand soit un facteur déterminant de la stéréosélectivité. La complexation du substrat sur le métal est dans ce cas plus difficile et un ligand plus basique, comme le MeO-BIPHEP, permet alors une meilleure rétrodonation métal-substrat et offre par conséquent une meilleure sélectivité.

## D. Conclusion

Les ligands MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS se sont donc révélés particulièrement efficaces dans les réactions d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du ruthénium(II). Quelque soient les substrats mis en jeu, les excès énantiomériques obtenus sont comparables à ceux observés dans la littérature pour des diphosphines atropoisomères symétriques.

Une étude comparative systématique a permis d'établir une corrélation entre les énantiosélectivités observées expérimentalement et une des caractéristiques intrinsèques des diphosphines, l'angle dièdre de torsion du biaryle. Les résultats obtenus ont montré que la variation de ce paramètre stérique semble être véritablement en corrélation avec les énantiosélectivités des réactions d'hydrogénation asymétrique dans lesquelles ces ligands interviennent.

## III. Additions conjuguées d'acides boroniques sur des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées

Afin d'étendre le champ d'application de ces ligands dissymétriques, nous avons décidé de les évaluer dans des réactions de catalyse asymétrique autres que l'hydrogénation, et en particulier pour la formation de liaisons carbone-carbone.

### A. Etude bibliographique

L'addition conjuguée de dérivés organométalliques sur des accepteurs de Michael est une méthodologie très utilisée et particulièrement efficace pour la formation de liaisons carbone-carbone.<sup>204</sup> Divers systèmes catalytiques chiraux ont été mis au point pour ces additions.<sup>205,206</sup>

---

<sup>204</sup> a) Schmalz, H.-G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, Chapitre 1.5. b) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1994; pp 207-212. d) Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*; VCH Publishers: New York, 1995; pp 213-224. e) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1995.

Comme nous l'avons précisé dans l'introduction de ce chapitre, ce sont les équipes de Hayashi et Miyaura qui ont été les pionniers des réactions d'addition-1,4 asymétrique d'acides boroniques sur des énones catalysées par des complexes du rhodium. L'utilisation des acides boroniques comme réactifs possède quelques avantages non négligeables. En effet, les acides organoboroniques sont relativement stables à l'air et à l'humidité, ce qui permet de conduire les réactions en milieu protique et même en solution aqueuse. De plus, ils sont beaucoup moins réactifs que les dérivés organolithiens ou organomagnésiens, ce qui permet de s'affranchir de toute réaction parasite d'addition-1,2 sur les énones.

Le système catalytique associant le Rh au BINAP a été appliqué à l'addition-1,4 de dérivés organoborés sur une variété d'oléfines déficientes en électrons. Les excès énantiomériques obtenus sont élevés pour un grand nombre de substrats tels que les esters<sup>207</sup>, les amides<sup>208</sup>  $\alpha,\beta$ -insaturés, les phosphonates éthyléniques<sup>209</sup> et les nitroalcènes<sup>210</sup> (schéma 179).

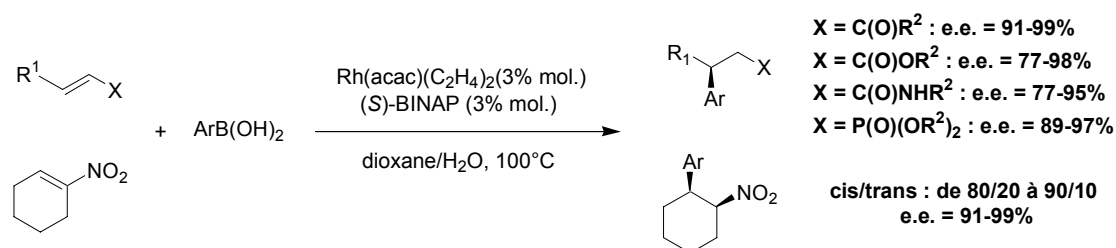


schéma 179

En 2002, Hayashi a proposé un mécanisme suite à des études par spectroscopie RMN <sup>31</sup>P (schéma 180).<sup>211</sup>

<sup>205</sup> Revue : Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.

<sup>206</sup> **organozincique ou -magnésien** : a) Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427. b) Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Benhaim, C.; Fournieux, X.; van den Heuvel, A.; Levêque, J.-M.; Mazé, F.; Rosset, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011. c) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Fournieux, X.; van den Heuvel, A.; Levêque, J.-M.; March, S.; Rosset, S. *Synlett* **1999**, 1811. d) Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3987. e) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2865. f) Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879. g) Mizutani, H.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779. h) Knöbel, A. K. H.; Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 1429. i) de Vries, A. H. M.; Imbos, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1467. j) Kanai, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4275. k) Van Klaveren, M.; Lambert, F.; Eijkelkamp, D. J. F. M.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6135. l) Asami, M.; Usui, K.; Higuchi, S.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1994**, 297. m) Soai, K.; Okudo, M.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 95. n) Bolm, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 701. **aryllithien**: o) Tomioka, K.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 681.

<sup>207</sup> a) Takaya, Y.; Senda, T.; Kurushima, H.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047. b) Sakuma, S.; Sakai, M.; Itooka, R.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951.

<sup>208</sup> a) Sakuma, S.; Sakai, M.; Itooka, R.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951. b) Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852.

<sup>209</sup> Hayashi, T.; Senda, T.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591.

<sup>210</sup> Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716.

<sup>211</sup> Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052.

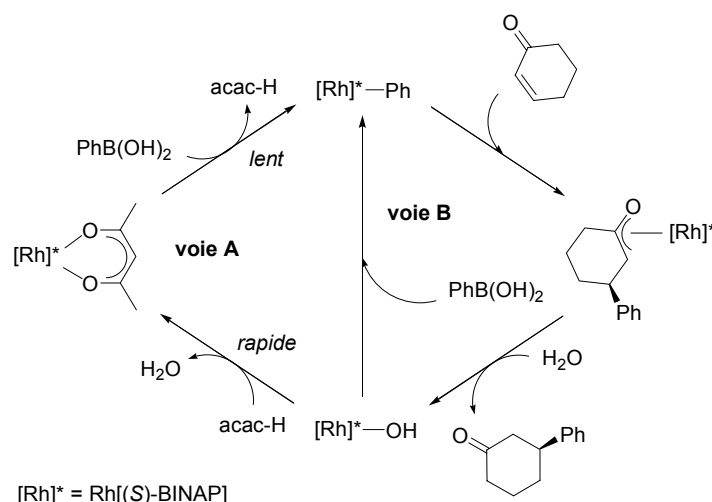


schéma 180

Tout d'abord, il y aurait transmetallation de l'espèce organoborée par le rhodium pour former un intermédiaire phényl-rhodium. L'énone s'insère ensuite pour former un complexe oxa- $\pi$ -allylrhodium (phénylrhodation). L'hydrolyse de cet intermédiaire fournit le produit d'addition-1,4 et une espèce hydroxorhodium. A ce niveau, deux voies sont alors possibles pour régénérer le catalyseur : l'hydroxorhodium réagit directement avec  $\text{PhB(OH)}_2$  par échange de ligands (voie B) ou bien le ligand hydroxo est remplacé intermédiairement par un ligand acétylacétonato (voie A).

L'équipe de Hayashi a montré qu'un complexe hydroxorhodium préformé était très actif et dans des conditions de température beaucoup plus douces (schéma 181).<sup>211</sup>

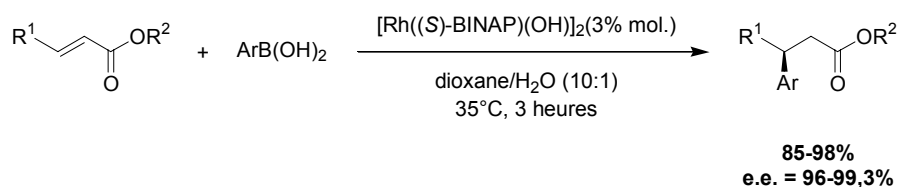


schéma 181

Cette réaction a aussi été étudiée au laboratoire, en utilisant un ligand chiral recyclable. En remplaçant le ligand BINAP par un analogue diguanidinium, le *digm*-BINAP, il est possible de conduire la réaction d'addition 1,4 asymétrique avec des taux catalytiques plus bas ou bien de recycler le catalyseur, en choisissant correctement le solvant de réaction.<sup>212</sup> Ainsi, en s'inspirant des résultats obtenus en hydrogénation asymétrique avec le *digm*-BINAP,<sup>213</sup> l'éthylène glycol a été utilisé et a donné de bons résultats.<sup>214</sup>

Une deuxième étude réalisée au laboratoire a permis de valoriser dans les additions-1,4 les organotrifluoroborates de potassium qui représentent une alternative de choix aux acides

<sup>212</sup> Amengual, R.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2002**, *11*, 1791.

<sup>213</sup> Guerreiro, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3423.

<sup>214</sup> Amengual, R.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2002**, *11*, 1791.

boroniques de part leur stabilité, leur préparation aisée et la facilité de leur purification.<sup>215,216</sup> Ces dérivés ont donc été utilisés en addition 1,4 asymétrique catalysée par des complexes du rhodium (schéma 182).<sup>217</sup>

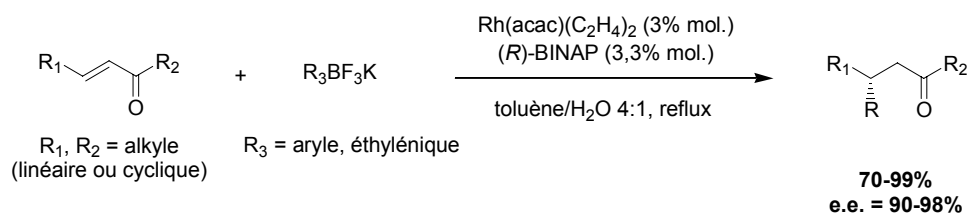


schéma 182

Cette méthodologie offre ainsi de très bons rendements et des excès énantiomériques excellents. De plus, les temps de réaction sont plus faibles qu'avec les acides boroniques, dans des conditions identiques, ce qui tend à confirmer la plus grande réactivité des organotrifluoroborates de potassium.

## B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques

Dans la littérature, le BINAP est la seule diphosphine atropoisomère qui ait prouvé son efficacité dans ces réactions d'addition conjuguée asymétrique. Au cours de notre étude, nous avons évalué les deux ligands dissymétriques en comparaison avec le BINAP et le MeO-BIPHEP.

Dans un premier temps, l'ensemble des ligands a été évalué sur un substrat modèle, la cyclohexén-2-one, en présence d'acide phénylboronique et d'un catalyseur de rhodium (schéma 183). Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 16.

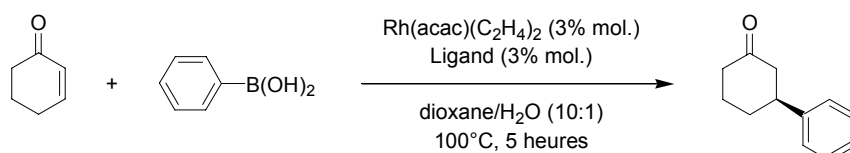


schéma 183

entrée	n éq. PhB(OH) <sub>2</sub>	ligand	conv. (%)	e.e. (%)
1	2,5	(S)-BINAP	80	92 (S)
2	2,5	(S)-MeO-BIPHEP	84	-
3	5	(S)-BINAP	95	98 (S)

<sup>215</sup> a) Darses, S.; Genêt, J.-P.; Brayer, J. L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4393. b) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5045. c) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.

<sup>216</sup> Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020.

<sup>217</sup> a) Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6155. b) Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552.

4	5	( <i>S</i> )-MeO-BIPHEP	97	98 ( <i>S</i> )
5	5	( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS	95	98 ( <i>S</i> )
6	5	( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	95	98 ( <i>S</i> )

tableau 16

Les conversions ont été mesurées par CPG et les excès énantiomériques par HPLC sur colonne chirale.

Comme le prévoit le protocole décrit par Hayashi, cinq équivalents d'acide boronique sont nécessaires pour obtenir une conversion maximale en produit d'addition. Quelque soit le ligand utilisé, BINAP ou MeO-BIPHEP, un rendement modéré de 80-84% est obtenu si on utilise 2,5 équivalents d'acide boronique (entrées 1 et 2). Les résultats obtenus avec les (*S*)-MeO-NAPhePHOS et (*S*)-TriMe-NAPhePHOS (entrées 5 et 6) sont comparables à ceux obtenus avec les (*S*)-BINAP et (*S*)-MeO-BIPHEP (entrées 3 et 4). On voit donc que la perte de symétrie  $C_2$  du ligand n'a pas d'influence sur la sélectivité de ces réactions. Ces résultats sont parfaitement en accord avec le mécanisme proposé par Hayashi et son modèle stéréochimique. La diphosphine est supposée se chélater au métal comme indiqué dans le schéma présenté ci-dessous.

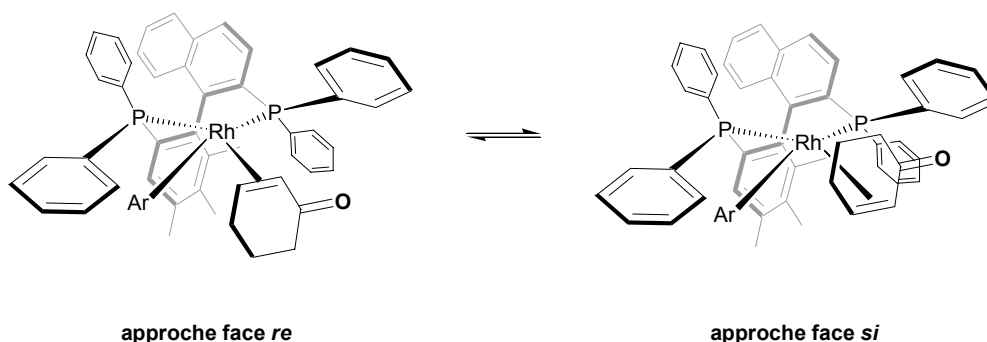


figure 13

L'énantiodiscrimination sera due principalement à l'agencement dans l'espace des groupements phényles portés par les deux atomes de phosphore. C'est la position des groupements phényles et leurs interactions stériques avec le substrat qui définit la stabilité relative des deux diastéréoisomères du complexe Rh-substrat. La nature du squelette biaryle ne devrait pas avoir beaucoup d'influence sur l'énantiosélectivité.

Dans la suite de cette étude, nous avons appliqué les conditions décrites par Hayashi à d'autres acides organoboroniques. Les acides 3-méthoxyphényl- et 1-naphtylboroniques ont été engagés dans des réactions d'addition conjuguée sur la cyclohexén-2-one et les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 17.

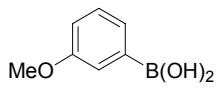
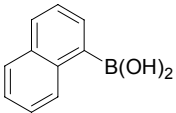
entrée	ArB(OH) <sub>2</sub>	ligand	conv. (%)	e.e. (%)
1		( <i>S</i> )-BINAP	98	96 ( <i>S</i> )
2		( <i>S</i> )-MeO-BIPHEP	98	96 ( <i>S</i> )
3		( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS	98	95 ( <i>S</i> )
4		( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	96	98 ( <i>S</i> )
5		( <i>S</i> )-BINAP	50	98 ( <i>S</i> )
6		( <i>S</i> )-MeO-BIPHEP	45	97 ( <i>S</i> )
7		( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS	48	96 ( <i>S</i> )
8		( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	46	96 ( <i>S</i> )

tableau 17

Comme précédemment, les résultats obtenus avec le (*S*)-MeO-NAPhePHOS et le (*S*)-TriMe-NAPhePHOS sont comparables à ceux obtenus avec le (*S*)-BINAP et le (*S*)-MeO-BIPHEP. Une fois de plus, cinq équivalents d'acide boronique sont nécessaires. Les mauvaises conversions observées avec l'acide 1-naphtylboroniques sont dues à une étape de réduction très rapide, une quantité importante de naphthalène étant formée au cours de la réaction.

Après avoir modulé la nature de l'acide boronique, il semblait important d'analyser le comportement des ligands dissymétriques vis à vis des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées linéaires. Nous avons alors appliqué les conditions de Hayashi à l'addition de l'acide phénylboronique sur la non-3-én-2-one en présence d'acide phénylboronique (schéma 184). Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 18.

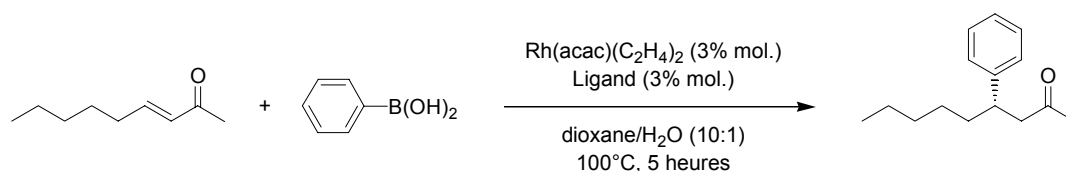


schéma 184

entrée	n éq. PhB(OH) <sub>2</sub>	ligand	conv. (%)	e.e. (%)
1	5	( <i>S</i> )-BINAP	98	90 ( <i>S</i> )
2	5	( <i>S</i> )-MeO-BIPHEP	98	87 ( <i>S</i> )
3	5	( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS	97	88 ( <i>S</i> )
4	5	( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	96	87 ( <i>S</i> )

tableau 18



Les rendements et les excès énantiomériques observés sont une fois encore comparables à ceux obtenus avec le BINAP et le MeO-BIPHEP dans les mêmes conditions.

## IV. Cycloisomérisations d'énynes-1,7

### A. Etude bibliographique

La réaction de cycloisomérisation des énynes-1,6 a été largement étudiée en série racémique alors que les exemples de cycloisomérisations énantiosélectives restent assez rares. Toutefois, des systèmes catalytiques efficaces et sélectifs ont été récemment développés et ont permis d'accéder à des diènes énantiomériquement enrichis. Cette réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 a été réalisée avec d'excellents rendements et excès énantiomériques, en particulier avec les ligand (*R*)-BINAP-H8 et (*R*)-SEGPHOS (schéma 185).<sup>218</sup>

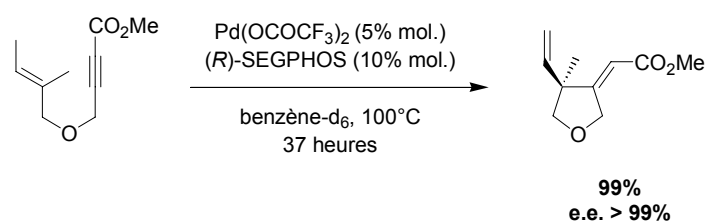


schéma 185

Mikami a montré que les catalyseurs Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub>/AcOH ou Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub>/CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H associés au (*R*)-BINAP offraient de très hautes énantiosélectivités (jusqu'à 84%) malgré une réactivité encore assez faible (< 25% de rendement).<sup>218</sup> L'utilisation de Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> associé au SEGPHOS a permis d'améliorer considérablement la réactivité et la sélectivité de ces réactions de cycloisomérisation (e.e. > 99%). Lorsque le DMSO est utilisé comme solvant, les auteurs ont observés une nette réduction des temps de réaction avec une légère diminution de l'énantiosélectivité (e.e. = 90-96%). Dans un solvant polaire comme le DMSO, l'anion CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> est dissocié du métal, créant ainsi un nouveau site de coordination dans un complexe cationique. Dans des conditions plus apolaires, le contre-ion reste lié à l'espèce métallique créant alors un état de transition peu favorable qui diminue la vitesse de la réaction.

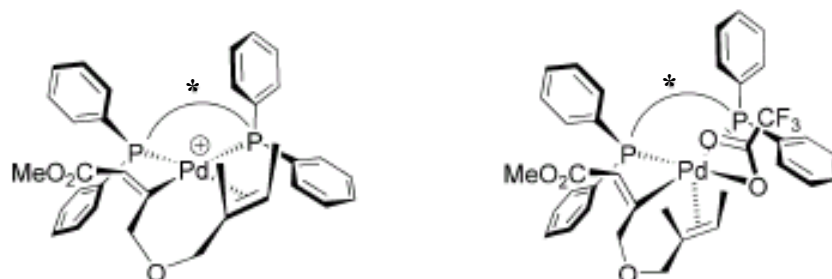


figure 14

<sup>218</sup> Hatano, M. ; Terada, M. ; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 249.

En 2003, Mikami et Hatano ont étendu leurs travaux aux cycloisomérisations d'énynes-1,7. Cette réaction catalytique permet ainsi d'accéder à des hétérocarbocycles à 6 chaînons, composés bien plus difficiles à obtenir que leurs homologues à 5 chaînons. Des versions asymétriques, offrant de très bons excès énantiomériques, ont été développés par l'utilisation de complexes chiraux du rhodium et du palladium.<sup>219</sup> Ainsi par exemple, l'équipe de Mikami a développé une nouvelle approche synthétique aux 1,2,3,4-tétrahydroquinolines catalysée par un complexe cationique de palladium (II).<sup>165a,167,220</sup> La combinaison de 5% mol. de  $[(\text{MeCN})_4\text{Pd}](\text{BF}_4)_2$  et de 10% mol. de (*S*)-BINAP, en présence d'acide formique à 100°C dans le DMSO, donne accès aux produits attendus avec d'excellents rendements et puretés énantiomériques (schéma 186).

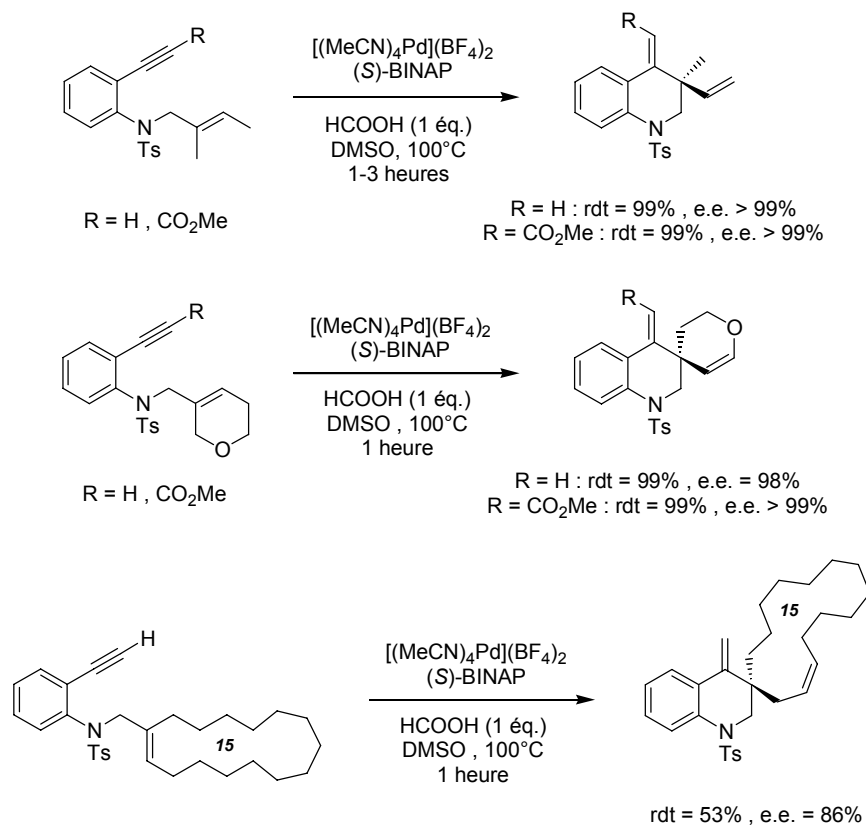
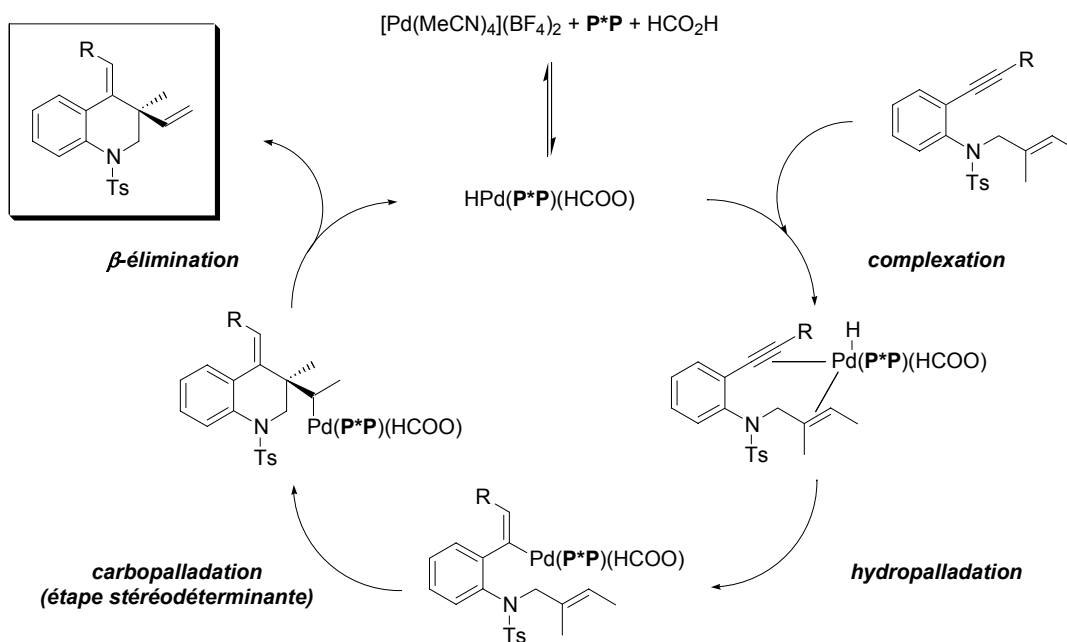


schéma 186

Trost a proposé un mécanisme pour les cyclisations d'énynes catalysées par des complexes du palladium. En présence d'une diphosphine chirale et d'un acide carboxylique comme l'acide formique, un hydrure de palladium se forme dans le milieu. Après complexation de l'énynne sur le catalyseur, une hydropalladation de la triple liaison permet de former un vinylpalladate. Cet intermédiaire subit alors une carbopalladation suivie d'une  $\beta$ -élimination pour conduire au diène désiré.

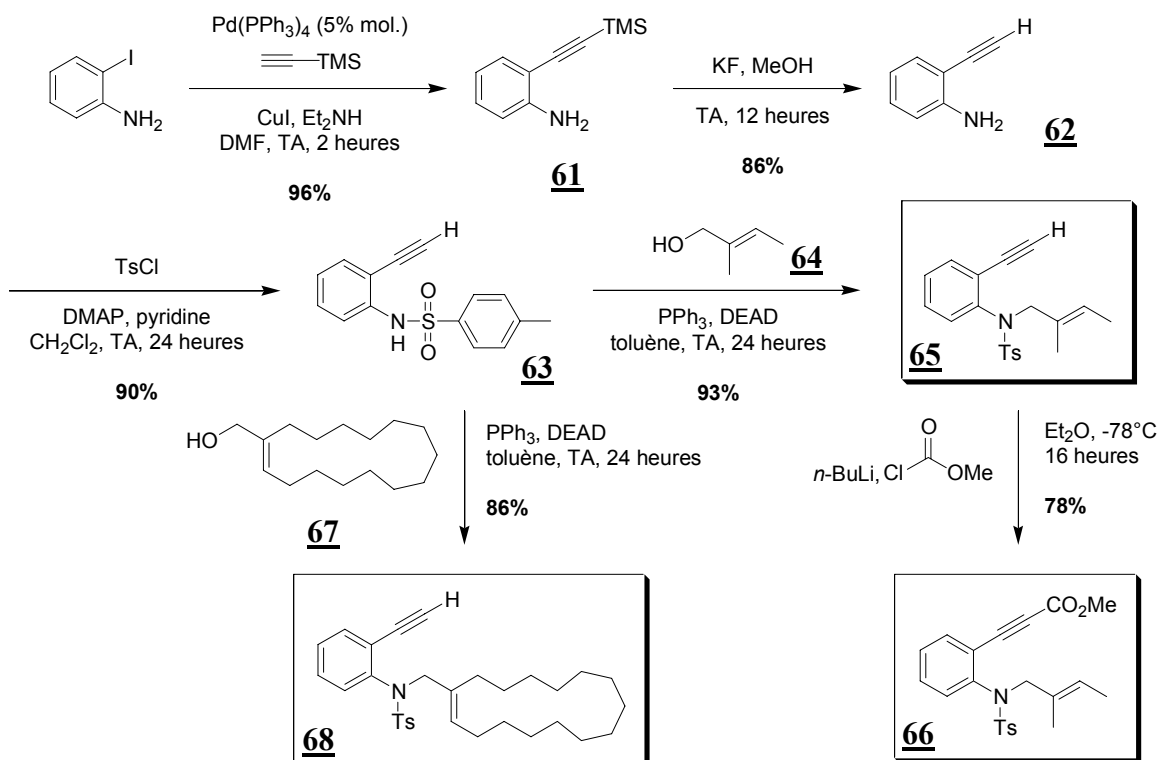
<sup>219</sup> a) Lei, A.; Waldkirch, J.P.; He, M.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4526. b) Hatano, M.; Terada, M.; Mikami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 249.

<sup>220</sup> a) Martin, S.F. *Tetrahedron* **1980**, 36, 419. b) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037. c) Corey, E.J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388.



## B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques

Afin d'évaluer nos ligands dissymétriques dans cette réaction de cycloisomérisation, il a tout d'abord fallu préparer trois des substrats insaturés utilisés par Mikami (schéma 178).



Dans un premier temps, la 2-iodoaniline réagit avec l'éthynyltriméthylsilane en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, de CuI et de Et<sub>2</sub>NH dans le DMF à température ambiante, et conduit au produit de couplage de Sonogashira **61** avec un rendement de 96%. Le dérivé de l'aniline ainsi isolé est ensuite traité par du fluorure de potassium dans le MeOH à température ambiante, ce qui permet d'obtenir l'alcyne vraie **62** avec un rendement de 86%. La 2-éthynylphénylamine est alors transformée en amine secondaire par action du chlorure de tosyloxy en présence de DMAP et de pyridine dans le dichlorométhane à température ambiante. Le produit **63** attendu est alors obtenu avec un rendement de 90%.

Dans un second temps, l'acide tiglique est réduit en 2-méthylbut-2-én-1-ol **64** par action d'une solution de LiAlH<sub>4</sub> dans le THF à température ambiante. L'alcool est isolé avec un très bon rendement de 93%. Dans les conditions décrites par Mitsunobu, la *N*-(2-éthynylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **63** réagit avec le 2-méthylbut-2-én-1-ol en présence de triphénylphosphine et d'une solution de DEAD à 40% dans le toluène pour conduire, après 16 heures d'agitation à température ambiante dans le toluène, au produit d'alkylation attendu **65** avec un rendement de 93%. Ce nouvel alcyne vrai est ensuite partiellement transformé en ester méthylique **66** en présence de *n*-BuLi et de chloroformiate de méthyle, dans le THF à basse température, avec un rendement de 78%.

Le substrat possédant un cycle à 15 carbones est obtenu en faisant réagir l'alcyne vrai **63** commun aux trois substrats avec le cyclopentadéc-1-énylméthanol **67**, préparé en trois étapes à partir de la cyclopentadécane. Ainsi, dans les conditions décrites par Mitsunobu, l'ényne-1,7 souhaitée **68** est isolée avec un rendement de 86%.

Nous avons donc synthétisé les trois substrats de la réaction de cycloisomérisation avec de très bons rendements. L'évaluation des ligands de notre étude a ensuite été réalisée dans les conditions décrites par Mikami.

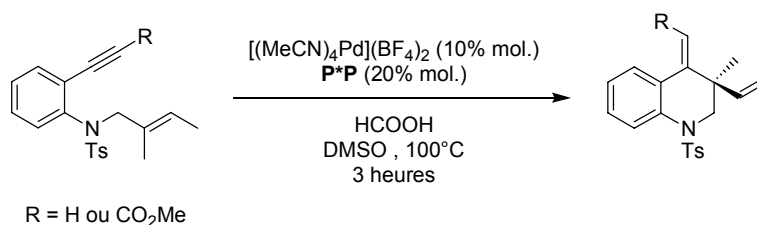


schéma 189

Ainsi, la combinaison de 10% mol. de [(MeCN)<sub>4</sub>Pd](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> et de 20% mol. d'une diphosphine atropoisomère chirale, en présence d'acide formique à 100°C dans le DMSO, donne accès aux quinolines attendues avec de bons rendements et puretés énantiomériques. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 19.

entrée	substrat	ligand	rdt (%)	e.e. (%)
1		( <i>S</i> )-BINAP	95%	95% ( <i>R</i> )
2		( <i>S</i> )-MeO-BIPHEP	91%	93% ( <i>R</i> )
3		( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS	96%	92% ( <i>R</i> )
4		( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	94%	93% ( <i>R</i> )

5		(S)-BINAP	97%	98% (R)
6		(R)-MeO-BIPHEP	95%	98% (R)
7		(S)-MeO-NAPhePHOS	96%	98% (R)
8		(S)-TriMe-NAPhePHOS	96%	97% (R)

tableau 19

L'avancement de la réaction de cyclisation peut être évaluée en suivant l'évolution de la couleur du milieu réactionnel. La solution est en effet légèrement jaune initialement et devient d'un vert profond au bout de quelques minutes d'agitation à 100°C. La couleur s'éclaircit au fur et à mesure que la réaction avance pour devenir jaune-orange lorsque celle-ci est terminée.

Les catalyseurs préparés à partir du MeO-BIPHEP, du MeO-NAPhePHOS et du TriMe-NAPhePHOS permettent d'accéder à des diènes énantiomériquement enrichis avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. Il apparaît donc que la nature du squelette biaryle ait peu d'influence, là encore, sur la sélectivité des réactions de cyclisation. De légères différences peuvent cependant être observées dans le cas du premier substrat (entrées 1 à 5) où le BINAP offre les meilleures énantiosélectivités. Pour les deux substrats du tableau 19, les ligands dissymétriques sont une fois encore aussi sélectifs que le BINAP et le MeO-BIPHEP.

Le substrat possédant un cycle à 15 carbones a également été engagé dans des réactions de cyclisation. Les conversions sont toujours totales quel que soit le ligand utilisé mais il n'a pas encore été possible de déterminer les excès énantiomériques des produits de cycloisomérisation par HPLC sur colonne chirale.

## V. Couplage réducteur de diynes-1,3 et de dérivés glyoxaliques

### A. Etude bibliographique

La formation de liaisons carbone-carbone sous atmosphère d'hydrogène est connue depuis la découverte de l'hydroformylation d'oléfines<sup>221</sup> et du procédé de type Fischer-Tropsch.<sup>222</sup> Ces deux procédés font intervenir des étapes d'insertion et de migration de monoxyde de carbone.

Récemment, une réaction de couplage réducteur sous atmosphère d'hydrogène entre une énone et un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) a été décrit par Krische.<sup>223</sup> Suite à ces travaux, les mêmes auteurs ont décrit le couplage sous atmosphère réductrice entre un diène,<sup>224</sup> ou une ényne,<sup>225</sup> et des dérivés du glyoxal (schéma 190).

<sup>221</sup> a) Breit, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264. b) Breit, B.; seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1.

<sup>222</sup> a) Hermann, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 117. b) Rofer-Depoorter, C.-K. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 447.

<sup>223</sup> a) Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15156. b) Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1143. c) Koech, R.R.; Krische, M.J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 691.

<sup>224</sup> Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4074.

<sup>225</sup> Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4664.

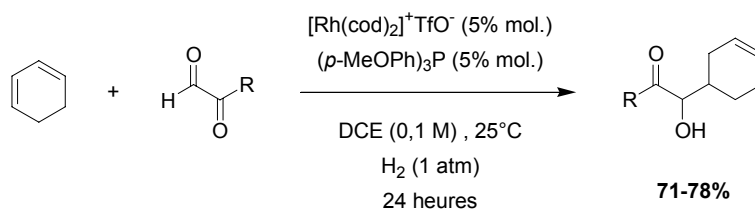


schéma 190

De telles réactions de formation de liaison carbone-carbone font intervenir une activation hétérolytique de l'hydrogène moléculaire par une espèce cationique du rhodium (schéma 191). Cette activation hétérolytique conduit à la formation d'un monohydrure de rhodium.

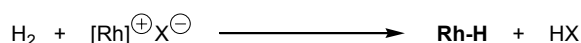


schéma 191

Ensuite, Krische a développé une nouvelle réaction catalytique de couplage, sous atmosphère d'hydrogène, entre une diyne-1,3 et un dérivé glyoxalique (schéma 192). Cette réaction, régio- et énantiosélective, permet d'obtenir les produits de couplage désirés avec de bons excès énantiomériques, à pression atmosphérique et température ambiante, en utilisant un catalyseur de rhodium associé à une diphosphine atropoisomère chirale.<sup>226</sup>

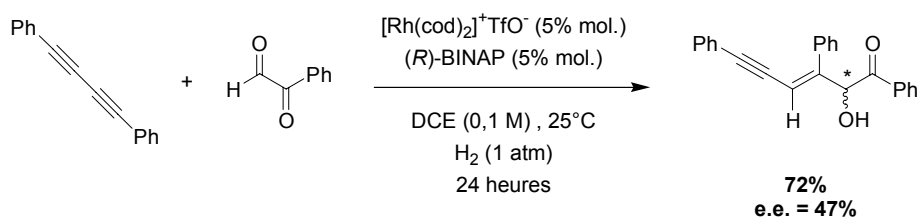


schéma 192

entrée	ligand	solvant	rdt (%)	e.e. (%)
1	(R)-BINAP	1,2-dichloroéthane	72	47
2	(R)-Phanephos	1,2-dichloroéthane	79	67
3	(R)-Cl-MeO-BIPHEP	1,2-dichloroéthane	74	76
4		EtOH	69	80
5		THF	67	82
6		benzène	74	91

tableau 20

<sup>226</sup> Huddleston, R.R.; Jang, H.-Y.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11488.

Il apparaît que les diphosphines atropoisomères pauvres en électrons, comme le Cl-MeO-BIPHEP commercial, sont les ligands qui offrent les meilleures sélectivités. Ce ligand est véritablement efficace et sélectifs pour ces réactions de couplage en milieu réducteur pour un grand nombre de substrats (schéma 193).

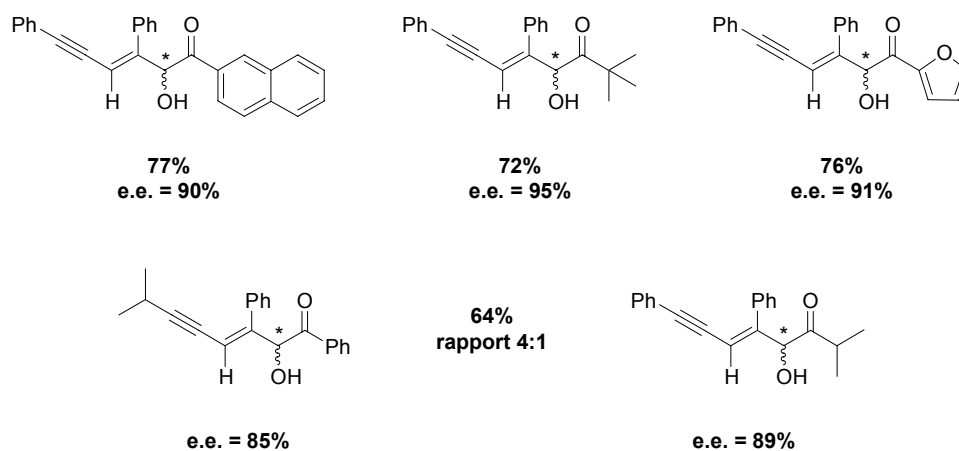


schéma 193

Les auteurs ont proposé deux mécanismes sur la base d'une étude sous atmosphère de D<sub>2</sub>. Le premier mécanisme suggéré fait intervenir une étape d'hydrométallation de l'alcyne (schéma 194).

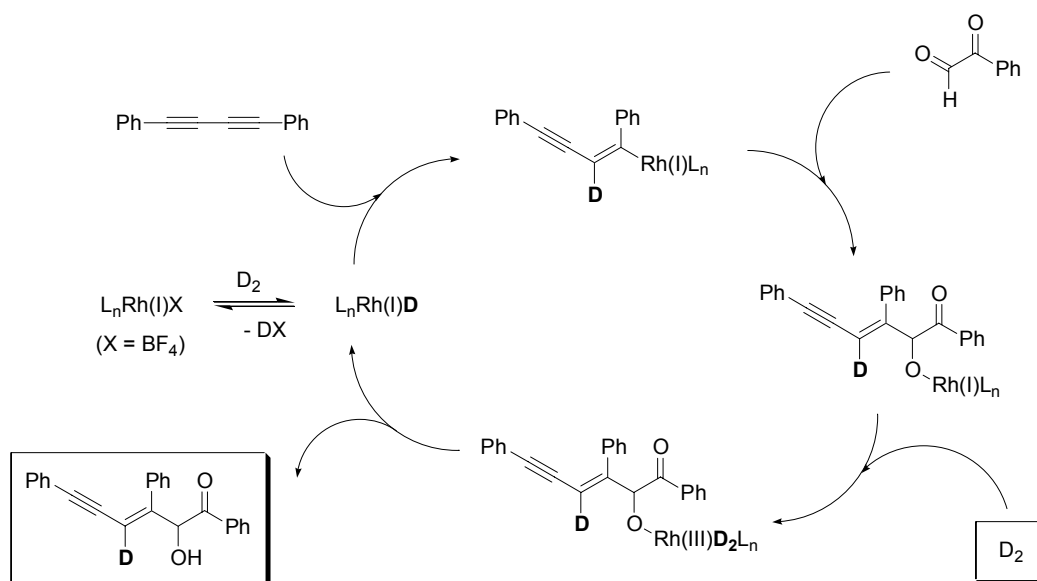


schéma 194

Le deuxième mécanisme proposé passe par une étape d'insertion du carbonyle de l'aldéhyde dans un métallacyclopropène (schéma 195).

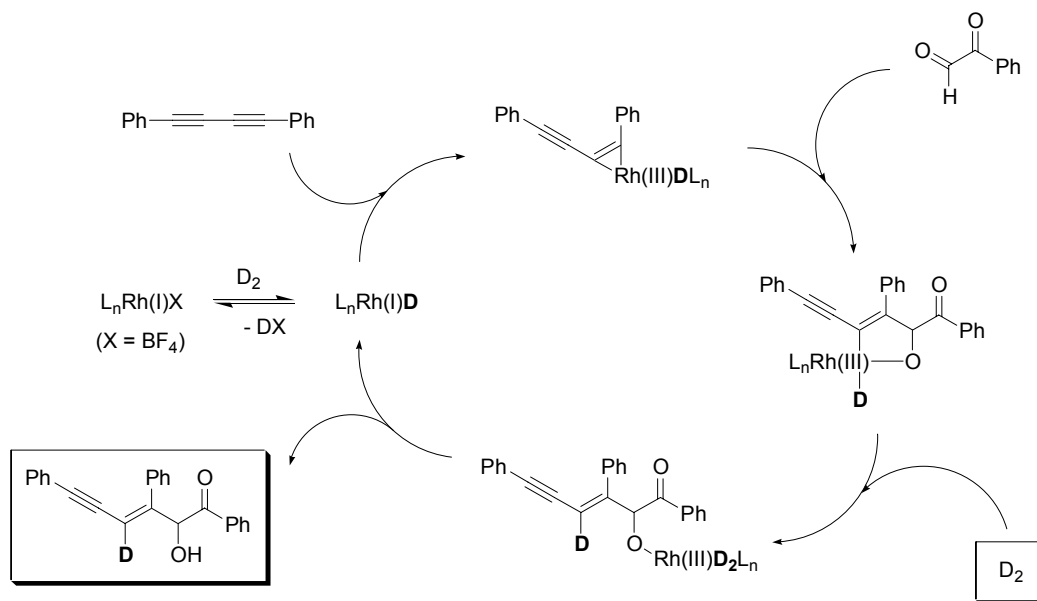


schéma 195

Le produit obtenu en présence de  $D_2$  est en fait un adduit monodéutééré en position propargylique ce qui tend à exclure le troisième mécanisme qui serait le passage par une séquence hydroacylation/réduction.<sup>227</sup>

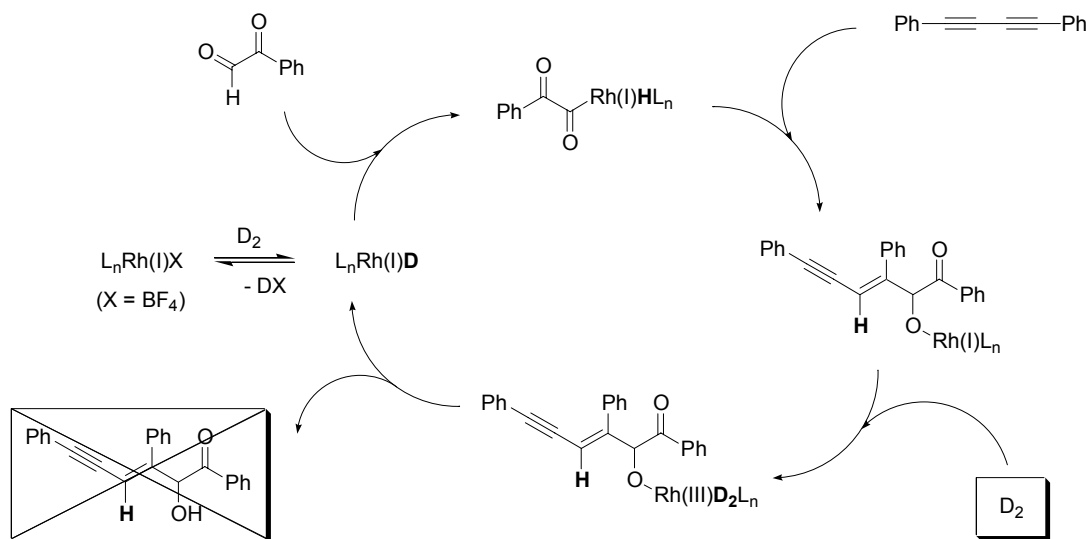


schéma 196

## B. Evaluation des diphosphines atropoisomères dissymétriques

Nous avons donc évalué nos ligands dissymétriques et réalisé une étude comparative avec les diphosphines atropoisomères BINAP et MeO-BIPHEP. Les réactions sont réalisées avec 5% de catalyseur  $[Rh(cod)_2]^+BF_4^-$  et 1 équivalent de diphosphine atropoisomère par rapport au

<sup>227</sup> Revue sur l'hydroacylation d'alcènes : Bosnich, B. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 667.



métal. Les conditions retenues sont celles décrites par Krische et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 21.

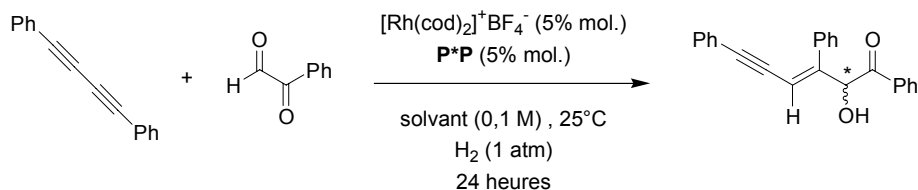


schéma 197

entrée	ligand	solvant	rdt (%)	e.e. (%)
1	( <i>S</i> )-BINAP	1,2-dichloroéthane	96	55
2	( <i>S</i> )-BINAP	THF	73	56
3	( <i>S</i> )-BINAP	benzène	71	69
4	( <i>S</i> )-BINAP	1,2-dichloroéthane / benzène 1:1	79	54
5	( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP	1,2-dichloroéthane	77	40
6	( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP	THF	77	47
7	( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP	benzène	36	62
8	( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS	1,2-dichloroéthane	87	55
9	( <i>S</i> )-MeO-NAPhePHOS	benzène	71	53
10	( <i>R</i> )-MeO-NAPhePHOS	toluène	67	49
11	( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	1,2-dichloroéthane	81	52
12	( <i>S</i> )-TriMe-NAPhePHOS	toluène	62	47

tableau 21

En suivant le protocole de Krische, les résultats obtenus avec le (*S*)-BINAP sont comparables voire un peu meilleurs que ceux de la littérature. Le 1,2-dichloroéthane est le meilleur solvant en terme d'activité (entrées 1, 5, 8 et 11) alors que le benzène offre quant à lui les plus hautes énantiosélectivités avec des rendements souvent inférieurs (entrées 3 et 7). Le ligand (*R*)-MeO-BIPHEP, dans les mêmes conditions, donne des résultats nettement moins bons que le (*S*)-BINAP, à la fois en terme de rendement et d'énantiosélectivité. Ce résultat semble confirmer que les diphosphines atropoisomères pauvres en électrons sont plus efficaces pour cette réaction catalytique.

Les résultats obtenus avec les deux ligands dissymétriques MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS sont tout à fait comparables avec ceux obtenus avec le BINAP et le MeO-BIPHEP. Le 1,2-dichloroéthane conduit une nouvelle fois à de très bonnes conversions en produit de couplage avec des e.e. de l'ordre de 50% (entrées 8 et 11). Les excès énantiomériques obtenus dans le toluène et dans le benzène sont légèrement moins bons (entrées 9, 10 et 12). Dans ces réactions de couplage, les diphosphines atropoisomères

dissymétriques donnent des excès énantiomériques moyens mais comparables à ceux obtenus avec le BINAP et le MeO-BIPHEP. Compte tenu des données de la littérature et de nos propres essais, on peut prévoir que des diphosphines plus pauvres en électrons seraient de meilleurs ligands pour ces réactions.

## **VI. Conclusion**

*Les propriétés des ligands MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS ont été évaluées dans quatre types de réactions catalytiques asymétriques : l'hydrogénation catalysée par des complexes du ruthénium, la réaction d'addition-1,4 d'acides boroniques sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées catalysée par des complexes du rhodium, la réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,7 catalysée par des complexes du palladium et la réaction de couplage réducteur entre une diyne-1,3 et un dérivé glyoxalique catalysée par des complexes du rhodium.*

*Le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS se sont révélés très efficaces dans les réactions d'hydrogénation asymétrique de cétones et oléfines prochirales  $\beta$ -fonctionnalisées. Les rendements et les énantiosélectivités sont comparables à ceux observés dans la littérature pour des diphosphines atropoisomères symétriques. Avec certains substrats, des différences de sélectivité ont été observées et elles pourraient être directement corrélées aux variations de l'angle dièdre de torsion du motif biaryle.*

*Dans les réactions d'addition-1,4 d'acides boroniques sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées catalysées par des complexes du rhodium, ainsi que dans les cycloisomérisations d'énynes-1,7 catalysées par le palladium ou encore dans les réactions de couplage entre un diyne-1,3 et le phénylglyoxal catalysées par le rhodium, les activités et les énantiosélectivités observées avec les deux diphosphines dissymétriques sont véritablement comparables à celles obtenues avec les ligands BINAP et MeO-BIPHEP. Aucune différence de réactivité et de sélectivité n'a été observée et il apparaît clairement que la symétrie  $C_2$  des diphosphines atropoisomères n'est pas un paramètre structural indispensable pour atteindre de bonnes énantiosélectivités dans ces réactions.*

## **Chapitre IV**

### **Ligands phosphorés monodentes atropoisomères**



## Chapitre IV. Ligands phosphorés monodentes atropoisomères

### I. Introduction

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre consacré aux ligands phosphorés bidentes atropoisomères, un grand nombre des réactions de catalyse asymétrique connues à ce jour font intervenir des complexes organométalliques possédant des ligands chiraux bidentes. Les phosphines monodentes ont été largement moins étudiées.

L'utilisation de la triphénylphosphine en catalyse homogène, en tant que ligand dans des complexes actifs de ruthénium et de rhodium, a été initiée par Wilkinson en 1966. En 1968, Knowles décrit la première réaction de catalyse homogène asymétrique mettant en jeu un complexe organométallique et un ligand phosphoré monodente. L'hydrogénation asymétrique à l'aide d'un complexe de rhodium préparé *in situ* à partir de  $[\text{Rh}(1,5\text{-hexadiène})\text{Cl}]_2$  et deux équivalents de la monophosphine mppp permet d'obtenir plusieurs acides  $\alpha$ -aminés avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 15%.<sup>228</sup> D'autres monophosphines (nmdpp et mdpp) ont été utilisées ensuite par l'équipe de Morrison et ont permis d'atteindre des énantiosélectivités de 61% dans certains cas.<sup>229</sup> En 1972, Knowles a publié des résultats remarquables de catalyse (e.e. = 90%) mettant en jeu deux monophosphines chirales, la PAMP et la CAMP.<sup>230</sup> Au même moment, Wilke et Bogdanovic ont décrit l'utilisation de complexes nickel-alkyldiméthylphosphine pour la codimérisation des alcènes et des diènes-1,3.<sup>231</sup>

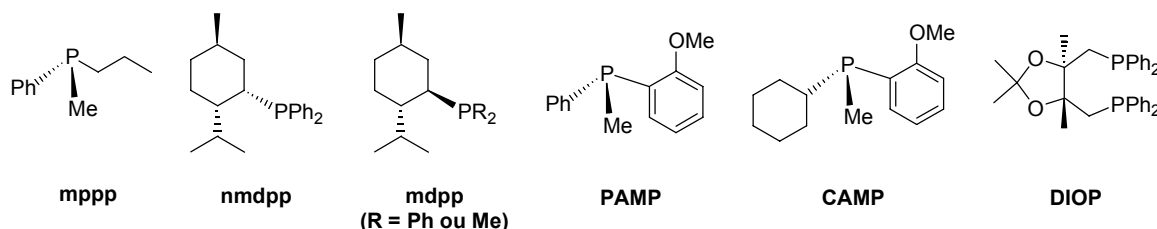


schéma 198

En 1972, Kagan démontre que la DIOP, diphosphine de symétrie  $C_2$  et ne possédant pas d'atome de phosphore chiral, est très efficace en hydrogénation (e.e. = 88%). L'avantage de ce ligand réside dans sa synthèse bien plus aisée que celle des monophosphines de Knowles. Les travaux de Kagan ont motivé le développement d'un grand nombre de ligands phosphorés bidentes, au détriment des monophosphines, et l'investigation des monophosphines est longtemps restée limitée.

Le principal avantage reconnu à l'utilisation de diphosphines est la plus grande rigidité conformationnelle de leurs complexes, ce qui les rend véritablement efficaces comme vecteur

<sup>228</sup> a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445. b) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.

<sup>229</sup> a) Morrison, J. D.; Burnett, R. E.; Aguiar, A. M.; Morrow, C. J.; Philipps, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1301. b) Morrison, J. D.; Masler, W. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 270.

<sup>230</sup> Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10.

<sup>231</sup> a) Bogdanovic, B.; Henc, B.; Meister, B.; Pauling, H.; Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 1023. b) Bogdanovic, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 954.

de l'information stéréochimique.<sup>232,233</sup> La grande stabilité des complexes due à la chélation du métal est également un atout majeur. Les monophosphines peuvent aussi être engagées dans les mêmes réactions catalytiques si deux équivalents de ligand sont disponibles pour complexer le centre métallique. Cependant, si la géométrie adoptée avec les ligands bidentes est bien définie, elle l'est beaucoup moins dans le cas des ligands monodentes à cause de la rotation libre autour de la liaison M-P mais aussi de la formation des mélanges de complexes organométalliques *cis* et *trans*.<sup>234</sup>

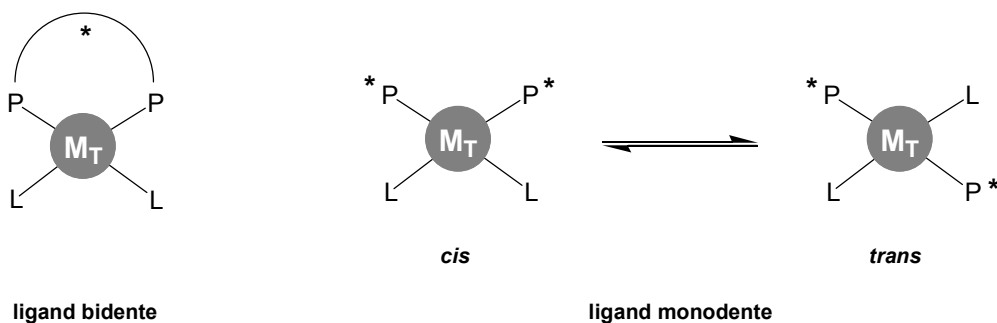


schéma 199

De plus, il faut signaler qu'il existe un certain nombre de réactions qui nécessitent l'emploi spécifique de ligands monodentes en raison de la formation d'une espèce catalytique réactive portant un seul phosphore dans sa sphère de coordination.<sup>235</sup>

Récemment, de nouveaux ligands phosphorés monodentes atropoisomères sont apparus dans la littérature. Indépendamment, les équipes de Pringle,<sup>236</sup> Reetz<sup>237</sup> et Feringa<sup>238</sup> ont développé des ligands de type phosphonite, phosphite et phosphoramidite à squelette atropoisomère issu du BINOL.<sup>239</sup>

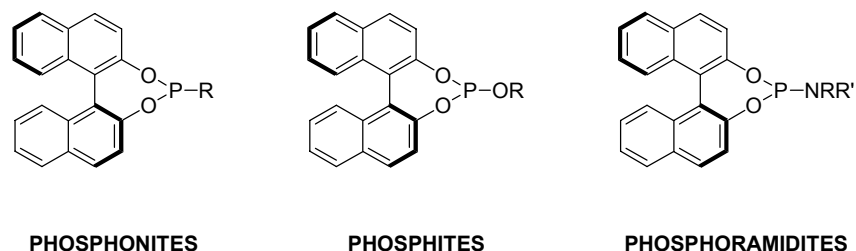


schéma 200

<sup>232</sup> Zhang, X. *Enantiomer* **1999**, 4, 451.

<sup>233</sup> Brown, J. M.; Chaloner, P. A. dans *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*; Pignolet, L.; Ed.; Plenum: New York, **1983**, p137.

<sup>234</sup> Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6733.

<sup>235</sup> Lagasse, F.; Kagan, H. B. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 315.

<sup>236</sup> Claver, C.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961.

<sup>237</sup> a) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4047. b) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3889.

<sup>238</sup> a) Van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539. b) Minnaard, A. J.; Van den Berg, M.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Chim. Oggi* **2001**, 19, 12.

<sup>239</sup> Komarov, I. V.; Börner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1197.

Cette nouvelle génération de ligands phosphorés est généralement facilement accessibles, d'une grande modularité et relativement stable vis à vis de l'oxydation. Ces ligands ont été appliqués à de nombreuses réactions de catalyse asymétrique mais la principale application est l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du rhodium.

## II. Applications en hydrogénation asymétrique

Pringle a montré que le 2-acétamidoacrylate de méthyle pouvait être hydrogéné par des complexes rhodium-phosphonite monodente dans des conditions douces, à savoir 1,5 atm d'hydrogène à 25°C pendant 3 heures, avec de très bonnes énantiosélectivités.

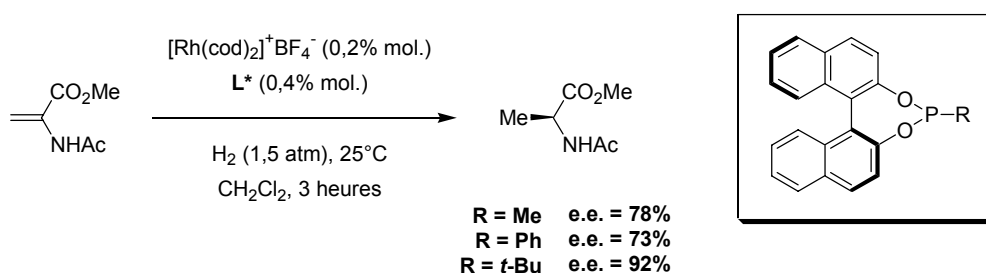


schéma 201

Le meilleur substituant du phosphore semble être le groupe *tert*-butyle. Cependant, Reetz a montré que lorsque le groupement *tert*-butyle était substitué par un groupement éthyle, l'excès énantiomérique était également très élevé (94%).<sup>240</sup>

Le développement de ligands monodentes de type phosphite a permis d'atteindre des excès énantiomériques jusqu'à 95,5% en combinant dans un même ligand le squelette du (*S*)-BINOL avec celui du (*S*)- ou du (*R*)-1-phényléthanol.<sup>237</sup> Le centre stéréogène issu du 1-phényléthanol joue un rôle mineur étant donné que les deux diastéréoisomères donnent des résultats comparables.

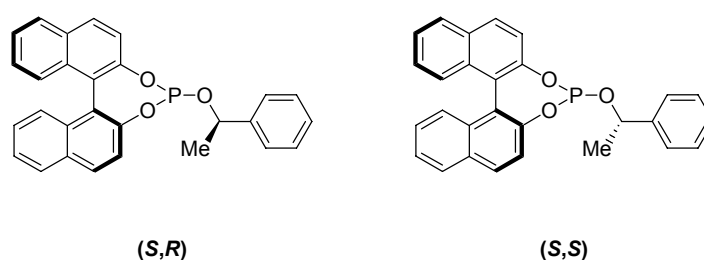


schéma 202

Dans l'hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique par les mêmes ligands, l'excès énantiomérique peut atteindre 99,6%. Pour une pression d'hydrogène de 1 atm, à une température de 20°C et un temps de réaction de 20 heures, le rapport substrat/catalyseur maximal est de 5000.

<sup>240</sup> Reetz, M. T. Sell, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6333.

De même, l'équipe de Chen a montré en 2001 que l'introduction d'un ou plusieurs centres stérogènes avait très peu d'effet sur les résultats de catalyse.<sup>241</sup> En utilisant le L-menthol, les auteurs ont ainsi pu synthétiser deux phosphites diastéréoisomères à partir du (*R*)- et du (*S*)-BINOL. De légères différences sont observées entre les deux diastéréoisomères dans l'hydrogénation asymétrique de l'itaconate de diméthyle.

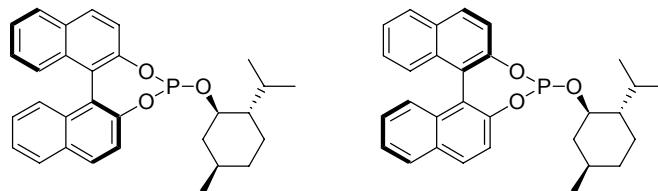


schéma 203

Divers monophosphites dérivées de sucres et conservant le squelette binaphtyle sont apparus dans la littérature. Ces nouveaux ligands se sont montrés particulièrement efficaces dans l'hydrogénation asymétrique d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés, d'énamides<sup>242</sup> et d'esters vinyliques.<sup>243</sup>

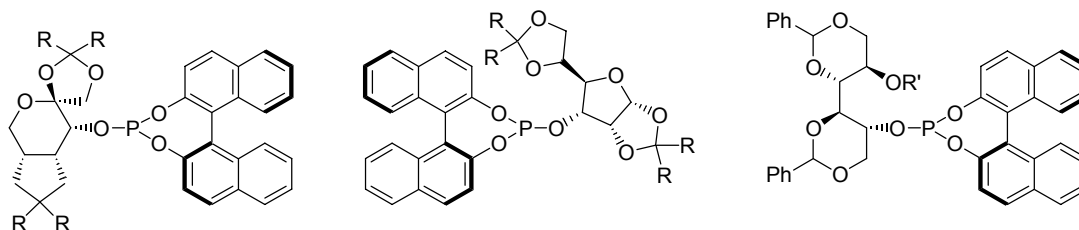


schéma 204

Ce n'est que très récemment que des monophosphites à structure biphényle sont apparus dans la littérature. Ainsi, en 2003, l'équipe de Ojima a synthétisé des phosphites de structure fortement modulable à partir de motifs biphénol.<sup>244</sup> Certains de ces ligands donnent de très bonnes énantiosélectivités dans l'hydrogénation asymétrique de l'itaconate de diméthyle.

<sup>241</sup> Chen, W.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2897.

<sup>242</sup> a) Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4137. b) Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2355.

<sup>243</sup> Reetz, M. T.; Goossen, L. J.; Meiswinkel, A.; Paetzold, J.; Jensen Feldthusen J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3099.

<sup>244</sup> Hua, Z.; Vassar, V. C.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3831.



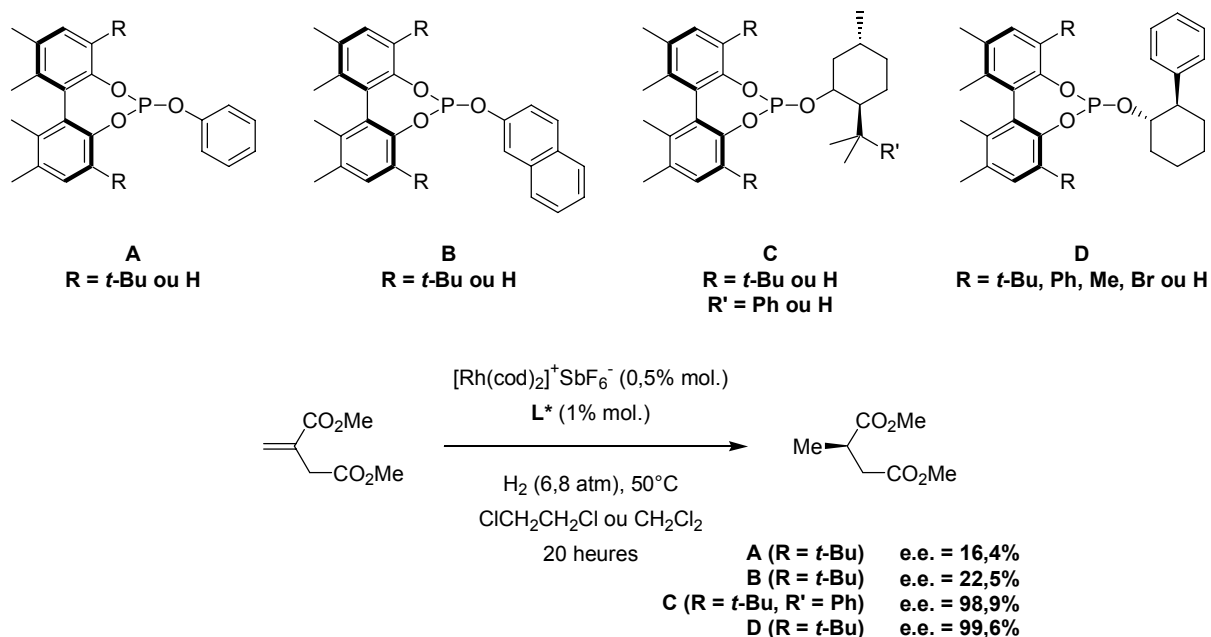


schéma 205

L'*ortho*-substitution en position 3 et 3' du biaryle joue, dans cet exemple, un rôle majeur sur l'activité du catalyseur et l'énantiosélectivité dans cet exemple. La nature du groupement alkoxy ou aryloxy semble être également très importante. Ainsi, la grande modularité de ces ligands est un réel avantage dans le but d'atteindre une excellente énantiosélectivité.

Chen a également envisagé l'utilisation de monophosphites où la chiralité du ligand est due uniquement au substituant du phosphore qui possède un centre stéréogène, et non plus à une chiralité axiale. L'utilisation de tels ligands à squelette biphenyle achiral permet d'atteindre des énantiosélections modérées dans les réaction d'hydrogénation asymétriques catalysées par des complexes du rhodium, malgré l'évaluation d'une véritable bibliothèque de ligands.

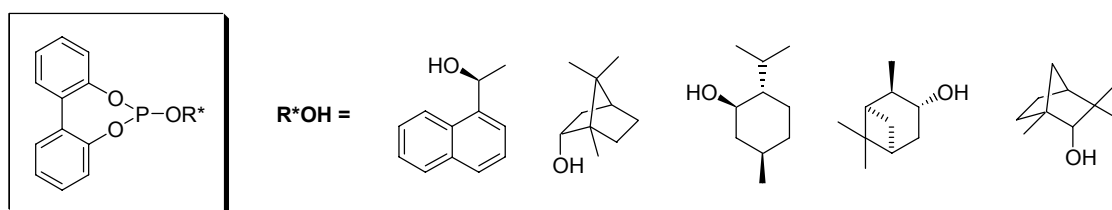


schéma 206

En 2003, l'équipe de Reetz a défini un nouveau concept qui est une application de la chimie combinatoire en catalyse asymétrique.<sup>245</sup> L'idée de base est qu'un mélange de deux phosphonites chiraux,  $L_1$  et  $L_2$ , peut être plus sélectif que chacun des ligand pris séparément. Ceci peut se produire lorsque l'hétérocombinaison de ligands ( $L_1L_2$ ) est plus active et plus sélective que l'homocombinaison ( $L_1L_1$  ou  $L_2L_2$ ), même si le système contient potentiellement trois catalyseurs, ou précatalyseurs, en équilibre les uns avec les autres. Des

<sup>245</sup> a) Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790. b) Reetz, M. T.; Mehler, G.; Meiswinkel, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2165.

études de RMN ont montré que la proportion d'hétérocomplexe  $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{L}_2)(\text{cod})]^+\text{BF}_4^-$  était trois fois plus importante que celle des homocomplexes  $[\text{Rh}(\text{L}_1)_2(\text{cod})]^+\text{BF}_4^-$  et  $[\text{Rh}(\text{L}_2)_2(\text{cod})]^+\text{BF}_4^-$ .

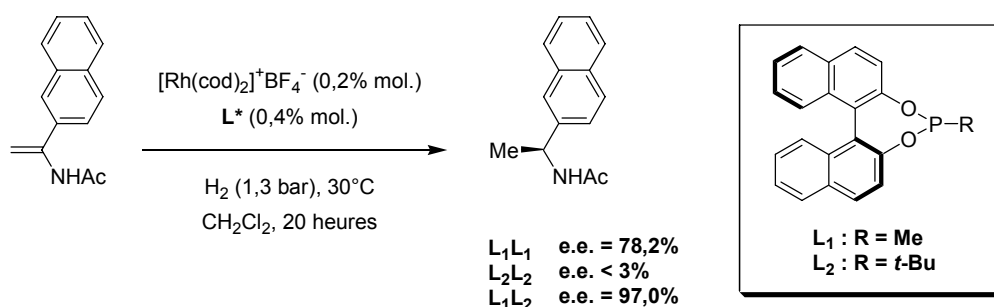


schéma 207

En parallèle avec les études sur les phosphites, de Vries et Feringa ont développé la famille des ligands phosphoramidites. Dans ce cas, les groupements alkoxy ou aryloxy présents dans les monophosphites de Reetz sont remplacés par des groupements amino variés. Ces ligands présentent à la fois des activités et des sélectivités remarquables dans les réactions d'hydrogénation décrites précédemment. C'est en 1994 que les auteurs décrivent la première synthèse d'un ligand de ce type, le MonoPHOS, à partir du (*S*)-BINOL et de HMPT au reflux de benzène.<sup>246</sup> Par la suite, en collaboration avec la société pharmaceutique DSM, l'équipe de Feringa a développé toute une famille de ligands analogues du MonoPHOS.

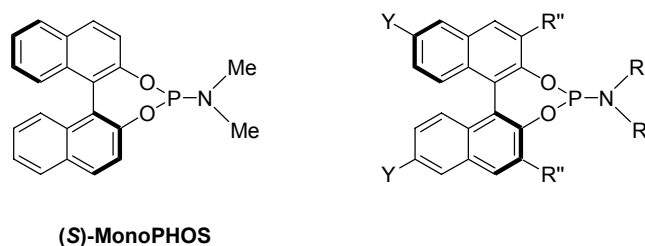
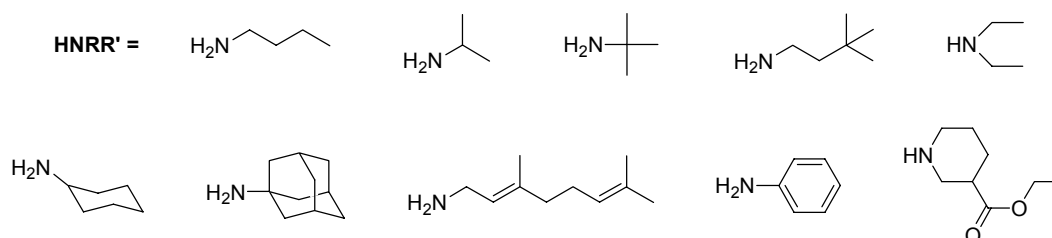


schéma 208

Ces ligands sont facilement accessibles en deux étapes à partir des BINOLs correspondants et la modularité des groupements R et R' donne accès à un grand nombre de structures.



<sup>246</sup> Hulst, R.; de Vries, N. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 699.

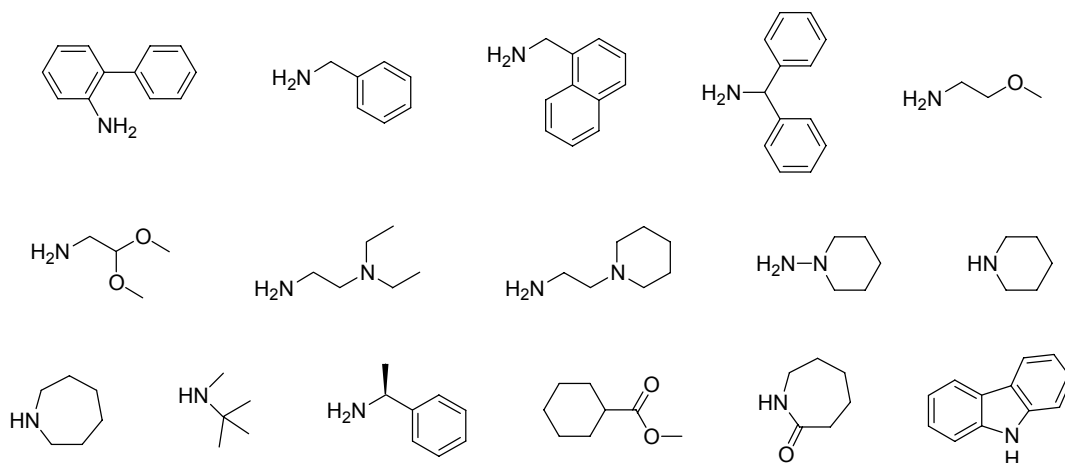


schéma 209

L'ensemble de ces ligands a été évalué en hydrogénation asymétrique de dérivés d'acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -aminés,<sup>247</sup> d'énamides<sup>248</sup> et de l'itaconate de diméthyle.<sup>249</sup> Les résultats obtenus prouvent leur très grande efficacité.

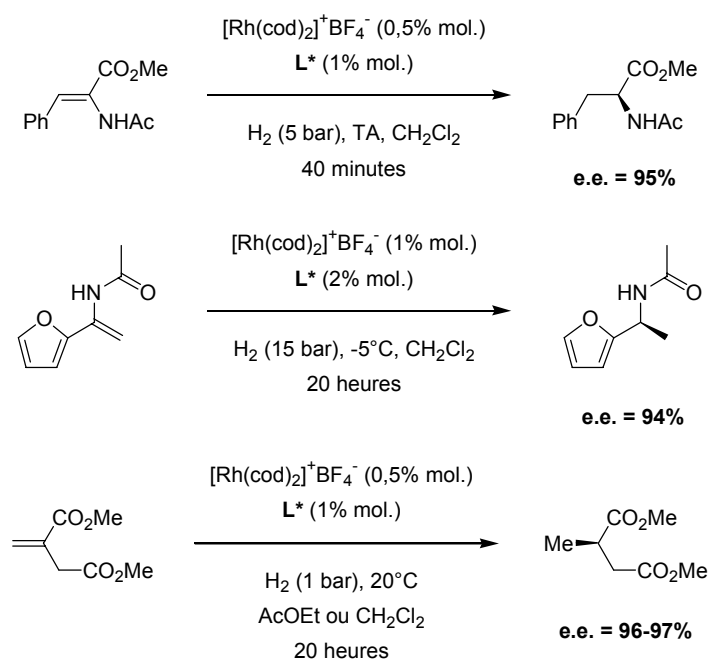


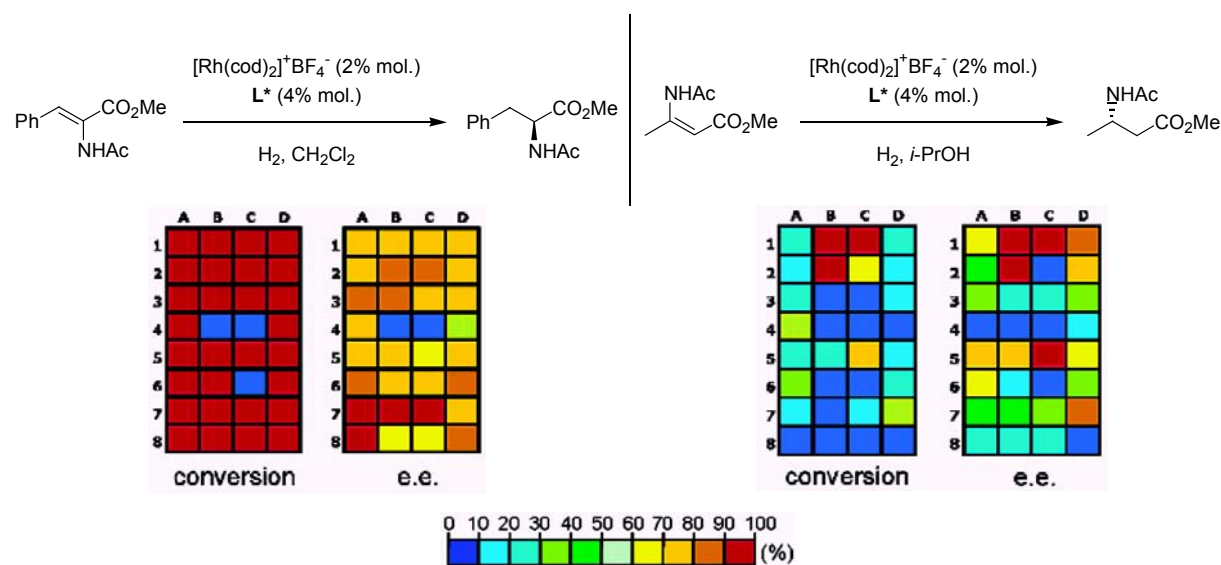
schéma 210

<sup>247</sup> a) Peña, D.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552. b) Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1733. c) Van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A.; H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539.

<sup>248</sup> a) Van den Berg, M.; Haak, R. M.; Minnaard, A. J.; de Vries, A.; H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1003. b) Jia, X.; Guo, R.; Li, X.; Yao, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5541. c) Jia, X.; Li, X.; Xu, L.; Shi, Q.; Yao, X.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4539.

<sup>249</sup> Van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Haak, R. M.; Leeman, M.; Schudde, E. P.; Meetsma, A.; Feringa, B. L.; de Vries, A.; H. M.; Maljaars, C. E. P.; Willans, C. E.; Hyett, D.; Boogers, J. A. F.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308.

Les équipes de Feringa et de Vries ont mis au point un protocole pour la synthèse en parallèle d'une bibliothèque de 96 ligands phosphoramidites pouvant être utilisés sans purification dans des réaction d'hydrogénation asymétrique.<sup>250</sup>



La préparation de l'ensemble des ligands est réalisée en une journée et le criblage de la bibliothèque peut être effectuée dès le lendemain sur plusieurs substrats modèles. Dans le schéma 211, chaque case correspond à un ligand phosphoramidite et l'intensité de la coloration à sa réponse en terme d'activité ou de sélectivité. Le MonoPHOS, ou certains de ses dérivés, conduisent à des excès énantiomériques supérieurs à 95% dans l'hydrogénation des  $\beta$ -acétamidoacrylates. Cette approche originale permettra certainement de trouver rapidement le catalyseur de choix pour une énantiosélectivité optimale.

En 2002, Chan et Zhou ont synthétisé deux nouveaux ligands de type phosphoramidite à partir, respectivement, du BINOL-H8<sup>251</sup> et du 1,1'-spirobiindane-7,7'-diol.<sup>252</sup>

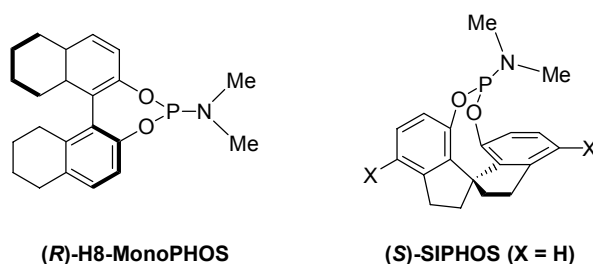


schéma 212

<sup>250</sup> a) Peña, D.; Minnaard, A. J.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087. b) Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1733.

<sup>251</sup> Zeng, Q.; Liu, H.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y.; Li, X.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 115.

<sup>252</sup> a) Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348. b) Fu, Y.; Hu, A.-G.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2002**, 480. c) Zhou, H.; Wang, W.-H.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1582.

Chan a montré que des problèmes de solubilité pouvaient être rencontrés avec le MonoPHOS dans le cas de réactions nécessitant des conditions de basse température. Ce problème a pu être contourné par l'utilisation du H8-MonoPHOS, dont le noyau biaryle est issu de la réduction de BINOL par un alliage Ni-Al en milieu très basique.<sup>253</sup> Ce ligand phosphoramidite offre les mêmes activité et sélectivité que le MonoPHOS dans un grand nombre de réactions catalytiques.<sup>251,254</sup>

Par une étude comparative entre le MonoPHOS, le H8-MonoPHOS et le SIPHOS, l'équipe de Zhou a montré tout d'abord que le SIPHOS est un ligand de choix pour l'hydrogénation asymétrique d'énamides aromatiques et d'autres olefines prochirales.<sup>252a</sup> Il est à noter que l'introduction de substituants X en position 4 et 4' a pour effet de réduire soit l'activité du ligand (X = Br ou Ph), soit sa sélectivité (X = MeO) dans les mêmes réactions d'hydrogénation asymétrique.<sup>255</sup>

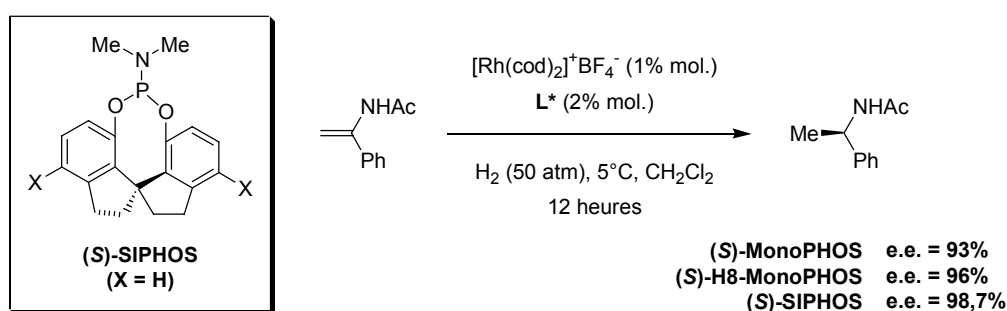


schéma 213

Plus récemment, Zhang a préparé un phosphoramidite à partir du 9,9'-spirobixanthène-1,1'-diol. Ce ligand montre une excellente sélectivité dans l'hydrogénation asymétrique d'acides  $\alpha$ -aminés catalysée par un complexe du rhodium.<sup>256</sup>

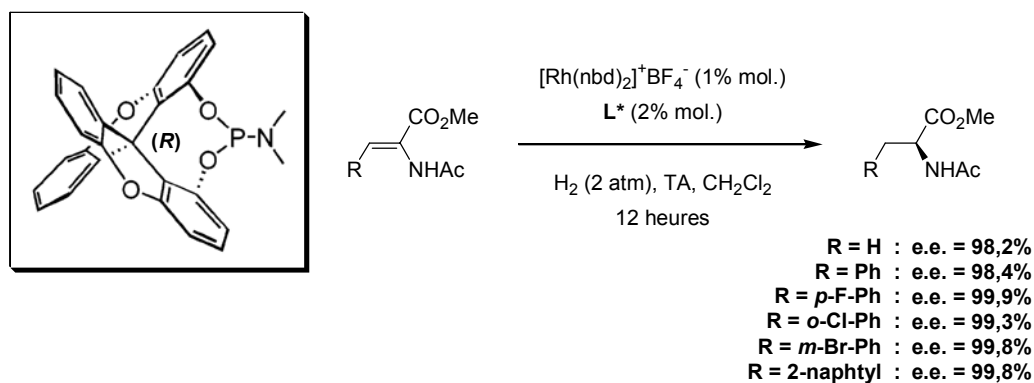


schéma 214

<sup>253</sup> Guo, H.; Ding, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10061.

<sup>254</sup> Li, X.; Jia, X.; Lu, G.; Au-Yeung, T. T.-L.; Lam, K.-H.; Lo, T. W. H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2687.

<sup>255</sup> Zhu, S.-F.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Liu, B.; Xing, L.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3219.

<sup>256</sup> Wu, S.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3565.

### III. Applications dans des réactions d'addition conjuguée

#### A. Ligands de type phosphoramidite

##### 1) Additions catalysées par le cuivre

La première publication dans l'addition conjuguée énantiosélective concernant l'utilisation d'un ligand phosphoré monodente et d'un complexe de cuivre est apparue en 1991. Dans cette étude, une phosphaoxazoline chirale a servi comme ligand du cuivre dans les additions conjuguées asymétriques de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur des énones.<sup>206a,257</sup> Les excès obtenus sont très modestes (e.e. = 32%) avec des taux catalytiques élevés (S/C = 10).

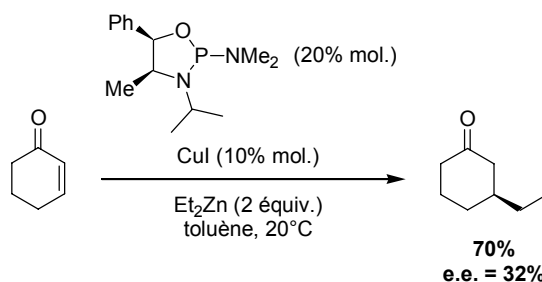


schéma 215

Suite à ces travaux, l'équipe de Feringa a pu envisager avec succès l'utilisation de phosphoramidites atropoisomères dans les mêmes réactions. Pour la première fois, un catalyseur chiral induit une haute sélectivité dans les additions conjuguées, à la fois sur des substrats cycliques et linéaires.<sup>258</sup>

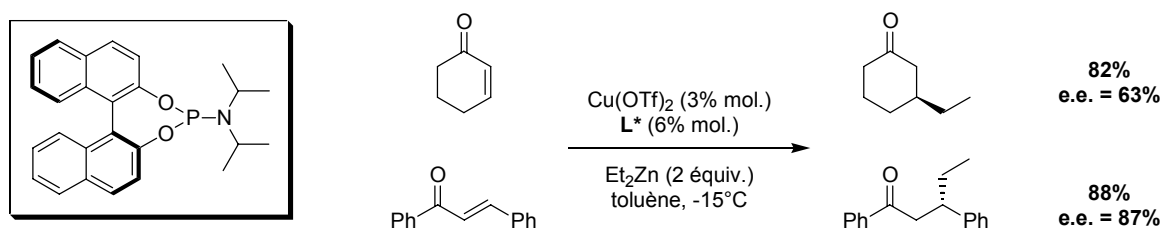


schéma 216

Ces résultats encourageants ont véritablement déclenché le développement de cette famille de ligands monodentes par l'équipe de Feringa, ce qui a abouti à la mise au point d'un ligand particulièrement efficace pour les addition-1,4 de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur des énonés<sup>259</sup> et des nitrooléfines (schéma 217).<sup>260</sup>

<sup>257</sup> a) Alexakis, A.; Mutti, S.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6332.

<sup>258</sup> De Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374.

<sup>259</sup> Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620.

<sup>260</sup> a) Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1341. b) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700.

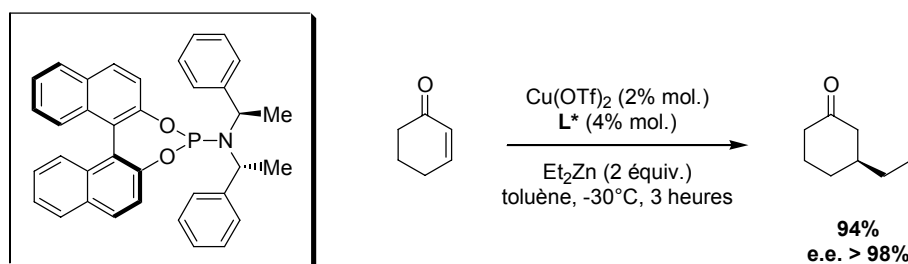


schéma 217

Par la suite, un grand nombre de ligands phosphorés analogues a été développé et testé dans ce type de réactions et plusieurs revues sont apparues sur ce sujet.<sup>261,262,263</sup>

Alexakis<sup>264</sup> et Feringa<sup>265</sup> ont développé des ligands, respectivement issus du Taddol<sup>266</sup> et du BINOL, et ont montré que de petits substituants sur l'azote sont indispensables à une excellente énantiosélectivité. L'équipe de Faraone a synthétisé et testé un ligand phosphoramidite à motif quinoline dans des réactions d'additions conjuguées, avec de bons excès énantiomériques de l'ordre de 70%.<sup>267</sup>

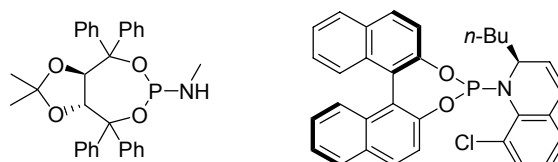


schéma 218

Alexakis a également utilisé un biphenol atropoisomère achiral et la *N,N*-bis((*S*)- $\alpha$ -méthylbenzyl)amine énantiomériquement pure pour synthétiser un nouveau ligand phosphoramidite (schéma 219).<sup>268</sup> L'auteur montre au travers de son étude que la présence de centres stérogènes sur l'amine contrôle la stéréochimie du motif biphenol atropoisomère. Ainsi, pour des substrats bien spécifiques, ce ligand peut donner de meilleures sélectivités que le MonoPHOS. De plus, un avantage de ce ligand est que le diol et l'amine chirale dont il est issu sont bien moins chers que le BINOL optiquement pur.

<sup>261</sup> a) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171.

<sup>262</sup> Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346.

<sup>263</sup> Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. dans *Modern Organocopper Chemistry*, Chapter 7, Krause, N. Ed. Wiley-VCH Weinheim, **2002**.

<sup>264</sup> a) Alexakis, A.; Benhaïm, C.; Fournioux, X.; van den Heuvel, A.; Levêque, J.-M.; March, S.; Rosset, S. *Synlett* **1999**, 1811. b) Alexakis, A.; Trevitt, G. P.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4358.

<sup>265</sup> a) Keller, E.; Maurer, J.; Naasz, R.; Schrader, T.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2409. b) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346.

<sup>266</sup> a) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865. b) Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, C.; Benhaïm, C.; Fournioux, X.; van den Heuvel, A.; Levêque, J.-M.; Mazé, F.; Rosset, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011. c) Huttenloch, O.; Spieler, J.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 671. d) Zhang, F.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1179.

<sup>267</sup> Arena, C. G.; Calabrò, G.; Franciò, G.; Faraone, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2387.

<sup>268</sup> Alexakis, A.; Rosset, S.; Allamand, J.; March, S.; Guillen, F.; Benhaïm, C. *Synlett* **2001**, 1375.

L'équipe de Waldmann a développé une famille de ligands atropoisomères mono- et bidentes de type phosphoramidite<sup>269</sup> en utilisant le BINOL et des squelettes hétérocycliques tels que la bispidine<sup>270</sup> et son analogue oxygéné. Les résultats obtenus lors des réactions d'addition conjuguée sur des énones montrent la réelle efficacité de ces ligands polycycliques.<sup>269,271</sup>

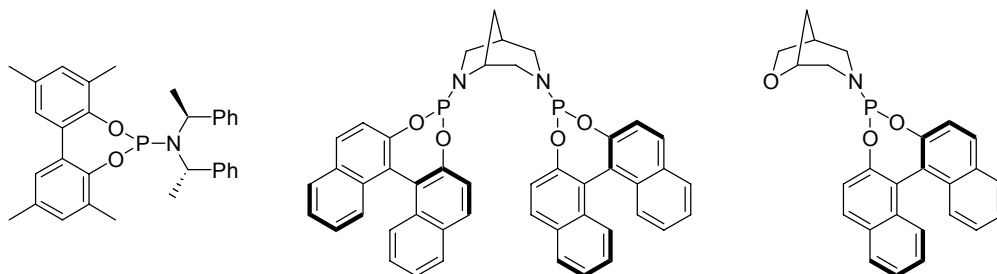


schéma 219

En 2000, Müller a synthétisé un ligand phosphoramidite dérivé du [1,1'-binaphtalène]-7,7'-diol et l'a appliqué dans des réactions d'additions conjuguées de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur la cyclohexénone et la 1,3-diphénylprop-1-én-3-one avec de bons rendements et des sélectivités toutefois moyennes.<sup>272</sup>

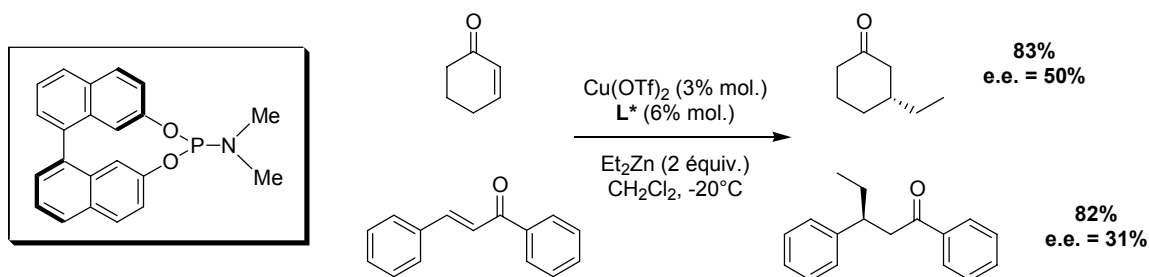


schéma 220

Enfin, tout récemment, Zhou a utilisé des analogues du ligand SIPHOS dans des réactions d'addition conjuguée (schéma 221). Une fois de plus, ils se sont avérés être de bons vecteurs de l'information chirale avec des sélectivités comparables à celles obtenues avec les dérivés du BINOL.<sup>273</sup>

<sup>269</sup> Spieler, J.; Huttenloch, O.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 671.

<sup>270</sup> Spieler, J.; Huttenloch, O.; Waldmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 391.

<sup>271</sup> a) Huttenloch, O.; Laxman, E.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4767. b) Huttenloch, O.; Laxman, E.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2002**, 673.

<sup>272</sup> Müller, P.; Nury, P.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 843.

<sup>273</sup> Zhou, H.; Wang, W.-H.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Shi, W.-J.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1582.



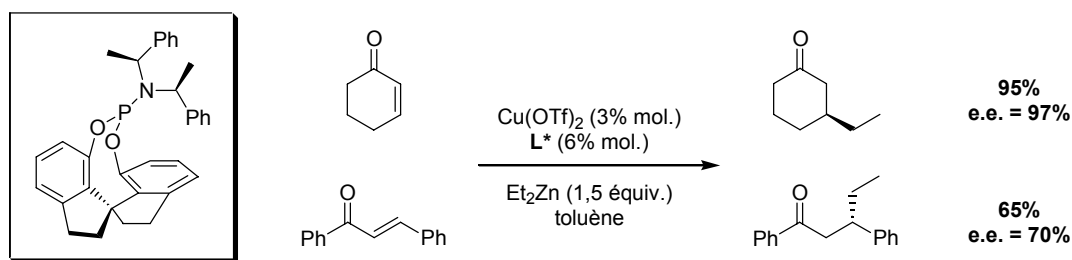


schéma 221

## 2) Additions catalysées par le rhodium

Le premier exemple d'addition-1,4 conjuguée asymétrique d'acides boroniques sur des énonés catalysée par des complexes du rhodium incorporant les ligands phosphorés monodentes est dû à Feringa. Cette réaction donne des excès énantiomériques élevés dans le cas de substrats cycliques ou linéaires, et avec une grande variété d'acides boroniques.<sup>274</sup> Quel que soit la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, le ligand de choix semble être un dérivé de type H8-MonoPHOS.

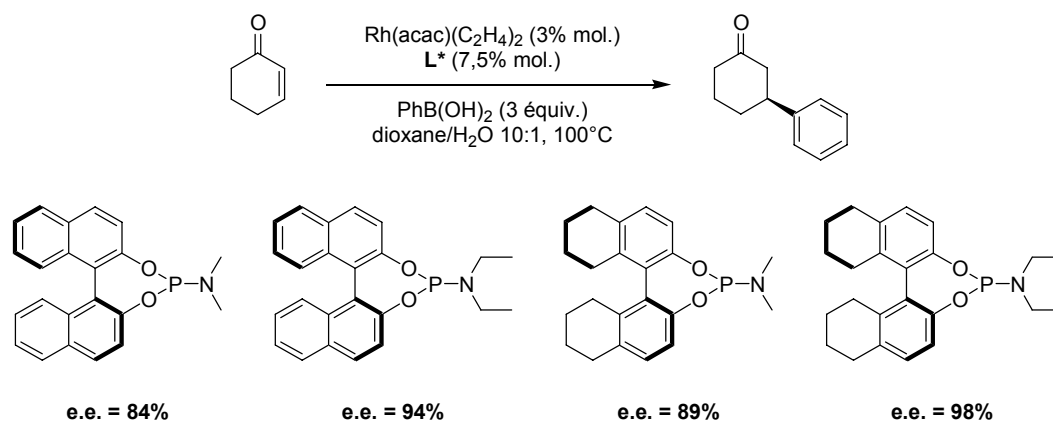


schéma 222

Les cinétiques de réaction sont plus rapides que dans le cas des diphosphines. En effet, alors que H8-MonoPHOS donne une conversion totale au bout d'une heure, cinq heures d'agitation à 100°C sont souvent nécessaires avec les diphosphines atropoisomères telles que le BINAP.

<sup>274</sup> a) Boiteau, J.-G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9481. b) Boiteau, J.-G.; Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681.

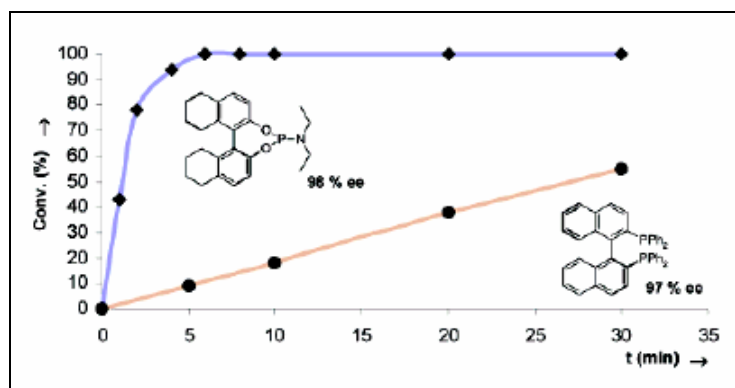


figure 15

Miyaura a lui aussi utilisés les mêmes ligands pour ces réactions d'addition conjuguée, et il a montré qu'elles pouvaient être réalisées à plus basse température (50°C) par ajout d'une base telle que la potasse. La réactivité et la sélectivité du catalyseur sont alors conservées pour un grand nombre de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et d'acides boroniques.<sup>275</sup>

En 2004, la même équipe a synthétisé une bibliothèque de 96 phosphoramidites et les a utilisés dans des réactions d'addition conjuguée de vinyltrifluoroborates de potassium sur des énonés cycliques et linéaires.<sup>276</sup> Ce criblage de ligands a permis de dégager rapidement les structures les plus efficaces et notamment les trois ligands ci-dessous (schéma 223).

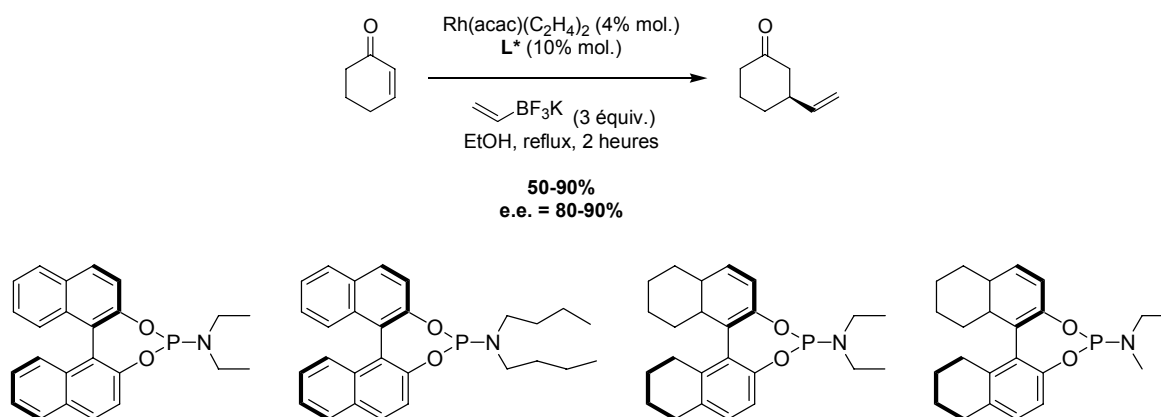


schéma 223

## B. Ligands de type phosphite et phosphonite

Contrairement aux phosphoramidites, très peu de phosphites atropoisomères ont été appliquées à ces réactions en raison des faibles sélectivités observées.<sup>277</sup> Par exemple, un

<sup>275</sup> Iguchi, Y.; Itooka, R.; Miyaura, N. *Synlett* **2003**, 1040.

<sup>276</sup> Duursma, A.; Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1682.

<sup>277</sup> a) Yan, M.; Yang, L.-W.; Wong, K.-Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **1999**, *11*. b) Yan, M.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6645.

excès énantiomérique de 29% est obtenu lors de l'utilisation d'une monophosphite dérivée du BINOL et du 2-naphtol dans l'addition de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sur la cyclohexén-2-one.<sup>278</sup>

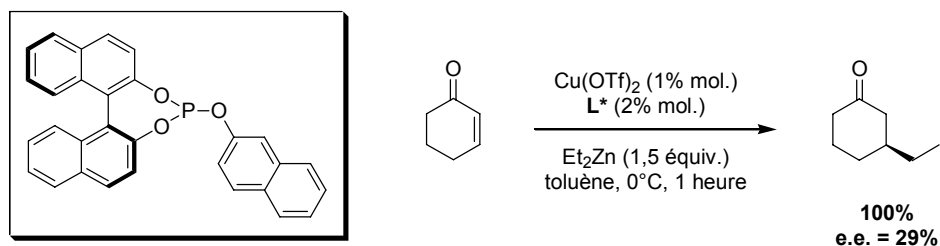


schéma 224

De la même façon, seulement quelques ligands monodentes de type phosphonite dérivés du binaphtol et du biphénanthrol ont été testés sur des énones cycliques et linéaires. Les excès restent cependant relativement modestes, le meilleur résultat, un e.e. de 82%, étant obtenu pour les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées acycliques.<sup>279</sup>

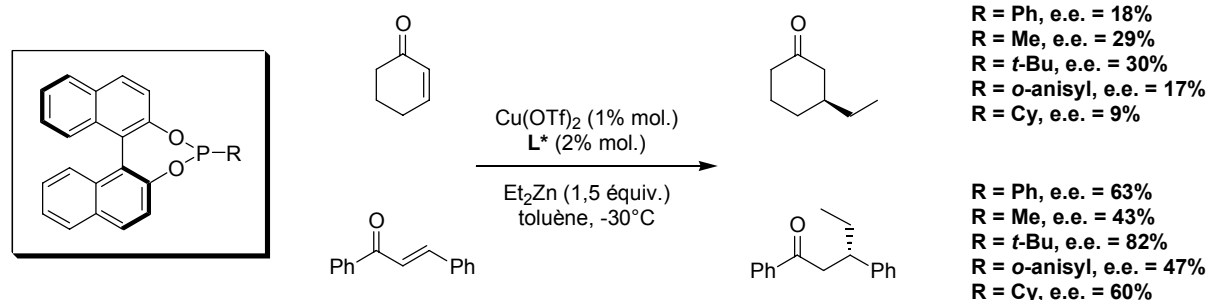


schéma 225

Les premiers résultats satisfaisants dans les réactions d'addition conjuguée de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  sur la cyclohexén-2-one (e.e. = 96%) et la 1,3-diphényl-2-propén-1-one (e.e. = 50%) mettent en jeu des ligands de type phosphite-oxazoline.<sup>280</sup> Ils ont été décrits par Pfaltz.<sup>281</sup>

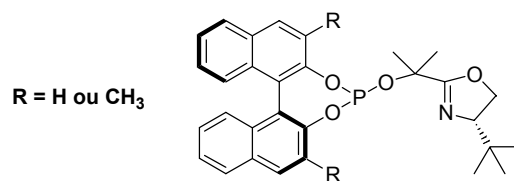


schéma 226

<sup>278</sup> Yan, M.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6645.

<sup>279</sup> Martorell, A.; Naasz, R.; Feringa, B. L.; Pringle, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2497.

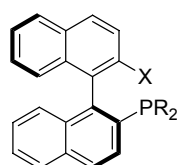
<sup>280</sup> Knöbel, A. K. H.; Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 1429.

<sup>281</sup> a) Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2897. b) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.

## IV. Autres réactions catalytiques

### A. Hydrosilylation des oléfines

L'équipe d'Hayashi a montré avec les ligands MOP, 2'-alkoxy-2-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyles,<sup>282</sup> que les phosphines monodentes peuvent être plus efficaces que les ligands bidentes dans certaines réactions de catalyse énantiosélective.<sup>283</sup>



(S)-MOP

schéma 227

C'est le cas par exemple des réactions d'hydrosilylation asymétrique d'oléfin catalysées par des complexes de palladium. L'utilisation du BINAP dans l'hydrosilylation du hex-1-ène par le trichlorosilane n'est possible qu'à une température de 80°C alors que la réaction a lieu à 40°C avec la MeO-MOP (X = OMe, R = Ph). Les produits sont obtenus avec de bons rendements et de hautes énantiosélectivités.

Récemment, les équipes de Johannsen et de Zhou ont développé des ligands de type phosphoramidite dans l'hydrosilylation asymétrique du styrène et de ses analogues, catalysée par des complexes de palladium. Ceci a conduit à de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités.<sup>284</sup>

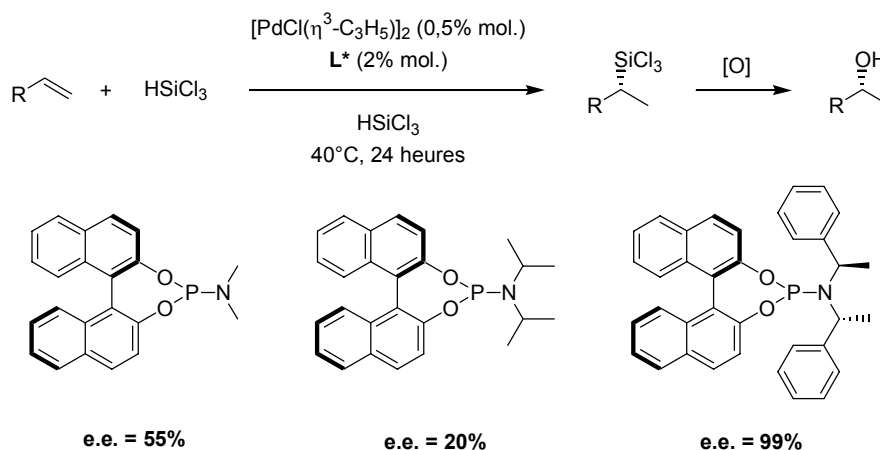


schéma 228

<sup>282</sup> Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee S.-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945.

<sup>283</sup> a) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354. b) Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887. c) Uozumi, Y.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185.

<sup>284</sup> a) Jensen, J. F.; Svendsen, B. Y.; la Cour, T. V.; Pedersen, H. L.; Johannsen, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4558. b) Guo, X.-X.; Xie, J.-H.; Hou, G.-H.; Shi, W.-J.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2231.

## B. Hydrosilylation des cétones

La première version asymétrique de la réaction d'hydrosilylation de cétones mettait en œuvre les ligands phosphorés bidentes. Cependant, bien que de nombreux ligands de type diphosphine et phosphine-oxazoline aient montré de hautes énantiosélectivités,<sup>285</sup> des phosphonites dérivés du Taddol<sup>286</sup> ainsi qu'un monophosphite dérivé d'un sucre ont été utilisées en hydrosilylation asymétrique de cétones catalysée par le rhodium.<sup>287</sup> Les excès énantiomériques restent moyen ou faibles quelles que soient la nature du monophosphite, la source métallique utilisée et le rapport ligand/catalyseur.

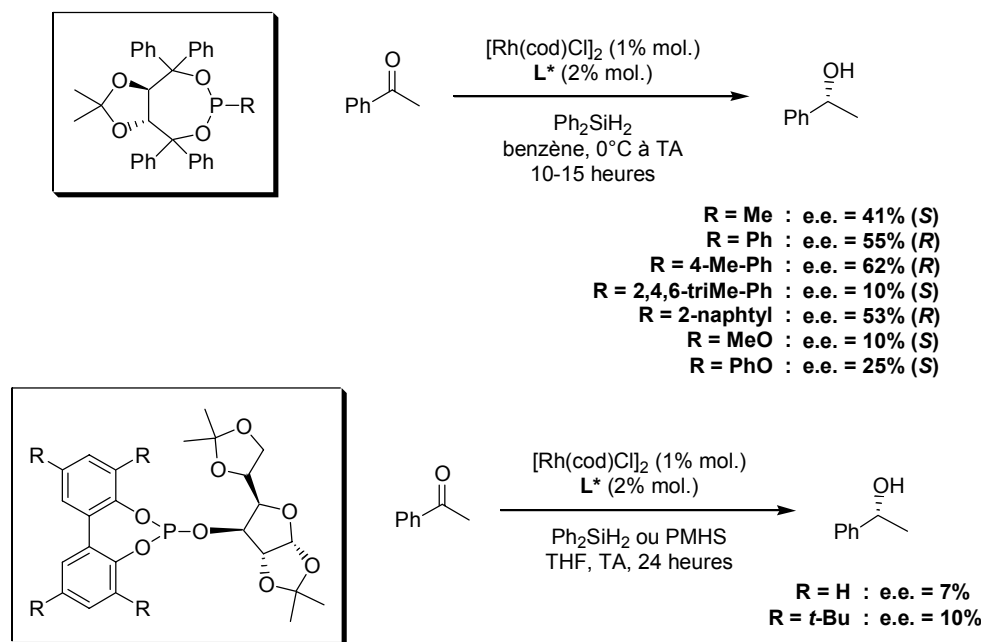


schéma 229

## C. Hydrovinylation

La réaction d'hydrovinylation asymétrique catalysée par des complexes du nickel comprend une addition formelle d'un atome d'hydrogène et d'un groupement vinyle sur une oléfine prochirale.<sup>288</sup> En utilisant comme partenaire vinylique l'éthylène, la transformation correspond alors à une élongation de la chaîne de deux carbones, en créant un centre stéréogène en position allylique.

<sup>285</sup> a) Sawamura, M.; Kuwano, R.; Ito, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 111. b) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Segawa, K.; Fukuzawa, S.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1375. c) Lager, T.; Janssen, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1599.

<sup>286</sup> a) Sakaki, J.-I.; Schweizer, W. B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2654. b) Seebach, D.; Hayakawa, J.-I.; Schweizer, W. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1711.

<sup>287</sup> Suárez, A.; Pizzano, A.; Fernández, I.; Khiar, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 633.

<sup>288</sup> a) Bogdanovic, B. *Adv. Organomet. Chem.* **1979**, *17*, 105. b) Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185. c) RajanBabu, T. V.; Nomura, N.; Jin, J.; Radetich, B.; Park, H.; Nandi, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1963. d) RajanBabu, T. V. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845.

Un des systèmes les plus efficaces et prometteurs pour la réaction d'hydrovinylation met en jeu des ligands atropoisomères monodentes comme la MOP.<sup>289</sup> Cependant, l'équipe de Leitner a considéré un certain nombre de phosphoramidites monodentes dont le plus performant permet d'accéder à une excellente énantiosélectivité de 95%.<sup>290</sup>

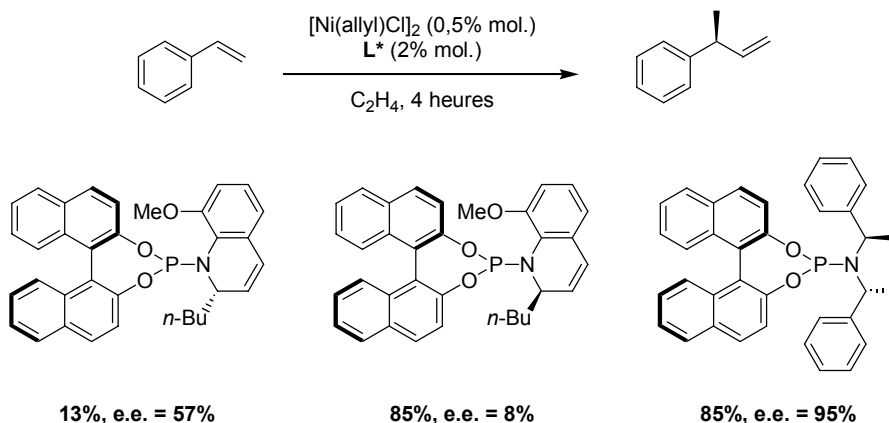


schéma 230

Les phosphoramidites apparaissent donc comme des ligands très efficaces pour les réactions d'hydrovinylation énantiosélectives.

#### D. Alkylation et amination allylique

Récemment, plusieurs équipes se sont intéressées à la version asymétrique de l'alkylation allylique catalysée par des complexes de l'iridium.<sup>291</sup> En 1999, Helmchen a ainsi décrit l'utilisation des ligands phosphoramidites de Feringa dans ces réactions de substitution avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités.<sup>292</sup>

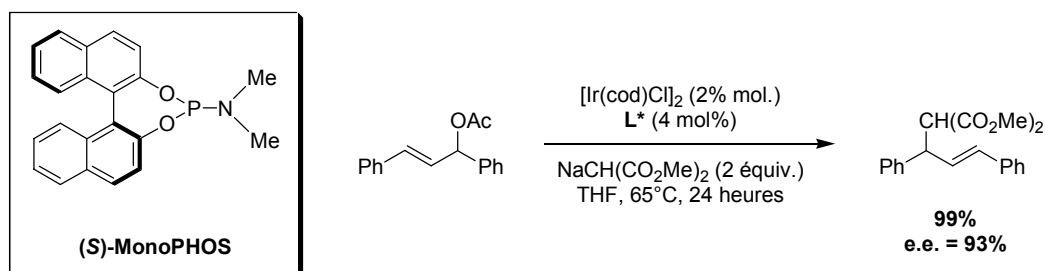


schéma 231

Dans l'amination allylique asymétrique catalysée par des complexes de l'iridium, parmi les ligands phosphorés atropoisomères décrits, seuls les phosphoramidites se sont avérés être

<sup>289</sup> Nomura, N.; Jin, J.; Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459.

<sup>290</sup> Franciò, G.; Faraone, F.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 736.

<sup>291</sup> a) Ohmura, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15164. b) Lopez, F.; Ohmura, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272. c) Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **2004**, 116.

<sup>292</sup> Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741.

efficaces. Hartwig et Helmchen ont développé de nouveaux catalyseurs efficaces respectivement en série inter-<sup>293</sup> et intramoléculaire.<sup>294</sup>

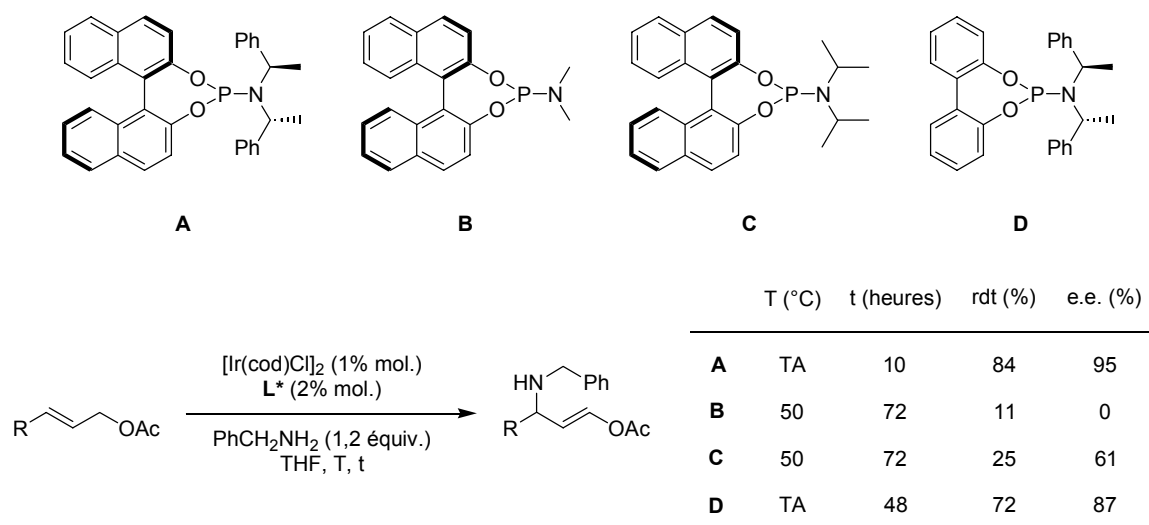


schéma 232

## E. Réaction de Heck asymétrique

La réaction de Heck asymétrique a fait l'objet de nombreuses études en version intra- et intermoléculaire.<sup>295,296</sup> La plupart des ligands de type phosphoramidite dérivés du BINOL sont modérément actifs dans ces réactions<sup>297</sup> et de très faibles excès énantiomériques sont obtenus.<sup>298</sup>

Par contre, Feringa a montré que les phosphoramidites dérivés du Taddol peuvent être d'excellents ligands pour la réaction de Heck asymétrique. Ainsi, certains produits de couplage peuvent être obtenus avec des conversions totales et des excès énantiomériques pouvant atteindre 96%.<sup>299</sup> La grande flexibilité et le plus grand degré de liberté rotationnelle de ces ligands, comparés aux dérivés du BINOL, semble donc bénéfique pour cette réaction de couplage asymétrique.

<sup>293</sup> Kiener, C. A.; Shu, C.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272.

<sup>294</sup> Welter, C.; Koch, O.; Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Comm.* **2004**, 896.

<sup>295</sup> a) Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371. b) réf 1, Vol. I, *Heck Reaction*, Shibasaki, M.; Vogl, E. M., p 458. c) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K.; Hermanns, N. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284. d) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1. e) Link, J. T.; Overman, L. E. dans *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions* Diederich, F.; Stang, P. J. Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Chapitre 6. f) Donde, Y.; Overman, L. E. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis* Ojima, I., Ed.; 2<sup>nd</sup> ed., Wiley, New York, **2000**, Chapitre 8. g) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

<sup>296</sup> a) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *53*, 7449. b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A.; V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009 + références citées.

<sup>297</sup> Van Strijdonck, G. P. F.; Boele, M. D. K.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1073.

<sup>298</sup> Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402.

<sup>299</sup> Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Dalton Trans.* **2003**, 2017.

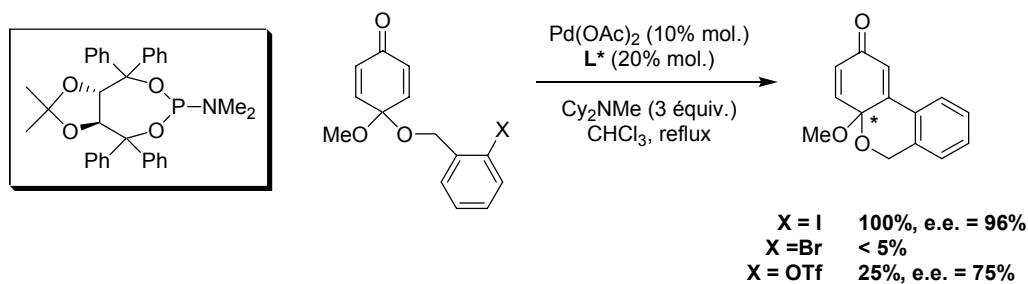


schéma 233

Cet aperçu de la littérature montre que le domaine d'application des phosphites et phosphoramidites monodentes en catalyse asymétrique est relativement vaste. Ces ligands étant facilement accessibles et d'une grande modularité, il est aisé de modifier leur structure jusqu'à l'optimisation de la réaction considérée. Malgré le grand nombre de phosphoramidites décrits, aucun exemple de composés possédant un squelette biaryle dissymétrique n'a encore été signalé. Ainsi, disposant de biphénols dissymétriques énantiomériquement purs, nous avons envisagé de synthétiser différents ligands atropoisomères hétérotopiques de type phosphoramidite. La dissymétrie du biaryle va rendre le phosphore stéréogène. L'étude que nous avons choisi de mener devrait nous renseigner sur l'effet de la chiralité du phosphore sur la sélectivité des réactions catalytiques.

Une partie de ce travail a été réalisée en collaboration avec Emilie Moulin lors de son stage de D.E.A. de février à juillet 2003.



## **Chapitre V**

### **Synthèses et applications de nouveaux phosphoramidites atropoisomères dissymétriques**



## Chapitre V. Synthèses et applications de nouveaux phosphoramidites atropoisomères dissymétriques

### I. Introduction

L'étude bibliographique du chapitre précédent montre que les ligands de type phosphoramidite ont été utilisés avec succès dans de nombreuses réactions catalytiques comme l'hydrogénation asymétrique ou les additions conjuguées.

L'ensemble des ligands phosphoramidites peuvent être subdivisés en deux classes de composés :

- ✓ Ceux dont la chiralité est issue d'un diol de symétrie  $C_2$  :

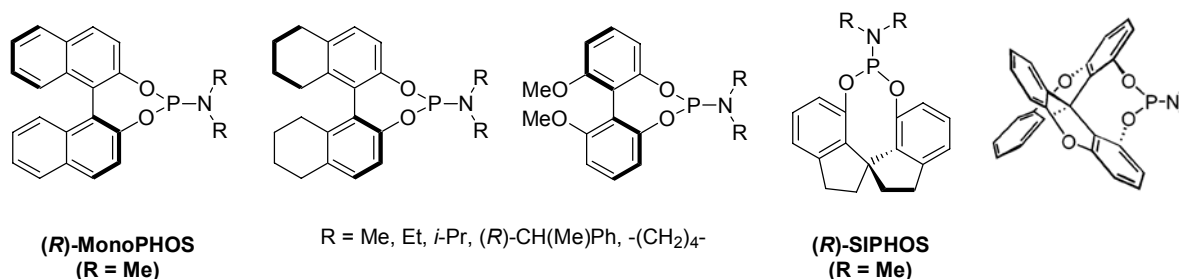


schéma 234

- ✓ Ceux qui présentent une chiralité additionnelle au niveau des substituants de l'azote :

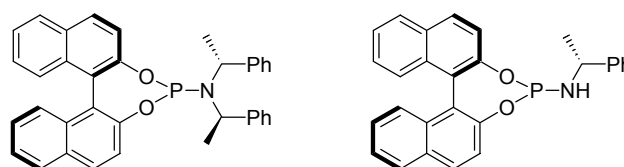


schéma 235

Il apparaît qu'aucun essai de synthèse de phosphoramidites possédant un phosphore stéréogène n'a été envisagé à ce jour. Disposant au laboratoire de biphénoles chiraux dissymétriques, intermédiaires dans la synthèse des diphosphines atropoisomères MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS, nous avons envisagé de synthétiser les ligands atropoisomères hétérotopiques correspondants de type phosphoramidite. La dissymétrie du biaryle va alors créer un atome de phosphore stéréogène.<sup>300</sup>

<sup>300</sup> Récents exemples de ligands phosphorés présentant un phosphore chiral : a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029. b) Crépy, V. L.; Imamoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 79. c) Leung, P. -H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 169. d) Tang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612. e) Tang, W.; Wang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3509. f) Tang, W.; Wang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 973. g) Hoge, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10219. h) Hoge, G.; Samas, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2155. i) Imamoto, T.; Crépy, V. L.; Katagiri, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2213.

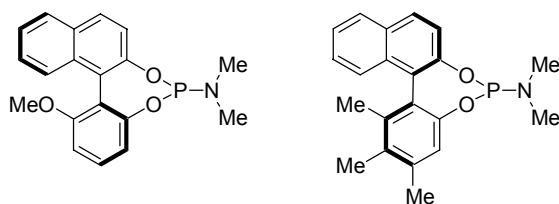


schéma 236

La gamme des ligands phosphoramidites atropoisomères dissymétriques a été étendue aux composés portant des motifs phénanthryle et phényle (schéma 237). Leur étude devrait nous indiquer l'effet de l'encombrement du squelette biaryle des ligands sur la diastéréosélectivité et sur l'énantiosélectivité des réactions catalytiques dans lesquelles ils interviennent.

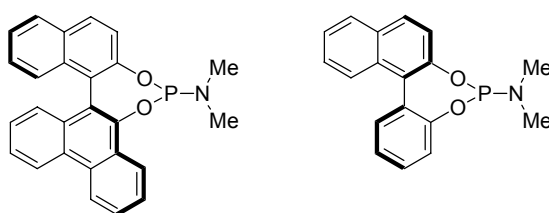


schéma 237

## II. Synthèses des ligands phosphoramidites dissymétriques

Plusieurs approches ont été développées pour la synthèse de ligands phosphoramidites chiraux. Ces différentes voies d'accès sont présentées dans le schéma 238.

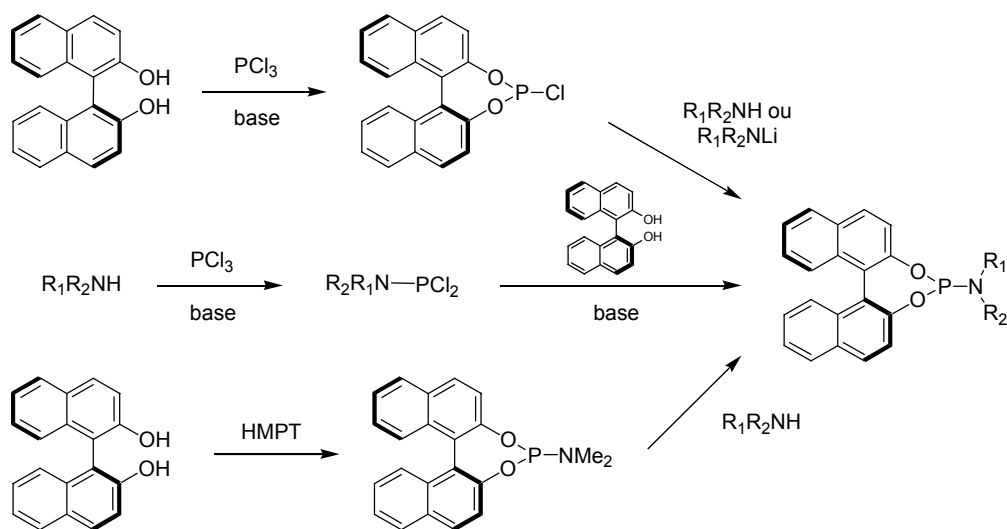


schéma 238

Nous avons appliqué les mêmes méthodes à la synthèse des phosphoramidites dissymétriques.

## A. Synthèse du phosphoramidite dérivé du 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol

### 1) Première approche : synthèse *via* HMPT

Sur la base de la synthèse du MonoPHOS, le biphenol dissymétrique (*R*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **10** est engagé dans une réaction de phosphinylation avec le HMPT. Le ligand phosphoramidite **45** est obtenu avec un rendement de 78%, après 16 heures d'agitation dans le toluène à 80°C, en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'ammonium (schéma 239).

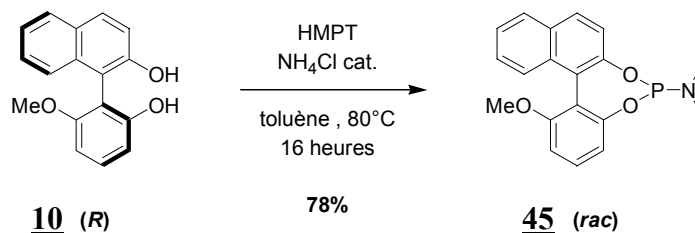
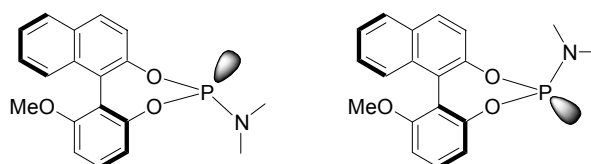


schéma 239

Les analyses RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  révèlent que le produit est présent sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 55:45. En RMN  $^1\text{H}$ , les deux méthyles du groupement  $\text{NMe}_2$  apparaissent sous la forme de deux doublets et en RMN  $^{31}\text{P}$ , on observe deux singulets à 149,6 et 149,3 ppm.

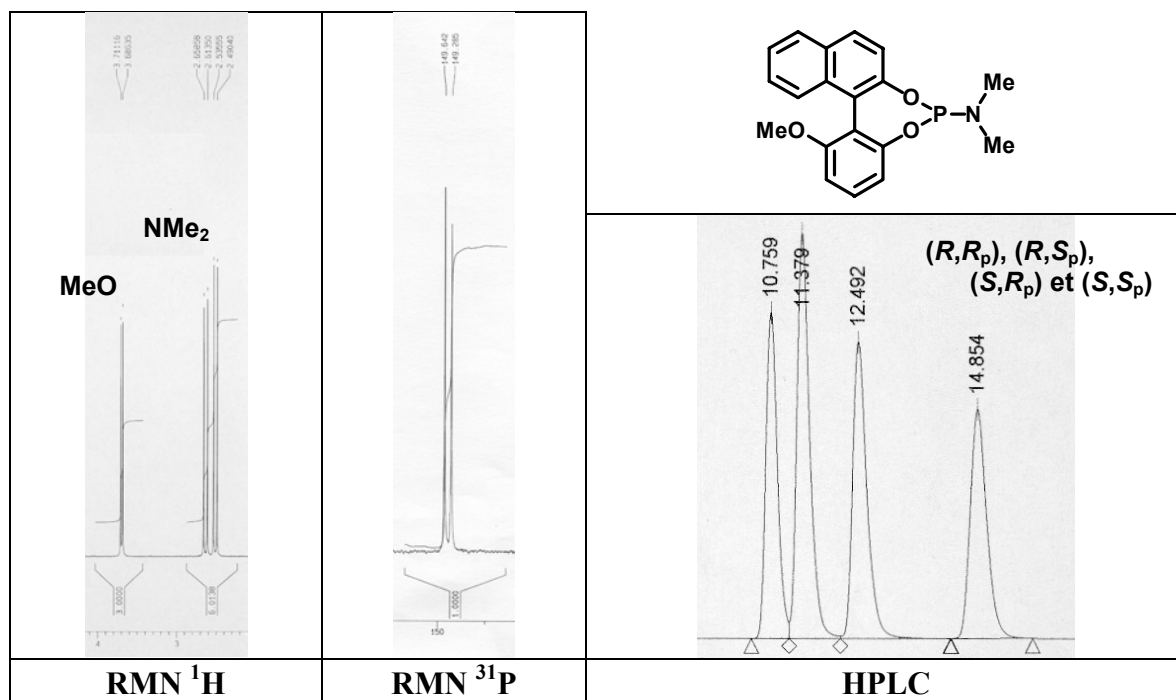


◐ : doublet du phosphore

schéma 240

Les deux diastéréoisomères  $R_p$  et  $S_p$  correspondent aux deux configurations du phosphore (schéma 240).

Après analyse HPLC sur colonne chirale, on constate que le produit formé est quasi racémique (e.e. = 6%). Il semble donc que le biphenol ait racémisé lors de la formation du phosphoramidite **45** dans les conditions opératoires retenues (80°C dans le toluène pendant 16 heures). Des études complémentaires ont montré que le chauffage du phosphoramidite énantiomériquement pur préparé par une autre méthode n'induit pas de racémisation. Il semble donc que celle-ci se fasse au niveau du biphenol **10**, bien qu'aucun exemple de racémisation ne soit mentionné dans la littérature dans des réactions analogues.



graphe 1

2) Seconde approche : synthèse *via* Cl<sub>2</sub>PNMe<sub>2</sub>

Etant donné le problème de racémisation évoqué ci-dessus, il apparaît judicieux d'utiliser des conditions opératoires beaucoup plus douces afin d'obtenir le ligand sous forme énantiomériquement pure. Zhou *et al.* ont pu utiliser des conditions très douces (-78°C) pour la synthèse d'analogues du SIPHOS<sup>252</sup> grâce à l'emploi de PCl<sub>3</sub> comme réactif phosphoré.

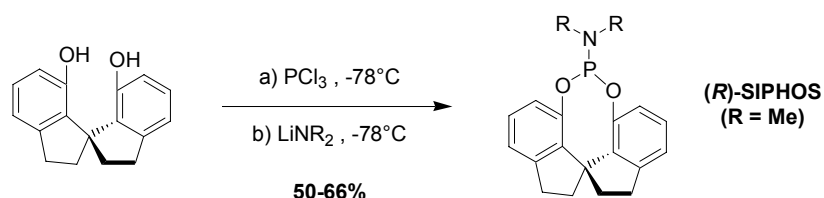


schéma 241

Dans notre cas, la méthode de Zhou impliquerait, dans la deuxième étape, l'utilisation de la diméthylamine. Sa manipulation étant délicate à cause de son faible point d'ébullition ( $\theta_{\text{éb}} = 7^\circ\text{C}$ ), nous avons préféré appliquer le mode opératoire modifié présenté ci-dessous.

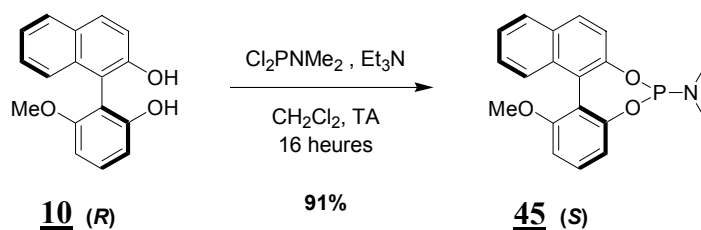
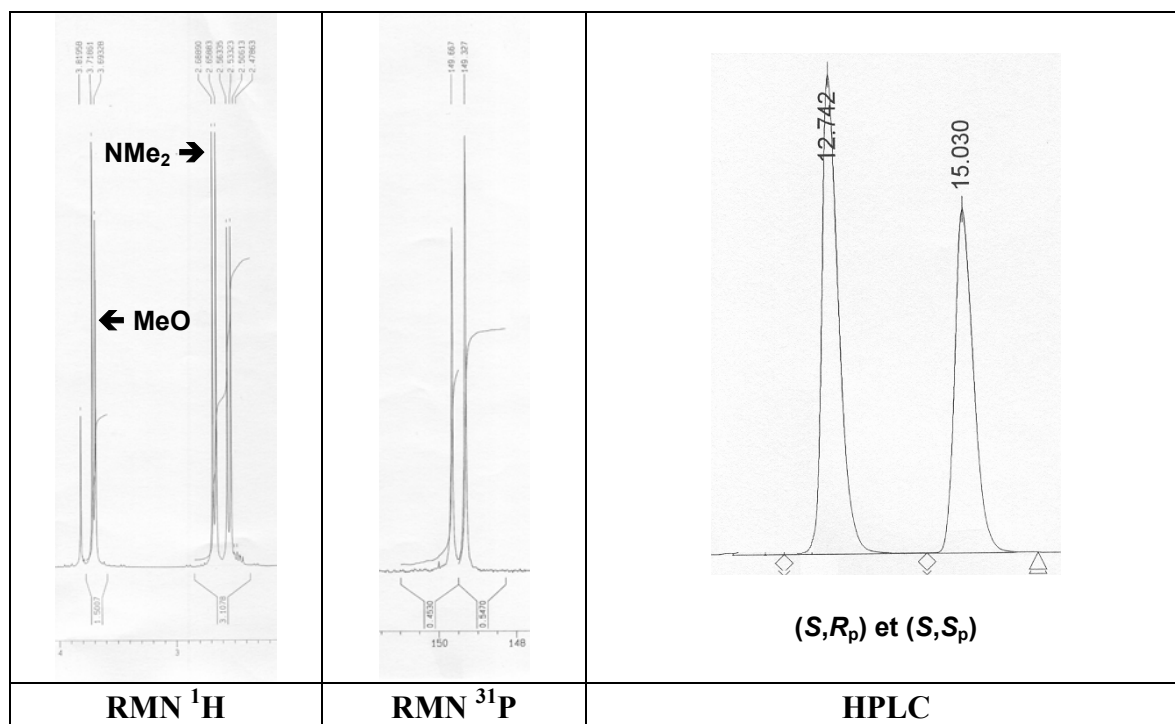


schéma 242

Le (*R*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **10** réagit, en présence de Et<sub>3</sub>N dans le dichlorométhane à 0°C, avec la (N,N-diméthylamino)dichlorophosphine commerciale et le phosphoramidite **45** correspondant est isolé avec un rendement de 91% après 16 heures d'agitation à température ambiante. La purification de ce composé est réalisée par filtration rapide sur gel de silice préalablement séché sous vide pour éviter l'hydrolyse des liaisons P-O.

Les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P révèlent que le produit est présent, de la même façon, sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 55:45 ([α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 279). Cependant, après analyse HPLC sur colonne chirale, on constate que les deux diastéréoisomères sont énantiomériquement purs (graphe 2).



graphe 2

La synthèse du (*S*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol optiquement pur et l'analyse HPLC du phosphoramidite correspondant, obtenu dans les conditions douces précédemment citées, a également été réalisée. De la même façon, le ligand est présent sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères énantiomériquement purs.

## B. Synthèse du phosphoramidite dérivé du 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol

### 1) Première approche : synthèse *via* HMPT

Disposant également du biphérol dissymétrique (*S*)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **33**, nous avons voulu appliquer les mêmes conditions que précédemment afin de synthétiser le phosphoramidite **46** correspondant. Le biphérol a tout d'abord été engagé dans une réaction

de phosphinylation avec le HMPT. Le ligand phosphoramidite est obtenu avec un rendement de 88%, après 16 heures d'agitation dans le toluène à 80°C (schéma 239).

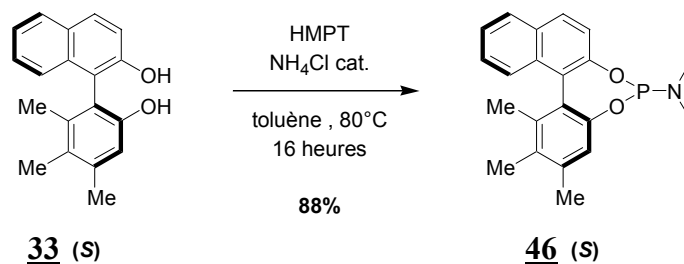


schéma 243

Les analyses RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  révèlent que le produit **46** est présent sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 58:42 (e.d. = 16%). Après une analyse HPLC sur colonne chirale, on constate que les deux diastéréoisomères sont énantiomériquement purs (e.e. > 99%). Dans ce cas, on n'observe pas la racémisation du squelette biaryle ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -232$ ). L'encombrement stérique créé par les trois groupements méthyles empêche la libre rotation autour de la liaison aryle-aryle dans les conditions de température retenues. La barrière énergétique à franchir est donc plus élevée dans le cas du 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol par rapport au 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol.

Il est peut-être utile de signaler ici que lors d'un de nos essais de synthèse de ce phosphoramidite, nous avons obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice, un échantillon diastéréomériquement pur avec un rendement moyen de 30%. La réaction n'étant pas diastéréosélective, notre hypothèse est que l'un des deux isomères soit plus facilement oxydé ou hydrolysé que l'autre pendant la purification sur colonne. Cette supposition peut être fondée sur une étude récente de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$  montrant qu'il y a hydrolyse et oxydation préférentielle d'un des diastéréoisomères.

## 2) Seconde approche : synthèse via $\text{Cl}_2\text{PNMe}_2$

Le (*R*)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **33** réagit avec la (N,N-diméthylamino)-dichlorophosphine, en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$ , dans le dichlorométhane à 0°C. Le phosphoramidite **46** correspondant est isolé avec un rendement de 93% après 16 heures d'agitation à température ambiante ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -228$ ).

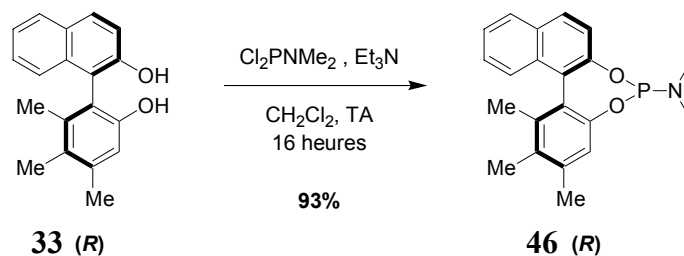


schéma 244

Le produit est présent sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 58:42 (e.d. = 16%). Les deux diastéréoisomères sont énantiomériquement purs (e.e. > 99%).



La synthèse du (*S*)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol optiquement pur et l'analyse HPLC du phosphoramidite correspondant, obtenu dans les conditions douces précédemment citées, a également été réalisée.

### C. Extension à d'autres motifs atropoisomères

Afin de vérifier l'influence de la nature du motif biaryle sur l'énantiosélectivité, la synthèse de deux ligands phosphoramidites dissymétriques présentant un fragment phénanthryle ou un fragment phényle ont été envisagée.

#### 1) Essai de synthèse d'un phosphoramidite dérivé du 5,6-benzo-2,2'-biphénol

Dans la littérature, il apparaît que certains biaryles trisubstitués sur les positions en *ortho* de la liaison aryle-aryle sont configurationnellement stables jusqu'à des températures d'environ 100°C. C'est le cas, par exemple, des phosphonates<sup>301,302</sup>, du QUINAP et des ligands dérivés<sup>303</sup> représentés ci-dessous.

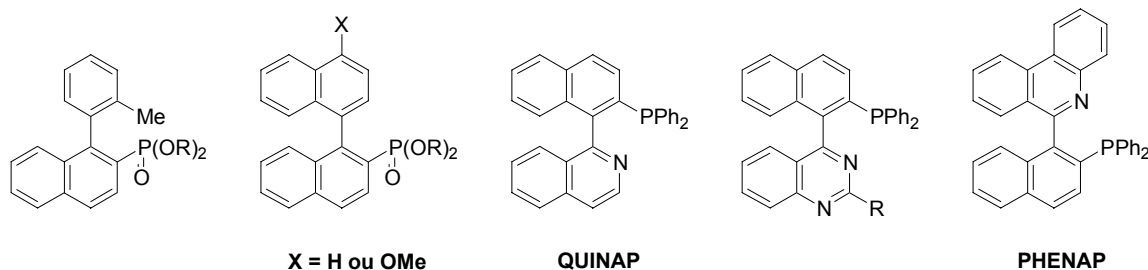


schéma 245

On pourrait donc imaginer qu'un phosphoramidite atropoisomère dissymétrique combinaison des noyaux aromatiques naphthyle et phényle pourrait être configurationnellement stable. Aussi, nous avons envisagé sa synthèse. Le schéma synthétique qui a été envisagé prévoit la préparation du 5,6-benzo-2,2'-biphénol **50** qui a été réalisée comme indiqué ci-dessous.

<sup>301</sup> Yin J.; Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.

<sup>302</sup> Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723.

<sup>303</sup> **QUINAP** : a) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Layzell, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1673. b) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743. c) Doucet, H.; Fernandez, E.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1320. d) Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Blacker, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 379. **Analogues du QUINAP** : Doucet, H.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3775. **PHENAP** : a) Valk, J. M.; Whitlock, G. A.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2593. b) Valk, J. M.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M.; Hibbs, D.; Hursthouse, M. B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2597.

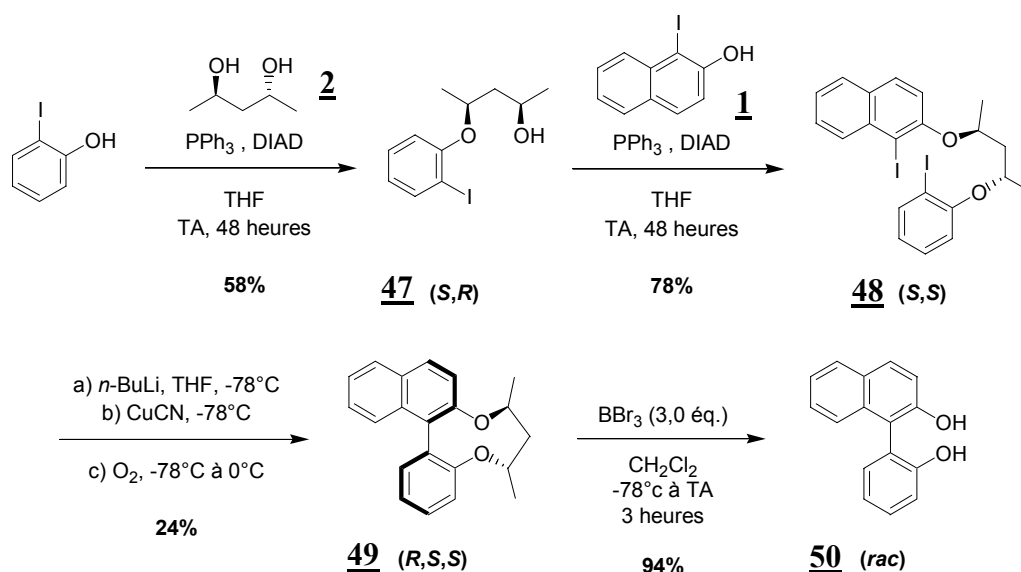


schéma 246

L'avantage majeure de cette synthèse est l'accessibilité du 2-iodophénol, produit de départ commercial. Le (2*R*,4*S*)-4-(2'-iodo-1'-phénoxy)pentan-2-ol **47**, obtenu à partir du 2-iodophénol et du (2*R*,4*R*)-pentane-2,4-diol **2** lors d'une première réaction de Mitsunobu avec un rendement de 58%, réagit, dans les mêmes conditions, avec le 1-iodo- $\beta$ -naphtol pour conduire au diéther dihalogéné **48** avec un rendement de 78%. L'étape suivante de la synthèse est la formation de la liaison aryle-aryle à partir du diéther acyclique. Celui-ci est traité par 3 équivalents de *n*-BuLi à  $-78^\circ\text{C}$  dans le THF. Le composé organolithié formé réagit ensuite avec 1,5 équivalents de CuCN à basse température et le cuprate d'ordre supérieur intermédiaire est oxydé par de l'oxygène gazeux préalablement séché. Le diéther cyclique **49** est isolé avec un rendement moyen de 24%, apparemment sous la forme d'un seul diastéréoisomère. L'agrafe chirale est déplacée par réaction du diéther cyclique avec le tribromure de bore et le diol biarylique 5,6-benzo-2,2'-biphénol **50** est obtenu avec un rendement de 94%. Cependant, il apparaît que le pouvoir rotatoire du biphenol est nul, ce qui semble suggérer l'instabilité configurationnelle de ce composé à température ambiante.

Nous ne pouvons pas exclure que l'épimérisation se fasse déjà au niveau du diéther macrocyclique. La présence apparente d'un seul diastéréoisomère pourrait s'expliquer par la racémisation rapide du biaryle par rapport à la vitesse d'acquisition du signal RMN. En tout cas, l'obtention d'un 5,6-benzo-2,2'-biphénol empêche son utilisation dans la synthèse de phosphoramidite envisagée.

Cependant, dans la littérature, il existe des exemples de réactions catalytiques mettant en jeu des ligands phosphoramidites atropoisomères où le motif biphenol de départ est racémique. Comme exemple, on peut citer la substitution allylique<sup>304</sup>, l'amination allylique régiosélective d'esters allyliques achiraux<sup>305</sup> et les additions conjuguées de diéthylzinc (schéma 247).<sup>306</sup>

<sup>304</sup> Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741.

<sup>305</sup> Ohmura, T.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, .

<sup>306</sup> a) Urbaneja, L. M.; Alexakis, A.; Krause, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7887. b) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700. c) Arena, C. G.; Casilli, V.; Faraone, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2127. d) Alexakis, A.; Polet, D.; Benhaim, C.; Rosset, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2199.

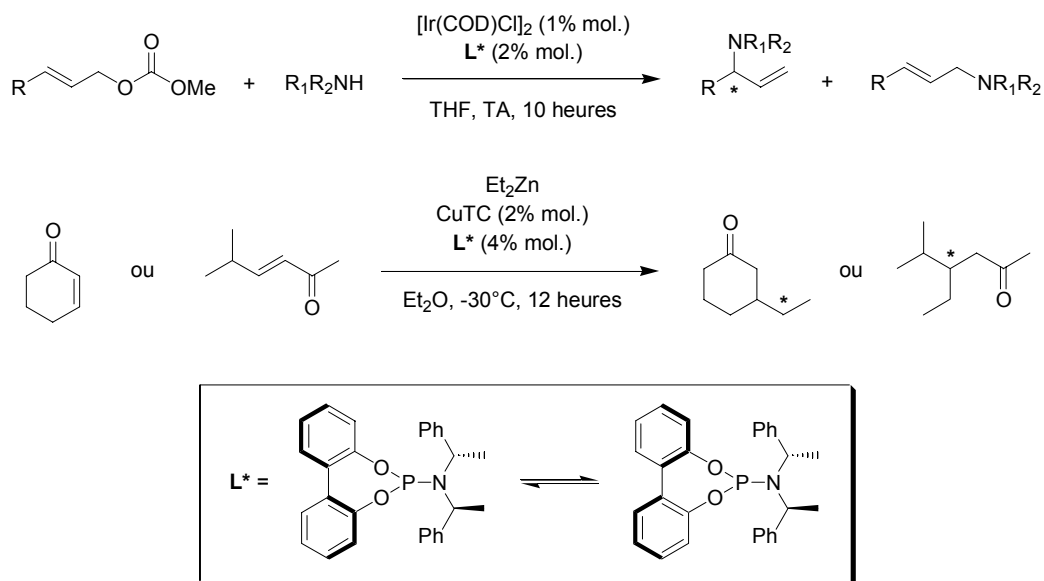


schéma 247

## 2) Synthèse d'un phosphoramidite dérivé du 3',4'-benzo-2,2'-binaphthol

Nous avons ensuite décidé de synthétiser un ligand de type phosphoramidite atropoisomère dissymétrique combinaison des noyaux aromatiques naphthyle et phénanthryle. Le schéma de synthèse mis en œuvre et les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

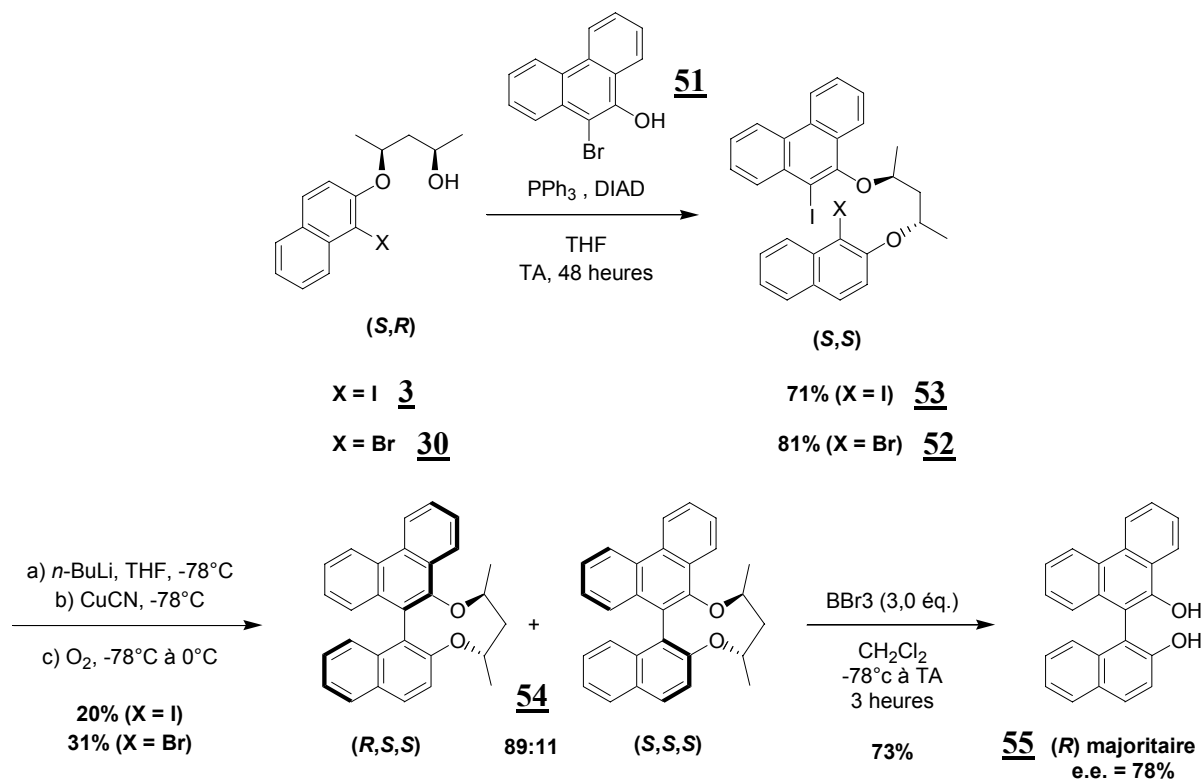
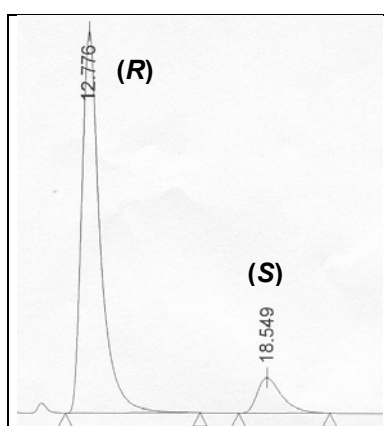


schéma 248

L'action du N-bromosuccinimide et de la diisopropyléthylamine, à température ambiante dans le dichlorométhane, sur le 9-phénanthrol commercial permet d'isoler le 10-bromo-9-phénanthrol **51** avec un rendement de 82%. Dans les conditions de *Mitsunobu*, celui-ci réagit avec le (2*R*,4*S*)-4-(2'-iodo-1'-naphtoxy)pentan-2-ol **3** ou le (2*R*,4*S*)-4-(2'-bromo-1'-naphtoxy)pentan-2-ol **30** pour conduire au diéther dihalogéné avec rendement de 71% (**53**) et 81% (**52**) respectivement. La formation de la liaison aryle-aryle à partir du diéther acyclique est réalisée selon le mode opératoire habituel. Le diéther cyclique **54** est isolé avec un rendement de 20% (X = I) et 31% (X = Br), respectivement. L'agrafe chirale est ensuite déplacée par réaction du produit de couplage intramoléculaire avec le tribromure de bore. Le diol biarylique (*R*)-3',4'-benzo-2,2'-binaphtol **55** est obtenu avec un rendement de 73%.

Une analyse HPLC a permis de montrer que le biphénol n'est obtenu qu'avec un excès énantiomérique de 78%.



graphe 3

Il semble donc que le couplage aryle-aryle ne soit pas totalement diastéréosélectif dans ce cas précis. L'encombrement stérique du phénanthryle pourrait en être responsable. L'utilisation du (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol comme agrafe chirale a également conduit au biphénol **55** avec un excès énantiomérique de 76%. Bien que sa pureté énantiomérique soit insuffisante, le 3',4'-benzo-2,2'-binaphtol a été engagé dans une réaction de phosphinylation selon les deux approches déjà développées.

Tout d'abord, le (*R*)-3',4'-benzo-2,2'-binaphtol **55** est engagé dans une réaction de phosphinylation avec le HMPT. Le ligand phosphoramidite **56** est obtenu avec un rendement de 96%, après 16 heures d'agitation dans le toluène à 80°C (schéma 249).

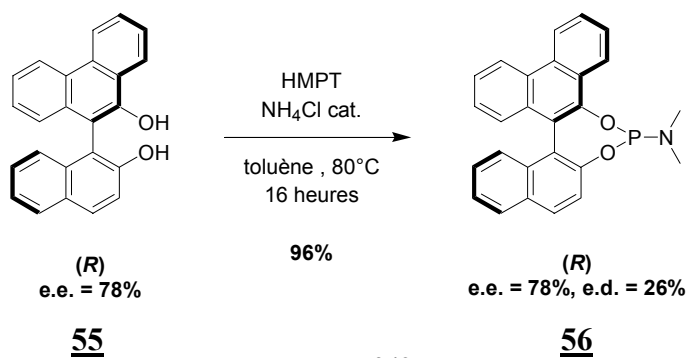


schéma 249

Le produit est sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport de 63:37, avec un excès énantiomérique de 78% ( $[\alpha]_D^{25} = + 394$ ). L'excès énantiomérique du biphénol est donc conservé dans la synthèse du phosphoramidite.

Le (*S*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol **55** sous sa forme énantiomériquement enrichi a ensuite été engagé dans la réaction de phosphinylation avec le  $\text{Cl}_2\text{PNMe}_2$ .

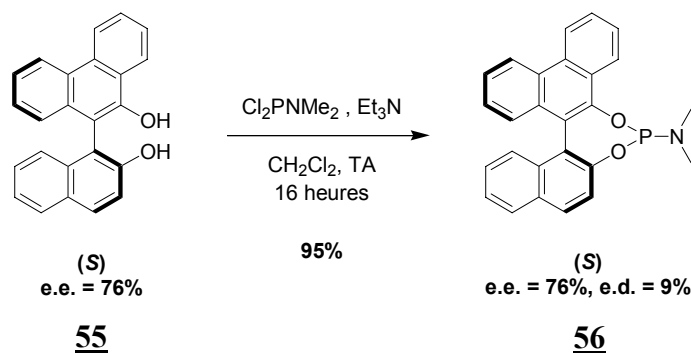


schéma 250

Le ligand **56** correspondant est isolé avec un rendement de 95% ( $[\alpha]_D^{25} = - 390$ ), sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 54:46 et avec un excès énantiomérique de 76%.

Des études de RMN, à différentes températures, des trois ligands phosphoramidites ont été menées afin de savoir s'il était possible de favoriser thermiquement l'un des deux diastéréoisomères. Il n'a pas été possible d'observer un quelconque changement dans la composition des mélanges de diastéréoisomères puisqu'un chauffage au-delà de  $50^\circ\text{C}$  a entraîné une dégradation partielle des ligands.

### III. Evaluation des phosphoramidites en catalyse asymétrique

#### A. Hydrogénation asymétrique

Dans un premier temps, l'ensemble des ligands, obtenus selon les deux approches, a été testé dans diverses réactions d'hydrogénation asymétrique catalysées par le rhodium afin de pouvoir comparer leur efficacité avec celle du MonoPHOS. Le complexe qui a été utilisé comme catalyseur est un complexe cationique de rhodium formé *in situ* (schéma 251).

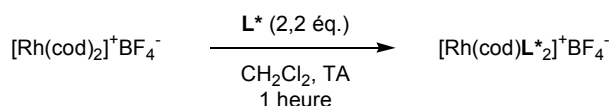


schéma 251

1) Hydrogénation de l'ester méthylique de la *N*-acétyldéhydrophénylalanine

Le premier substrat à avoir été testé est l'ester méthylique de la *N*-acétyldéhydrophénylalanine (schéma 252). Les hydrogénations ont été réalisées avec 0,5% de  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]^+\text{BF}_4^-$  et 2,2 équivalents de ligand  $\text{L}^*$  par rapport au rhodium. Nous avons retenu le dichlorométhane comme solvant de choix pour cette réaction sur la base des résultats de la littérature. Les conditions et les résultats sont donnés dans le tableau 22. On rappelle que les e.e. et les e.d. des échantillons des ligands engagés dans les hydrogénations dépendent de la méthode de synthèse utilisée. Ils sont précisés dans le tableau.

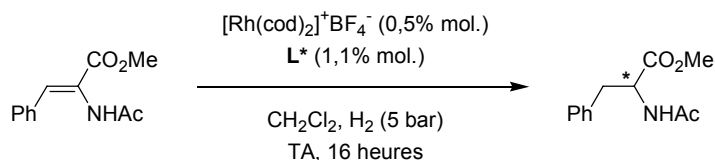


schéma 252

entrée	ligand			conv (%)	e.e. (%)
	structure	conf.	e.e. (%) e.d. (%)		
1		( <i>R</i> )	> 99% -	100	95 ( <i>S</i> )
2		( <i>R</i> )	6% 11%	100	7 ( <i>S</i> )
3	 <b>A</b>	( <i>S</i> )	> 99% 10%	100	92 ( <i>R</i> )
4		( <i>R</i> )	> 99% > 99%	100	80 ( <i>S</i> )
5	 <b>B</b>	( <i>R</i> )	> 99% 16%	100	76 ( <i>S</i> )
6		( <i>R</i> )	78% 26%	100	80 ( <i>S</i> )
7	 <b>C</b>	( <i>S</i> )	76% 9%	100	58 ( <i>R</i> )

tableau 22

Toutes les hydrogénations ont été réalisées en parallèle avec les ligands dissymétriques et le (*R*)-MonoPHOS. L'excès obtenu avec ce ligand (entrée 1) est conforme à celui décrit dans la littérature (e.e. = 97%).

L'excès énantiomérique obtenu avec le phosphoramidite A (entrée 3) est très encourageant, étant seulement légèrement inférieure au MonoPHOS (e.e. = 92%).

En ce qui concerne le phosphoramidite B, les résultats obtenus montrent que l'excès diastéréomérique du ligand a une faible influence sur la sélectivité de la réaction. Alors que l'excès énantiomérique est de 80% pour un ligand diastéréomériquement pur (entrée 4), il est encore de 76% lorsque celui-ci n'affiche plus qu'un excès diastéréomérique de 16% (entrée 5). Avant de conclure sur l'efficacité relative des deux diastéréoisomères, il est néanmoins indispensable de séparer les deux isomères afin de les évaluer séparément.

Le phosphoramidite C est celui qui offre la différence de sélectivité la plus importante en fonction de son excès diastéréoisomérique. En effet, alors que les excès énantiomériques du ligand sont sensiblement identiques (entrées 6 et 7), il apparaît qu'un excès diastéréoisomérique plus élevé favorise la sélectivité de la réaction. On observe un gain de sélectivité de 22% lorsque le ligand passe d'un e.d. de 9% à 26%. L'excès énantiomérique maximal de 80% obtenu (entrée 6) est d'autant plus remarquable que le phosphoramidite C n'est pas énantiomériquement pur et que l'énantiosélectivité observée est proche de la pureté optique du ligand.

## 2) Hydrogénation de l'itaconate de diméthyle

Le second substrat à avoir été testé est l'itaconate de diméthyle (schéma 253).

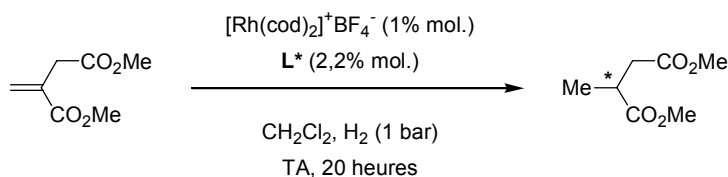


schéma 253

Les hydrogénations ont été réalisées dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, avec 1% de [Rh(cod)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> et 2,2 équivalents de ligand par rapport au rhodium. Les résultats sont présentés dans le tableau 23.

entrée	ligand			conv (%)	e.e. (%)
	structure	conf.	e.e. (%) e.d. (%)		
1		(R)	> 99% -	100	92 (R)
2		(S)	> 99% 10%	100	84 (S)

3		(R)	> 99%	> 99%	100	80 (R)
4		(R)	> 99%	16%	100	73 (R)
5		(R)	78%	26%	100	79 (R)
6		(S)	76%	9%	100	74 (S)

tableau 23

L'excès énantiomérique obtenu avec le ligand (R)-MonoPHOS (entrée 1) est conforme à celui observé dans la littérature (e.e. = 94%).

Comme lors de l'hydrogénation de l'ester méthylique de la N-acétyldéhydrophénylalanine avec le phosphoramidite A, le résultat obtenu est véritablement encourageant. L'excès énantiomérique observé atteint 84% (entrée 2) alors que l'excès diastéréoisomérique de ce ligand n'est que de 10%.

En ce qui concerne le phosphoramidite B, les résultats obtenus montrent que le rapport de diastéréoisomère du ligand a peu d'influence sur la sélectivité par rapport au premier exemple. Alors que l'excès énantiomérique est de 80% pour un ligand diastéréomériquement pur (entrée 3), il ne chute qu'à 73% lorsque celui-ci a un excès diastéréomérique de 16% (entrée 4).

Le même comportement est observé avec le phosphoramidite C. En effet, le gain de sélectivité n'est plus que de 6% lorsque le ligand passe d'un e.d. de 9% (entrée 5) à 26% (entrée 6).

Les excès énantiomériques élevés, en particulier avec le ligand C, et les variations petites, mais probablement significatives, des e.e. en fonction de l'e.d. du ligand montrent qu'il est indispensable de séparer les diastéréoisomères afin de comprendre plus précisément le rôle de chacun d'entre eux en catalyse énantiosélective.

#### a) Hydrogénation des énamides

Suite aux résultats positifs présentés ci-dessus, nous avons choisi de nous intéresser à l'hydrogénation de  $\beta$ -déhydroaminoesters<sup>307</sup> et d'énamides.<sup>308</sup> Nous avons tout d'abord

<sup>307</sup> a) Peña, D.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552. b) Lee, S.-G.; Zhang, Y. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2429. c) Zhou, Y.-G.; Tang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952. d) Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907. e) Lubell, W. D.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 543.

<sup>308</sup> a) van den Berg, M.; Haak, R. M.; Minnaard, A. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1003. b) Burk, M. J.; Wang, Y. M.; Lee, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142. c) Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363. d) Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*



préparé les substrats d'hydrogénation asymétrique. Le 3-acétamidobut-2-énoate de méthyle de configuration (*Z*) et (*E*) a été préparé en deux étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle. Le schéma synthétique est présenté ci-dessous dans le schéma 254.

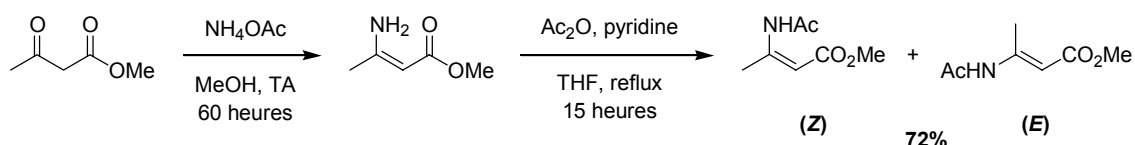


schéma 254

Le β-déhydroaminoester a été obtenu avec un rendement global de 72% sur les deux étapes et avec un rapport *Z/E* de 1:1,2 conformément aux données de la littérature.<sup>247a</sup> La séparation des deux isomères (*Z*) et (*E*) est réalisée par chromatographie sur gel de silice.

Un énamide cyclique a été préparée à partir de la tétralone comme indiqué dans le schéma 255.<sup>248a</sup>

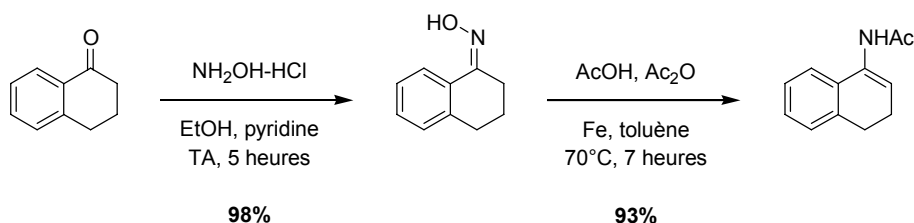


schéma 255

Le rendement global de la synthèse de ce dérivé du dihydronaphtalène est de 91%.

#### ✓ Hydrogénation asymétrique des (*Z*)- et (*E*)-β-(acétamido)acrylates de méthyle

Dans la littérature, plusieurs ligands phosphoramidites ont permis d'obtenir d'excellentes activités et sélectivités dans les réactions d'hydrogénation asymétrique de β-déhydroaminoesters.<sup>307a</sup> Les excès énantiomériques dépendent de la géométrie *E* ou *Z* du substrat mais il est cependant possible de trouver, pour chaque isomère du substrat, un ligand et des conditions optimales. Les énantiosélectivités observées sont comparables et souvent meilleures que celles obtenues avec les ligands bidentés.

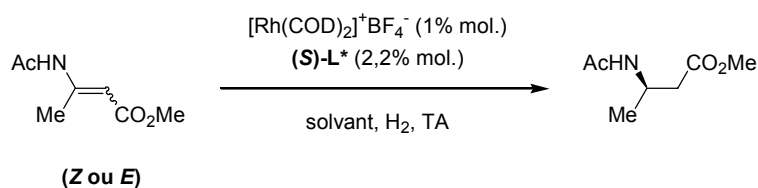


schéma 256

1999, 64, 1774. e) Vogel, A. I. dans *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> edn., (Eds: Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R.), Longman, London, 1989, pp. 1259.

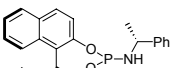
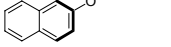
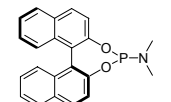
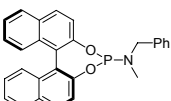
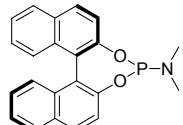
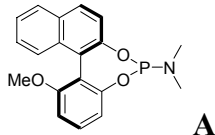
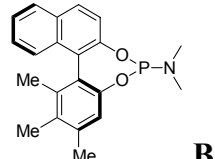
entrée	isomère	ligand	solvant	P (bar)	t (heures)	conv. (%)	e.e. (%)
1	Z		<i>i</i> -PrOH	10	1	100	94
2	<i>E</i>		<i>i</i> -PrOH	10	18	52	52
3	<i>E</i>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	18	100	95
4	<i>E</i>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	18	86	98

tableau 24

Nous avons utilisé les conditions optimisées décrites dans la littérature et les résultats sont répertoriés dans le tableau 25.

entrée	ligand			Isomère Z <sup>[a]</sup>		Isomère E <sup>[b]</sup>	
	structure	e.e. (%)	e.d. (%)	conv. (%)	e.e. (%)	conv. (%)	e.e. (%)
1		> 99	-	100	0	100	94 ( <i>R</i> )
2	 <b>A</b>	> 99	10%	100	0	100	90 ( <i>R</i> )
3	 <b>B</b>	> 99	16%	100	0	100	87 ( <i>S</i> )

[a] : 1% mol. [Rh], H<sub>2</sub> (10 bar), *i*-PrOH, TA, 18 heures

[b] : 1% mol. [Rh], H<sub>2</sub> (10 bar), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 18 heures

tableau 25

Dans l'hydrogénation de l'isomère (*Z*), les expériences réalisées n'ont pas permis de retrouver les résultats décrits dans littérature. Bien que les conversions soient totales au bout de 18 heures, le produit est toujours obtenu sous sa forme racémique.

Les sélectivités observées avec l'isomère (*E*) sont par contre intéressantes. le résultat obtenu avec le phosphoramidite A est très encourageant (entrée 2). L'excès énantiomérique atteint 90% alors que l'excès diastéréoisomérique de ce ligand n'est que de 10%.

En ce qui concerne le phosphoramidite B, l'excès énantiomérique observé est légèrement moins bon (entrée 3). On peut cependant constater que les deux ligands dissymétriques offrent des sélectivités proches pour une valeur d'excès diastéréoisomérique quasiment identique.

✓ Hydrogénation asymétrique du 1-acétamido-3,4-dihydronaphthalène

Dans la littérature, seuls le MonoPHOS<sup>308a,309</sup> et le ligand phosphoramidite dérivé du BINOL-H8<sup>310</sup> ont été évalués. Les énantiosélectivités observées avec ce substrat sont relativement faibles (e.e. = 35%) et les rendements souvent très modestes. Les activités et sélectivités observées dans cette réaction d'hydrogénation asymétrique sont très dépendantes de la nature du solvant et de la température du milieu réactionnel.

Nous avons donc évalué le MonoPHOS et les ligands phosphoramidites dérivés du MeO-NAPhePHOS et du TriMe-NAPhePHOS en utilisant les conditions décrites dans la littérature. Les résultats sont répertoriés dans le tableau 26.

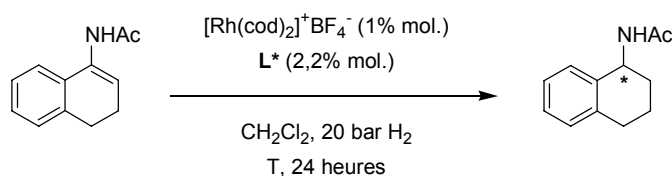


schéma 257

entrée	ligand		T (°C)	conv (%)	e.e. (%)
	structure	e.e. (%)			
1		> 99	-	-20°C TA	0 55 (Litt. 52%) 1 (R) (Litt. 35%)
2		> 99	10	TA	52 11 (S)
3		> 99	16	TA	51 7 (R)

<sup>309</sup> Jia, X.; Guo, R.; Li, X.; Yao, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5541.

<sup>310</sup> Li, X.; Jia, X.; Lu, G.; Au-Yeung, T. T.-L.; Lam, K.-H.; Lo, T. W. H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2687.

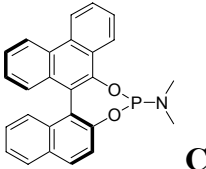
4		76	9	TA	49	9 ( <i>S</i> )
---	---	----	---	----	----	----------------

tableau 26

Les expériences réalisées n'ont malheureusement pas permis de retrouver les résultats décrits dans la littérature en ce qui concerne les excès énantiomériques. Bien que les conversions soient totales au bout de 24 heures, les rendements isolés ne sont que de 50% environ, une quantité importante de tétralone issue de hydrolyse de l'énamide se formant au cours de la réaction. Ce manque de sélectivité est véritablement surprenant et peut être probablement expliqué par la présence d'eau dans notre milieu. Celle-ci entraîne à la fois l'hydrolyse des liaisons O-P de nos ligands et celle de l'énamide en cétone. Faute de temps, nous n'avons pas pu vérifier cette hypothèse.

### B. Addition conjuguée d'acides boroniques sur des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées.

Plusieurs équipes ont décrit l'utilisation des ligands phosphoramidites dans des réactions d'addition-1,4 d'acides boroniques sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Cette réaction offre des sélectivités élevées pour des substrats cycliques ou linéaires, et une grande variété d'acides boroniques. Nous y avons donc évalué l'ensemble des ligands de type phosphoramidite. La réaction a été réalisée sur un substrat  $\alpha,\beta$ -insaturé modèle, la cyclohexén-2-one, en présence de cinq équivalents d'acide phénylboronique et d'un catalyseur à base de rhodium (schéma 258). Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 27.

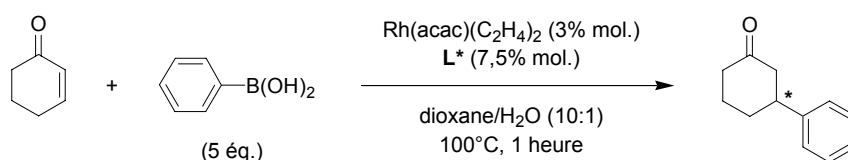
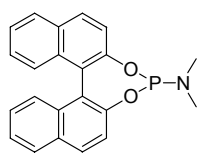
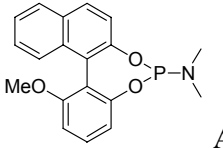


schéma 258

entrée	ligand structure	ligand			conv (%)	e.e. (%)
		conf.	e.e. (%)	e.d. (%)		
1		( <i>R</i> )	> 99%	-	100	79 ( <i>R</i> )
2		( <i>S</i> )	> 99%	10%	100	72 ( <i>S</i> )

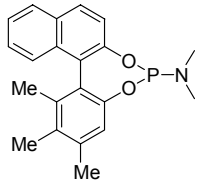
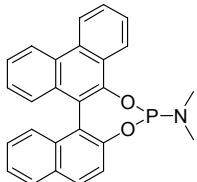
3	 <p style="text-align: center;"><b>B</b></p>	(R)	> 99%	> 99%	100	59 (R)
4	 <p style="text-align: center;"><b>C</b></p>	(S)	76%	9%	100	74 (R)

tableau 27

L'excès énantiomérique obtenu avec le (R)-MonoPHOS (entrée 1) est légèrement inférieur à celui décrit dans la littérature (e.e. = 84%).

Si le ligand A offre une bonne énantiosélectivité de 72% malgré sa faible pureté diastéréoisomérique (entrée 2), il n'en est pas de même pour le ligand B. Un faible excès énantiomérique de 54% est en effet obtenu bien que le ligand soit énantiomériquement pur (entrée 3). Le phosphoramidite C est celui qui offre la meilleure sélectivité malgré un excès énantiomérique de 76% (entrée 4).

Dans l'ensemble, les sélectivités observées avec les ligands dissymétriques sont très encourageantes compte-tenu de leur pureté énantiomérique et/ou diastéréomérique.

## IV. Conclusion

*Les phosphoramidites dissymétriques induisent de bonnes énantiosélectivités dans plusieurs des réactions catalytiques testées.*

*Au vu de l'ensemble de nos résultats en hydrogénation asymétrique et dans les réactions d'addition conjuguée asymétrique, il apparaît indispensable de disposer de ligands énantiomériquement et diastéréomériquement purs, afin d'identifier l'espèce la plus active et sélective. La séparation des mélanges d'énantiomères et de diastéréoisomères pourrait se faire entre autres par HPLC préparative chirale et devrait nous permettre d'étudier séparément les divers isomères de ces ligands phosphoramidites.*



## **Conclusion Générale**

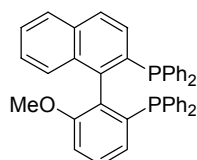




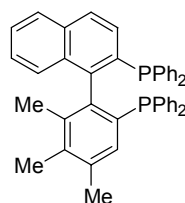
## Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous avons développé la synthèse de nouveaux ligands phosphorés dissymétriques bidentes et monodentes, chiraux par atropoisomérisation.

Dans un premier temps, nous avons mis au point la synthèse de deux diphosphines atropoisomères dépourvues de symétrie  $C_2$ , le MeO-NAPhePHOS et le TriMe-NAPhePHOS, combinaisons de fragments aromatiques de ligands symétriques de la littérature.



MeO-NAPhePHOS



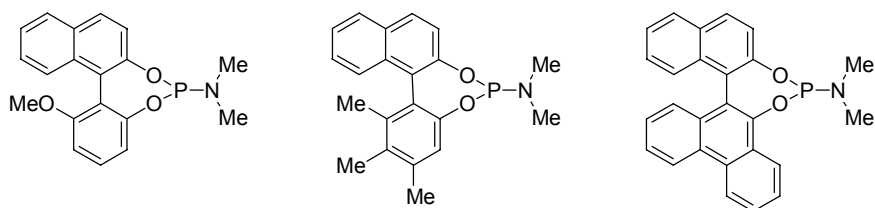
TriMe-NAPhePHOS

L'étape clé de leur synthèse est le couplage intramoléculaire diastéréosélectif entre deux noyaux aromatiques reliés entre eux par une agrafe chirale dérivé du pentane-2,4-diol. L'approche qui a été développée est originale et relativement générale bien qu'elle n'ait pu être appliquée à la synthèse d'une diphosphine dissymétrique combinant les noyaux aromatiques du MeO-BIPHEP et du SEGPHOS.

L'évaluation des deux diphosphines dissymétriques a ensuite été réalisée dans des réactions modèle de catalyse énantiosélective. Les résultats obtenus, à la fois dans les réactions d'hydrogénation asymétrique, d'addition conjuguée d'acides boroniques sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées, de cycloisomérisation d'énynes-1,7 et de couplage réducteur de diyènes-1,3 avec des dérivés glyoxaliques, ont prouvé l'efficacité de ces diphosphines en comparaison avec le BINAP et le MeO-BIPHEP.

Nous avons également tenté de rationaliser le comportement de ces ligands sur la base de leurs propriétés stériques et électroniques.

Dans une deuxième partie de ce travail, nous avons valorisé les biphénols dissymétriques, intermédiaires dans la synthèse des diphosphines, en les utilisant pour la synthèse de nouveaux phosphoramidites dissymétriques. Ce qui fait l'originalité et la spécificité de ces ligands est la présence d'un phosphore stéréogène en tant que second centre de chiralité, en plus de l'atropoisomérisation.



L'étude que nous avons menée nous a permis de tester chacun des ligands, sous la forme de mélanges de diastéréoisomères, et de montrer qu'ils offrent une excellente activité ainsi qu'une bonne énantiosélectivité.

Ces résultats préliminaires semblent indiquer que le phosphoramidite le plus sélectif soit celui combinant les noyaux aromatiques naphthyle et phénanthryle.

Il serait donc intéressant, pour l'ensemble de ces ligands et pour ce dernier en particulier, de séparer et d'évaluer chacun des diastéréoisomères afin de connaître avec plus d'exactitude l'effet de la stéréogénéité du phosphore sur l'énantiosélectivité des réactions catalytiques.

**Annexe :**  
**Synthèse d'une diphosphine atropoisomère  
dissymétrique macrocyclique**



## Synthèse d'une diphosphine atropoisomère dissymétrique macrocyclique

En 2002, la société PPG-Sispy, en collaboration avec *Altus Biologics Incorporation*, a développé une nouvelle approche synthétique du (*S*)-3-[2-{(méthylsulfonyl)oxy}éthoxy]-4-(triphenylméthoxy)-1-butanol méthanesulfonate, un intermédiaire clé dans la synthèse du LY333531, inhibiteur de la protéine kinase C.<sup>311</sup> Cette approche met en jeu une réaction de hétéro Diels-Alder combinée à une étape de dédoublement biocatalytique (schéma 259).

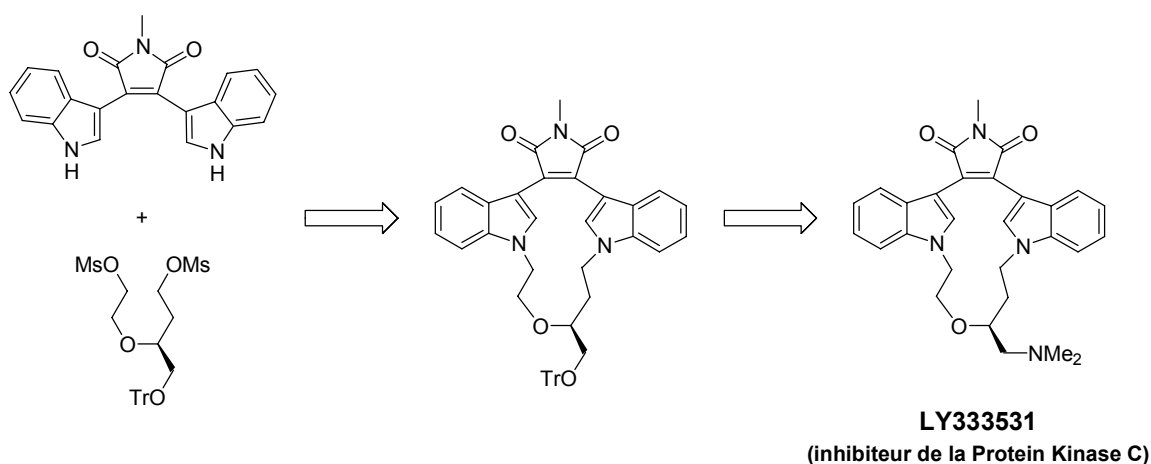
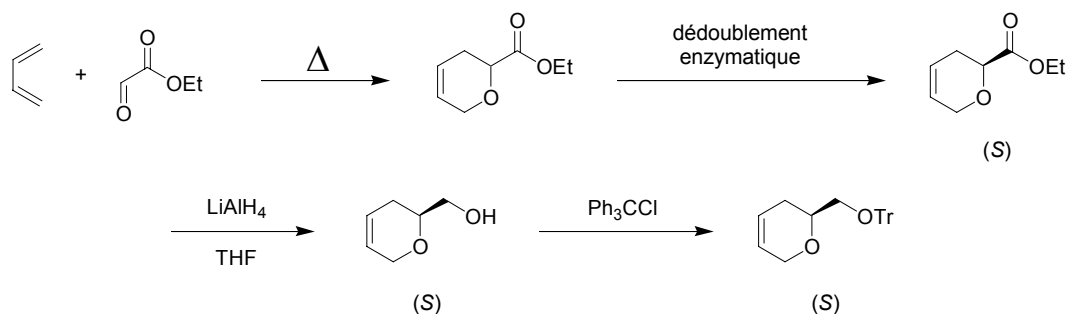


schéma 259

La réaction de hétéro Diels-Alder entre le glyoxalate d'éthyle et le butadiène donne accès au 2-éthoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyrane sous forme racémique. Le traitement de cet ester racémique avec la protéase *Bacillus lentus* permet l'hydrolyse sélective de l'énantiomère de configuration (*R*) et donne accès, avec un très bon rendement et une excellente pureté optique, au (*S*)-2-éthoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyrane. Après réduction de la fonction ester par  $\text{LiAlH}_4$ , la fonction alcool ainsi formée est protégée par le chlorure de trityle. Une ozonolyse réductrice, suivie d'une double réaction de méthylation, permet d'obtenir le composé désiré avec un rendement global de 15% et une pureté énantiomérique supérieure à 99% (schéma 260).



<sup>311</sup> Caille, J.-C.; Govindan, C.K.; Junga, H.; Lalonde, J.; Yao, Y. *Org. Process. Res. Dev.* **2002**, *6*, 471.

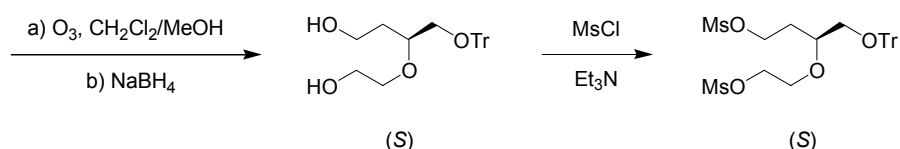


schéma 260

Disposant d'une quantité significative de ce diol optiquement pur, il a été envisagé de l'utiliser dans la synthèse d'une nouvelle diphosphine atropoisomère macrocyclique, le TriOxoCanePHOS (schéma 261). Cette diphosphine dissymétrique présente une chiralité par atropoisomérisation et un centre stéréogène. L'évaluation des deux diastéréoisomères en catalyse doit mettre en évidence le rôle éventuel du carbone stéréogène dans le contrôle de la stéréochimie.

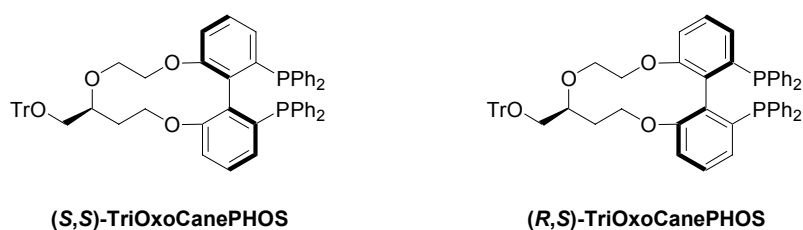


schéma 261

### ➤ Synthèse des ligands (*S,S*)- et (*R,S*)-TriOxoCanePHOS

Sur la base de la synthèse des CnTunaPHOS de Zhang, le schéma synthétique ci-dessous a alors été envisagé.

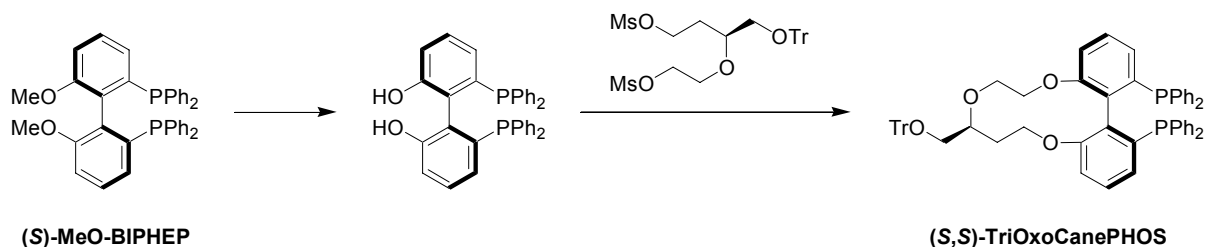
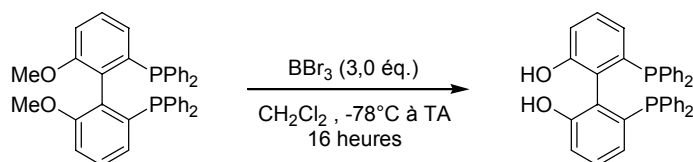


schéma 262

Le produit de départ est le MeO-BIPHEP, dont les deux énantiomères sont disponibles dans le commerce. Les fonctions OMe de cette diphosphine sont transformées en fonction OH qui seront alkylées par le mésylate du diol énantiomériquement pur ci-dessus.

Les fonctions méthoxy des (*R*)- et (*S*)-MeO-BIPHEP sont déméthylées par réaction avec 3 équivalents de tribromure de bore, dans le dichlorométhane, pour conduire aux diphosphines biphenoliques **57**, de configuration (*R*) et (*S*), avec des rendements de 90 et 92%, respectivement (schéma 263).



**57** (*R*)-HO-BIPHEP : rdt = 90%  
 (*S*)-HO-BIPHEP : rdt = 92%

schéma 263

Les diphosphines hydroxylées sont transformées en (*R*)- et (*S*)-diphosphines macrocycliques par addition lente au pousse-seringue du bis-mésylate **58** issu du diol dissymétrique, en présence de  $K_2CO_3$ , à 80°C dans le DMF et sur une période de 16 heures (schéma 264).

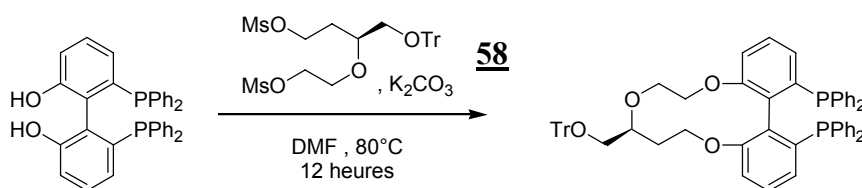
**57****59** (*S,S*)-TriOxoCanePHOS : rdt = 76%**60** (*R,S*)-TriOxoCanePHOS : rdt = 72%

schéma 264

Les deux diastéréoisomères **59** et **60** du TriOxoCanePHOS ont ainsi pu être isolés avec des rendements globaux respectifs de 62% et 65%.

➤ Application en hydrogénation asymétrique

Tout comme pour les diphosphines atropoisomères dissymétriques MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS, des réactions d'hydrogénation asymétriques, catalysées par des complexes chiraux du ruthénium(II), ont été effectuées en mettant en jeu le (*S,S*)- et le (*R,S*)-TriOxoCanePHOS. Différents substrats prochiraux tels que des  $\alpha$ - ou  $\beta$ -cétosters,  $\alpha$ -cétophosphonates et oléfines fonctionnalisées ont été hydrogénés sélectivement en utilisant des conditions optimisées (tableau 28). Une étude comparative avec le ligand MeO-BIPHEP a également été réalisée.

entrée	substrat	ligand	solvant	conditions	conv. (%)	e.e. (%)
1		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS ( <i>R,S</i> )-TriOxoCanePHOS ----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP	MeOH	4 bar, 50°C 24 heures	100	99 ( <i>S</i> ) 99 ( <i>R</i> ) ----- 99 ( <i>R</i> )
2		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS ----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP	EtOH	4 bar, 50°C 24 heures	100	98 ( <i>R</i> ) ----- 99 ( <i>S</i> )

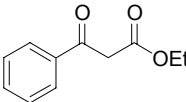
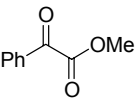
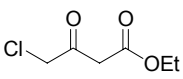
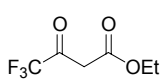
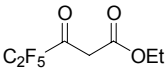
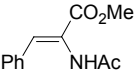
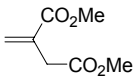
3		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS	EtOH	10 bar, 80°C 24 heures	100	95 ( <i>R</i> )
		----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP				97 ( <i>S</i> )
4		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS	MeOH	20 bar, 50°C 24 heures	100	88 ( <i>S</i> )
		----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP				90 ( <i>R</i> )
5		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS	EtOH	10 bar, 110°C 3 heures	100	82 ( <i>R</i> )
		( <i>R,S</i> )-TriOxoCanePHOS ----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP				81 ( <i>S</i> ) 78 ( <i>S</i> )
6		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS	EtOH	10 bar, 110°C 1 heures	100	38 ( <i>R</i> )
		----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP				42 ( <i>S</i> )
7		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS	EtOH	10 bar, 110°C 1 heures	100	56 ( <i>R</i> )
		----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP				58 ( <i>S</i> )
8		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS	MeOH	20 bar, 50°C 24 heures	100	71 ( <i>S</i> )
		( <i>R,S</i> )-TriOxoCanePHOS ----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP				69 ( <i>R</i> ) 68 ( <i>R</i> )
9		( <i>S,S</i> )-TriOxoCanePHOS	MeOH	20 bar, 50°C 24 heures	100	90 ( <i>R</i> )
		( <i>R,S</i> )-TriOxoCanePHOS ----- ( <i>R</i> )-MeO-BIPHEP				88 ( <i>S</i> ) 90 ( <i>S</i> )

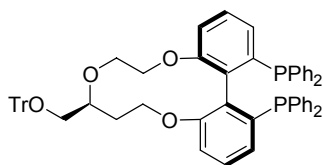
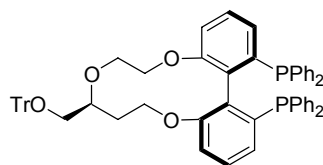
tableau 28

Les résultats obtenus avec le (*S,S*)- et (*R,S*)-TriOxoCanePHOS sont très satisfaisants. Les excès énantiomériques obtenus dans l'hydrogénation de tous ces substrats sont véritablement comparables à ceux obtenus avec le MeO-BIPHEP.

Pour les quelques exemples où les deux diastéréoisomères du ligand ont été évalués, il apparaît que la configuration du centre stérogène sur la chaîne latérale n'a pas d'effet sensible sur les énantiosélectivités des réactions d'hydrogénation. Que ce soit pour l'acétoacétate de méthyle, le 4-chloro-3-oxobutanoate d'éthyle, l'acétamidocinnamate de méthyle ou l'itaconate de diméthyle, la stéréochimie de l'hydrogénation semble être contrôlée uniquement par la chiralité du biaryle atropoisomère.

*Nous avons donc réalisé la synthèse d'une nouvelle diphosphine atropoisomère dissymétrique énantiomériquement pure dans le but de valoriser un synthon chiral, le diol dissymétrique (*S*)-3-[2-(hydroxy)éthoxy]-4-(triphénylméthoxy)butan-1-ol, appartenant à la société PPG-Sipsy.*



**(S,S)-TriOxoCanePHOS****(R,S)-TriOxoCanePHOS**

*La présence d'une chaîne latérale possédant un centre stérogène crée une relation de diastéréoisomérisation entre les deux ligands ci-dessus.*

*Les quelques tests de catalyse asymétrique effectués ont montré la grande efficacité de ces deux ligands en hydrogénation asymétrique. Les résultats obtenus sont en effet comparables à ceux observés pour le MeO-BIPHEP. La configuration du centre stérogène sur la chaîne latérale ne semble pas avoir d'effet significatif sur les énantiosélectivités des réactions d'hydrogénation testées ici.*

*La suite de ce travail consistera donc à évaluer cette nouvelle diphosphine atropoisomère dissymétrique dans des réactions d'intérêt industriel puisqu'elle est aussi efficace que le MeO-BIPHEP.*



## **Partie Expérimentale**



## Partie expérimentale

### METHODES GENERALES

#### I. Purification des solvants et réactifs

Les éthers (THF, diéthyléther) sont distillés sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon. Le dichlorométhane et le toluène sont distillés sur hydrure de calcium. L'acétone est distillée sur  $K_2CO_3$ . Les réactifs sont purifiés selon les méthodes décrites dans la littérature.<sup>312</sup>

#### II. Réactions

Les réactions faisant intervenir des espèces organométalliques, sensibles à l'air ou à l'humidité sont réalisées sous atmosphère d'argon et dans de la verrerie séchée à l'étuve.

#### III. Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi (gel de silice 60 F254 Art. 5554 (Merck)). Les produits sont élués avec des mélanges volume/volume de solvants et révélés à l'aide d'une lampe U.V. (254 nm) et de l'un des révélateurs suivants :

**Kagi-Mosher** : solution de para-anisaldéhyde (8mL) et d'acide sulfurique (16mL) dans 800 mL d'acide acétique glacial.

**KMnO<sub>4</sub>** : solution de permanganate de potassium (3g), de carbonate de potassium (20g) et d'acide acétique (0,25mL) dans 300mL d'eau.

Solution d'**acide phosphomolybdique** (3g) dans 100mL d'éthanol.

**Iode** solide.

Les séparations sur colonne de silice par « flash »-chromatographie s'effectuent selon la méthode décrite par Still<sup>313</sup> sur le gel de silice 0,040-0,063 mm Art. 11567 (Merck).

#### IV. Analyses

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur des appareils Brüker AC 200, Avance 300 ou Avance 400, à 200 MHz, 300 MHz ou 400 MHz pour le proton (RMN <sup>1</sup>H), et à 50 MHz, 75 MHz ou 100 MHz pour le carbone (RMN <sup>13</sup>C). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en ppm par rapport au triméthylsilane (TMS) en référence externe. La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, m = multiplet.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du phosphore (RMN <sup>31</sup>P) ont été enregistrés à 121 MHz et 162 MHz respectivement sur des appareils Brüker Avance 300 ou Avance 400.

---

<sup>312</sup> Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. *Purification of laboratory chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, 1998.

<sup>313</sup> Still, W.C. ; Khan, M. ; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en ppm par rapport à une solution de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85% en référence externe et la multiplicité des signaux est indiquée comme pour la RMN  $^1\text{H}$ . Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du fluor (RMN  $^{19}\text{F}$ ) ont été enregistrés à 282 MHz et 376 MHz sur des appareils Brüker Avance 300 ou Avance 400. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en ppm par rapport à une solution de trichlorofluorométhane en solution à 1% dans  $\text{CDCl}_3$  en référence externe et la multiplicité des signaux est indiquée comme pour la RMN  $^1\text{H}$ .

Les spectres de masse par introduction directe (DCI) et par impact électronique (IE) ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse de l'ENSCP sur un appareil Hewlett Packard HP 5989 soit par introduction directe, soit par couplage CPG/SM avec un chromatographe Hewlett Packard HP 5890 classe II équipée d'une colonne capillaire Chrompack CPSi 15CB.

Les pouvoirs rotatoires ( $\alpha_D$ ) ont été mesurés par un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 589 nm (lampe à sodium).

Les spectres infrarouge (IR) ont été obtenus sur un appareil Brüker FT IFS 48 en utilisant une cellule en NaCl ou une pastille de KBr.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de microanalyse de l'université Pierre et Marie Curie.

Les analyses de spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisées par le laboratoire de spectrométrie de masse de l'Ecole Normale Supérieure.

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil Büchi dans des tubes capillaires.

## **V. Dosages**

Les analyses par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG) ont été effectuées sur un appareil Hewlett Packard 5890 série II. relié à un intégrateur Merck D-2500 ou D-2000. Le gaz vecteur est filtré par une cartouche Oxysorb. L'injecteur est de type « split/splitless » et la détection est réalisée par ionisation de flamme. Les colonnes utilisées ont des phases achirales (DB 1701) ou chirales (Lipodex A, Megadex 5, Hydrodex, Chirasil-L-Val).

Les analyses par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) ont été effectuées sur des appareils Waters (détecteur U.V. Waters 486, passeur d'échantillons automatique Waters 717 équipé des colonnes Daicel Chiralcel OA, OB, OD, OD-H, OJ et Chiralpak AD et AS-H). Les solvants utilisés sont de qualité HPLC et sont dégazés par un courant d'hélium avant et pendant l'analyse.

## **MODES OPERATOIRES GENERAUX**

### **I. Hydrogénation**

#### **I.1. Préparation d'une solution d'acide bromhydrique dans le méthanol**

20 gouttes d'une solution commerciale d'HBr (48% dans l'eau) sont ajoutées à 20 mL de méthanol. La solution est dégazée par trois séquences successives vide/argon. 1mL de la

solution est prélevé et dosé par une solution de soude (0,1 N) en présence de phénolphaléine. La concentration obtenue varie entre 0,16 et 0,18 N.

## I.2. Synthèse générale des catalyseurs (P\*P)RuBr<sub>2</sub>

Dans un réacteur tubulaire, 0,01 mmole du complexe (cod)Ru( $\eta^3$ -2-méthylallyl)<sub>2</sub> et 1,1 équivalent de diphosphine chirale sont introduits. Après avoir purgé le réacteur par trois séquences successives vide/argon, 2 mL d'acétone distillé et dégazé sont introduits ainsi que 2,2 équivalents de la solution dégazée d'acide bromhydrique dans le méthanol. La solution devient orange. Après 30 min d'agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés à la pompe à palette. Le solide ainsi obtenu est utilisé sans autre purification en hydrogénation asymétrique.

## I.3. Synthèse du complexe [Rh(cod)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup><sup>314</sup>

Dans un ballon de 25 mL, 220 mg (0,5 mmole) du complexe [RhCl(cod)]<sub>2</sub> sont dissous dans 4 mL de dichlorométhane distillé et dégazé. Après trois purges successives vide/argon, 220  $\mu$ l (2,0 mmoles, 4  $\text{eq.}$ ) de cyclooctadiène et 115 mg (0,8 mmole, 2,15  $\text{eq.}$ ) d'AgBF<sub>4</sub> sont ajoutés dans cet ordre. Il se forme alors un précipité. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite sous argon et rincé avec 10 mL de dichlorométhane. Le solvant est évaporé jusqu'à ce qu'il n'en reste plus que 5 mL et 5 mL de THF sont ajoutés. Le catalyseur précipite et 234 mg de cristaux rouge orangé sont récupérés.

## I.4. Mode opératoire général d'hydrogénation sous pression

### a. Diphosphines

Le substrat à hydrogéner est introduit dans un schlenk dont l'atmosphère est remplacée par de l'argon par trois purges successives vide/argon. Le solvant d'hydrogénation préalablement dégazé est ajouté. Cette solution est ensuite canulée dans un autre réacteur contenant le catalyseur (P\*P)RuBr<sub>2</sub> (1% mol.), préalablement préparé selon le mode opératoire général. Le réacteur est placé dans un autoclave, qui après trois purges successives à l'hydrogène, est ajusté à la pression et température désirées.

A la fin de la réaction, l'autoclave est refroidi et le solvant évaporé. Les bruts réactionnels sont filtrés sur silice et analysés par RMN pour déterminer le taux de conversion et par HPLC ou CPG chirale pour mesurer les excès énantiomériques.

### b. Phosphoramidites

Dans un tube de schlenck de 15 mL, on place 0,5% du complexe [Rh(cod)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> dans 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> distillé et dégazé. Une solution contenant 1,1% de ligand phosphoramidite dissous dans 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est canulé sur le complexe. 1 mmole de substrat à hydrogéner en solution dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est alors ajoutée. Le tube de schlenck est placé dans un autoclave qui, après trois purges à l'hydrogène, est ajusté à la pression et à la température désirées.

---

<sup>314</sup> Schenck, T. G.; Downes, J. M.; Milne, C. R. C.; Mackenzie, P. B.; Boucher, H.; Whelan, J.; Bosnich, B. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2334.

A la fin de la réaction, l'autoclave est refroidi et le solvant évaporé. Les bruts réactionnels sont filtrés sur silice et analysés par RMN pour déterminer le taux de conversion et par HPLC ou CPG chirale pour mesurer les excès énantiomériques.

### **I.5. Synthèse générale d'alcools et diols racémiques par réduction des cétones correspondantes**

Dans un ballon, sont introduits 1 mmole de substrat à réduire et 2 mL de méthanol. La solution est refroidie à 0°C, puis 0,5 mmole de borohydrure de sodium sont ajoutés par petites fractions. Un dégagement d'hydrogène est observé et l'agitation est maintenue jusqu'à disparition complète du produit de départ (~ 30min, contrôlé par CCM). Le brut réactionnel est ensuite neutralisé par une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl, puis extrait plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaCl, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est analysé par RMN <sup>1</sup>H et utilisé sans purification pour déterminer les conditions de dosage des excès énantiomériques.

### **II. Procédure générale des réactions d'addition-1,4 (protocole d'Hayashi)**

Dans un tube de Schlenck, 1 mL de dioxane dégazé, 100 µL d'eau déionisé dégazé et 0,4 mmole d'énone sont ajoutés, dans cet ordre, à 12 µmoles de Rh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (3% mol.), 13,2 µmoles de diphosphine et 2,0 mmoles d'acide boronique (5,0 éq.). La solution homogène est chauffée à 100°C pendant 5 heures et refroidi à température ambiante. Après filtration sur célite et rinçage à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub>, une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit d'addition-1,4 attendu (excès énantiomériques déterminés par analyse HPLC).

### **III. Procédure générale des réaction de cyclisation d'ényne-1,7**

Dans un tube de Schlenck, 2 mL de DMSO distillé et dégazé sont ajoutés à 10 µmoles de [(MeCN)<sub>4</sub>Pd]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> (10 mol%) et 20 µmoles de diphosphine préalablement dégazés. La solution homogène est agitée 5 minutes à température ambiante. Après ajout de 10 gouttes d'acide formique et 100 µmoles d'ényne, la solution est chauffée à 100°C pendant 3 heures et refroidie à température ambiante. Après ajout de 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl et extraction avec 2\*5 mL d'éther, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit de cyclisation ényne attendu (excès énantiomériques déterminés par analyse HPLC).

### **IV. Procédure générale des réaction de couplage du diphenylbutadiyne avec le phényl-glyoxal**

Dans un tube de Schlenck, 3 mL de solvant dégazé sont ajoutés à 300 µmoles de phénylglyoxal (1,0 éq.), 600 µmoles de diphenylbutadiyne (2,0 éq.), 15 µmoles de



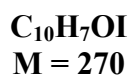
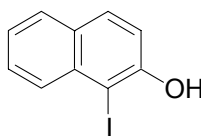
$[\text{Rh}(\text{cod})_2]^+\text{BF}_4^-$  (5% mol.) et 15  $\mu\text{moles}$  (5% mol.) de diphosphine préalablement dégazés. Le tube de Schlenck est purgé trois fois avec un ballon d'hydrogène et agité 24 heures à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 1 bar. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice et le produit analysé par HPLC chirale pour mesurer les excès énantiomériques.

### **V. Synthèse des sélénures de diphosphines**

Dans un tube de Schlenck, un mélange de diphosphine (3 mmol) et d'un excès de poudre de sélénium (200 mg) sont ajoutés à 2 mL de chloroforme dégazé. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 5 heures et refroidi ensuite à température ambiante. Après filtration sur célite et rinçage au chloroforme, la solution résultante est concentrée sous vide. Le solide brut obtenu est alors recristallisé dans un mélange EtOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100:1 pour conduire quantitativement au disélénuire attendu.

### **VI. Synthèse des complexes $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{P}^*\text{P})]$**

Dans un tube de schlenck, 0,1 mmole de  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  et 0,22 mmole de diphosphine sont solubilisés dans 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure et concentrée sous vide pour conduire à un solide cristallin orangé.

**1-iodo-2-naphtol 1<sup>135</sup>**

Dans un ballon de 500 mL sous atmosphère inerte, 10 g (69 mmoles) de 2-naphtol, 10,4 g (69 mmoles, 1 éq.) d'iodure de sodium et 2,8 g (69 mmoles, 1 éq.) d'hydroxyde de sodium sont solubilisés dans 250 mL de méthanol. La température du milieu réactionnel est abaissée à -5°C. 104 mL (69 mmoles, 1 éq.) d'hypochlorite de sodium sont additionnés goutte à goutte en 30 minutes. La coloration rouge apparaissant à chaque goutte, disparaît en moins d'une seconde. L'agitation est poursuivie 1 heure à 0°C. Après retour à température ambiante, la solution est traitée par 250 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Le précipité ainsi formé est essoré sur verre fritté. Le solide est reprécipité dans un mélange méthanol/eau pour conduire à 16,8 g d'un solide brun (90%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,55

**Point de Fusion :** 90-92°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

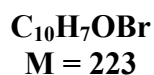
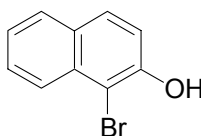
5,78 (s, 1H, OH), 7,26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,39 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, 1H, CH), 7,56 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, 1H, CH), 7,75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 2H, CH), 7,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

86,3 (C-I), 116,4 (CH), 124,2 (CH), 128,2(CH), 128,3 (CH), 129,7 (C), 130,2 (CH), 130,6 (CH), 134,8 (C), 153,7 (C-O)

**Spectrométrie de Masse**

M/Z : (EI/ filament 70eV) 270 (M<sup>+</sup>, 100%)

**1-bromo-2-naphtol 28**

Dans un ballon de 250 mL, on dissout 3,1 g (22 mmoles, 1 équ.) de 2-naphtol dans 45 mL d'acétonitrile. Les 3,8 g (22 mmoles, 1 équ.) de *N*-bromosuccinimide sont également dissous dans 40 mL d'acétonitrile et additionnés, au goutte à goutte, sur la solution de  $\beta$ -naphtol à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant deux heures. L'acétonitrile est alors évaporé sous vide, puis l'huile obtenue est reprise dans 200 mL d'éther diéthylique et lavée avec de l'eau (3\*100 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. On récupère alors 4,6 g (96%) de solide brun correspondant au 1-bromonaphtol attendu.

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,6

**Point de Fusion :** 78-80°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

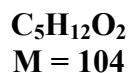
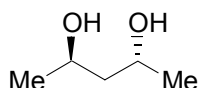
5,96 (s, 1H, OH), 7,28 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,40 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 1H, CH), 7,58 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,3 Hz, 1H, CH), 7,75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,78 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, 1H, CH), 8,04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

106,2 (C-Br), 117,2 (CH), 124,2 (CH), 125,3 (CH), 127,9 (CH), 128,2 (CH), 129,3 (CH), 129,7 (C), 132,3 (C), 150,6 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) <sup>81</sup>Br 224 (M<sup>+</sup>, 95%), <sup>79</sup>Br 222 (M<sup>+</sup>, 100%)

**(2R,4R)-pentane-2,4-diol 2**

Dans un réacteur de 50 mL, on place 32 mg de (cod)Ru( $\eta^3$ -2-methylallyl)<sub>2</sub> (0,1 mmole, 1‰ éq.) et 70 mg de (R)-MeO-BIPHEP (0,1 mmole, 1,2‰ éq.). Après avoir réalisé 3 cycles vide/argon, on ajoute 10 mL d'acétone distillée et on maintient l'agitation pendant 5 minutes. On ajoute alors goutte à goutte 1,3 mL de solution de HBr (0,176 M dans le méthanol) (0,2 mmole, 2‰ éq.). L'agitation est maintenue pendant 30 minutes et l'acétone est évaporée sous pression réduite. On ajoute alors 20 mL de méthanol préalablement dégazé et 10,3 mL de 2,4-pentanedione (100 mmoles). L'agitation est maintenue pendant 5 minutes sous argon. Le réacteur est placé dans un autoclave qui, après trois purges à l'hydrogène, est ajusté à 50 bar et à 50°C.

Après 4 jours de maintien, le solvant est évaporé et le produit mis à sécher à la pompe. Le solide brun obtenu est reprecipité dans un mélange éther/pentane. On récupère alors 9,9 g de solide marron clair (95%).

**Point de Fusion :** 50°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,3 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,62 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,82 (s, 2H, OH), 4,18 (m, 2H, CH-O)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

23,3 (CH<sub>3</sub>), 45,5 (CH<sub>2</sub>), 65,3 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 105 ([M+H]<sup>+</sup>), 122 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

**Pouvoir rotatoire :** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 45 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**Détermination des excès énantiomérique et diastéréomérique :**

**1. Synthèse du pentane-2,4-diol racémique et méso (procédure générale)**

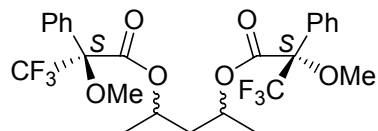
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,25 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,60-1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,00-4,10 (m, 2H *syn*, CH-O), 4,10-4,20 (m, 2H *anti*, CH-O)

**2. Synthèse du diester de Mosher**

A 20 mg de substrat à dériver ( 1 éq.) sont ajoutés à 0°C 0,5 mL de pyridine (4 éq.) et 0,085 mL du chlorure de l'acide (*S*)-2-méthoxy-2-trifluorométhylphénylacétique (4 éq.). Après 2 heures d'agitation à 80°C, le milieu réactionnel est ramené à l'ambiante. 0,5 mL de CCl<sub>4</sub> et 0,1 mL de 3-diméthylaminopropylamine sont ajoutés goutte à goutte. Après 10

minutes d'agitation, le brut réactionnel est lavé par 1 mL d'une solution aqueuse d'HCl 1N, 1 mL d'une solution aqueuse saturée en  $K_2CO_3$  et 1 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est alors séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et concentre sous vide. Le brut réactionnel est analysé par RMN  $^1H$  et  $^{19}F$ , et par CPG sur colonne achirale pour mesurer les excès énantiomériques et diastéréomériques.



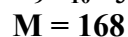
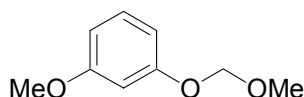
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,23 (d,  $^3J_{HH} = 6,3$  Hz, 3H *syn*,  $CH_3$ ), 1,27 (d,  $^3J_{HH} = 6,7$  Hz, 6H (*R,R*),  $CH_3$ ), 1,28 (d,  $^3J_{HH} = 6,2$  Hz, 6H (*S,S*),  $CH_3$ ), 1,38 (d,  $^3J_{HH} = 6,3$  Hz, 3H *syn*,  $CH_3$ ), 3,50 (s, 3H *syn*,  $OCH_3$ ), 3,55 (s, 3H (*R,R*),  $OCH_3$ ), 3,59 (s, 3H (*S,S*),  $OCH_3$ )

**RMN  $^{19}F$  ( $CDCl_3$ , 282 MHz,  $\delta$  ppm) :** -71.91 (*syn*), -71.72 (*S,S*), -71.64 (*R,R*)

**Chromatographie en phase gazeuse :**

Colonne DB1701  
 Gaz vecteur : hélium  
 Débit : 1,0 mL/min  
 T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C  
 T four : 200°C (10min) et 5°C/min jusqu'à 250°C  
 $t_R$  : 18.26 (*R,R*), 18.72 (*S,S*), 19.71 (*méso*)  
*e.e.* = > 99%  
*e.d.* = > 99%

3-méthoxy-*O*-(méthoxyméthyl)phénol **6**

Dans un ballon d'un litre, on dissout 12,9 g (320 mmoles, 2 éq.) de NaH dans 200 mL d'éther diéthylique et 100 mL de DMF anhydre. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes. On additionne alors goutte à goutte une solution de 20 g de 3-méthoxyphénol (160 mmoles) dans 100 mL d'éther diéthylique et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes.

Une solution de 18 mL de chlorométhylméthyléther (380 mmoles, 2,4 éq.) dans 100 mL d'éther diéthylique est ajoutée goutte à goutte sur le mélange réactionnel. L'agitation est maintenue pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur 300 mL d'eau froide. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2\*100 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées avec 200 mL d'eau et 200 mL de solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orangée obtenue est distillée sous pression réduite (17mbar). Le produit distille à une température de tête de colonne de 110°C. On récupère alors 15,4 g de 3-méthoxy-*O*-(méthoxyméthyl)phénol (77%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,7

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

3,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,57-6,71 (m, 3H, CH), 7,21 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8Hz, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

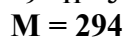
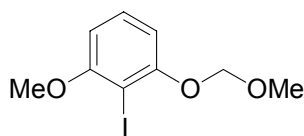
55,2 (CH<sub>3</sub>), 55,9 (CH<sub>3</sub>), 94,4 (CH<sub>2</sub>), 102,6 (CH), 107,4 (CH), 108,4 (CH), 129,9 (CH), 158,5 (C-O), 160,8 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/ filament 70eV) 168 (M<sup>+</sup>, 100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 64,27%, H : 7,19%

Trouvée : C : 64,57%, H : 7,43%

1-iodo-6-méthoxy-2-méthoxyméthoxybenzène 7

Dans un tricol d'un litre, on solubilise 11,8 g (70 mmoles, 1 éq.) de 3-méthoxy-*O*-(méthoxyméthyl)phénol dans 300 mL d'éther diéthylique. 23 mL de TMEDA (150 mmoles, 2,2 éq.) sont alors rajoutés au goutte à goutte sur le mélange réactionnel, puis, la solution est refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ . On coule alors 96 mL de *t*-BuLi, 1,5M dans le pentane, (143 mmoles, 2,1 éq.) goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes. Pendant 2 heures, on canule une solution de 38 g (150 mmoles, 2,2 éq.) de diiode dans 100 mL de THF sur le mélange réactionnel. Celle-ci est alors réchauffée à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 2 heures. La solution est traitée par 500 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2\*200 mL). Les phases organiques sont traitées avec 200 mL de solution aqueuse saturée en  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  et 200 mL de solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous vide. Le produit est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Pentane/Acétate d'éthyle : 97/3) pour aboutir à 18,3 g d'huile orangée (89%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,7$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

3,49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,51 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3\text{Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1\text{Hz}$ , CH), 6,70 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3\text{Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1\text{Hz}$ , CH), 7,22 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3\text{Hz}$ , CH)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

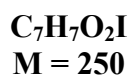
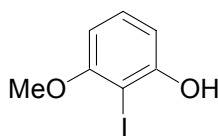
56,5 ( $\text{CH}_3$ ), 56,6 ( $\text{CH}_3$ ), 79,3 (C-I), 95,0 ( $\text{CH}_2$ ), 104,9 (CH), 107,7 (CH), 129,8 (CH), 157,4 (C-O), 159,5 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/ filament 70eV) 294 ( $\text{M}^+$ , 100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 36,76%, H : 3,77%

Trouvée : C : 36,80%, H : 3,74%

**2-iodo-3-méthoxyphénol 8**

Dans un tricol de 500 mL, on solubilise 20,6 g (50 mmoles) de 1-iodo-6-méthoxy-2-méthoxyméthoxybenzène dans 200 mL de méthanol et 200 mL de dioxane. On ajoute ensuite 60 mL d'acide chlorhydrique 4N à la masse réactionnelle. Le mélange est chauffé pendant 5 heures à 50°C et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. La solution est alors refroidie à température ambiante et on additionne 300 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub>. La phase aqueuse est extraite avec 3x250 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 200 mL solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) et on récupère 16,6 g de cristaux blancs (95%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,5

**Point de Fusion :** < 50°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,48 (s, 1H, OH), 6,39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, CH), 6,66 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, CH), 7,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, 1H, CH)

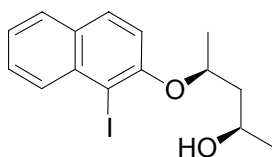
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

56,6 (CH<sub>3</sub>), 78,1 (C-I), 103,0 (CH), 108,0 (CH), 130,2 (CH), 156,2 (C-O), 158,8 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/ filament 70eV) 250 (M<sup>+</sup>, 100%)



**(2R,4S)-4-(1'-iodo-2'-naphtoxy)pentan-2-ol 3**

**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>I**  
**M = 356**

Dans un tricol de 250 mL, sous atmosphère inerte, 16 mL (80 mmoles, 1,2 éq.) de diisopropylazodicarboxylate sont additionnés à 18,1 g (67 mmoles, 1 éq.) de 1-iodo-β-naphtol dans 100 mL de THF anhydre. 7 g (67 mmoles, 1 éq.) de (2R,4R)-pentane-2,4-diol et 21,0 g (80 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine dans 100 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 12 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration sous vide, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 20,2 g d'une huile orange (85%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 80:20, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,3

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,28 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,70 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,10 (dt, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 1H, OH), 4,1-4,2 (m, 1H, CHOH), 4,7-4,8 (m, 1H, CH-O), 7,16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 1H), 7,52 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,9 Hz, 1H), 8,13 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,2 (CH<sub>3</sub>), 23,8 (CH<sub>3</sub>), 45,6 (CH<sub>2</sub>), 66,5 (CHOH), 75,9 (CH-O), 90,4 (C-I), 115,6 (CH), 124,5 (CH), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 130,1 (CH), 131,3 (C), 135,6 (C), 154,4 (C-O)

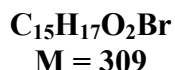
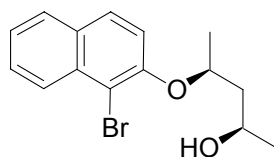
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/Filament 70eV) 356 (M<sup>+</sup>, 10%), 270 (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>OI, 100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 50,58%, H : 4,81%

Trouvée : C : 50,39%, H : 5,01%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 49 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*R*,4*S*)-4-(1'-bromo-2'-naphtoxy)pentan-2-ol 30**

Dans un tricol de 100 mL, on solubilise 4,6 g (21 mmoles, 1 éq.) de 1-bromonaphtol dans 30 mL de THF anhydre, puis on ajoute goutte à goutte 5 mL (25 mmoles, 1,2 éq.) de DIAD. Parallèlement, dans un ballon de 50 mL, 2,2 g (21 mmoles, 1 éq.) de (2*R*,4*R*)-pentan-2,4-diol et 6,5 g (25 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine sont solubilisés dans 30 mL de THF anhydre. Le tricol de 100 mL est placé dans un bain d'eau froide et la solution contenant le diol est additionnée sur celle contenant le 1-bromonaphtol. L'agitation est maintenue pendant 24 heures à température ambiante. Après évaporation du THF, l'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. A chaud, on observe la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. La solution résultante est concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 80:20) pour aboutir 5,2 g de (2*R*,4*S*)-4-(2'-bromo-1'-naphtoxy)pentan-2-ol attendu (85 %).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,4

**Point de Fusion :** 62-65°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,35 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,77 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2,9, 4,9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,08 (dt, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,24 (s, 1H, OH), 4,11 (m, 1H, CHOH), 4,74 (m, 1H, CH-O), 7,23 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,5 Hz, 2H), 8,21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0,6 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,3 (CH<sub>3</sub>), 23,8 (CH<sub>3</sub>), 45,7 (CH<sub>2</sub>), 66,6 (CH-OH), 76,2 (CH-O), 110,9 (C-Br), 116,7 (CH), 124,6 (CH), 126,3 (CH), 127,7 (CH), 128,0 (CH), 128,8 (CH), 130,1 (C), 133,2 (C), 151,7 (C-O).

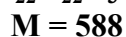
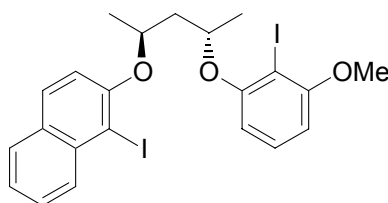
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) <sup>81</sup>Br 328 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 95%), <sup>79</sup>Br 326 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), <sup>81</sup>Br 311 ([M+H]<sup>+</sup>, 16%), <sup>79</sup>Br 309 ([M+H]<sup>+</sup>, 19%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 58,26%, H : 5,54%

Trouvée : C : 58,41%, H : 5,70%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 54 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*S*,4*S*)-2-(2'-iodo-3'-méthoxyphénoxy)-4-(1''-iodo-2''-naphtoxy)pentane 9**

Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère inerte, 3,2 mL (16 mmoles, 1,2 éq.) de diisopropylazodicarboxylate sont additionnés à 3,3 g (13 mmoles, 1 éq.) de 2-iodo-3-méthoxyphénol dans 20 mL de THF. 4,7 g (16 mmoles) de (2*R*,4*S*)-4-(1'-iodo-2'-naphtoxy)pentan-2-ol et 4,2 g (13 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine dans 20 mL de THF sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 10 mn. Après 24 h d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. A chaud, on observe la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration, la solution est alors concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 80/20) pour conduire à 6,3 g d'une huile orange (80%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,8

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,8-5,0 (m, 2H, CH-O), 6,26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, 1H), 6,31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,4 Hz, 1H), 7,46-7,65 (m, 3H), 8,08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,8 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

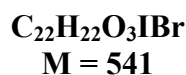
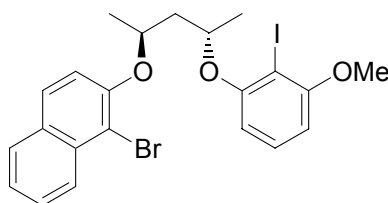
20,4 (CH<sub>3</sub>), 20,8 (CH<sub>3</sub>), 45,0 (CH<sub>2</sub>), 56,4 (OCH<sub>3</sub>), 72,7 (OCH), 73,9 (OCH), 79,5 (C-I), 90,1 (C-I), 103,6 (CH), 106,8 (CH), 116,0 (CH), 124,2 (CH), 127,7 (CH), 128,0 (CH), 129,5 (CH), 129,9 (C), 130,0 (CH), 131,3 (CH), 135,5 (C), 155,5 (C-O), 158,0 (C-O), 159,3 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) 588 (M<sup>+</sup>, 43%), 270 (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>OI, 77%), 41 (100%)

**Masse exacte :** Calculée : 587,9658 ; Trouvée : 587,9651

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 150 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*S*,4*S*)-2-(2'-iodo-3'-méthoxyphénoxy)-4-(1''-bromo-2''-naphtoxy)pentane 9'**

Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère inerte, 9,74 mL (49,1 mmoles, 1,1 éq.) de diisopropylazodicarboxylate sont additionnés à 11,165 g (44,65 mmoles, 1 éq.) de 2-iodo-3-méthoxyphénol dans 200 mL de THF anhydre. 14,425 g (44,65 mmoles) de (2*R*,4*S*)-4-(1'-bromo-2'-naphtoxy)pentan-2-ol et 12,89 g (49,1 mmoles, 1,1 éq.) de triphénylphosphine dans 200 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 48 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. A chaud, on observe la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. La solution résultante est concentrée sous vide et purifiée par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 80:20) pour conduire à 20,5 g d'une huile orange (85%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,75

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,10-2,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,8-5,1 (m, 2H, CH-O), 6,26 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,0 Hz, 1H), 6,31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H)

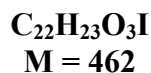
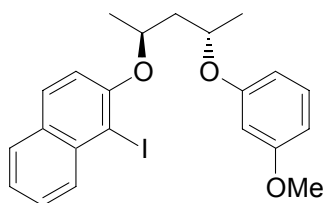
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,5 (CH<sub>3</sub>), 21,0 (CH<sub>3</sub>), 45,2 (CH<sub>2</sub>), 56,6 (O-CH<sub>3</sub>), 72,7 (O-CH), 74,2 (O-CH), 79,6 (C-I), 103,7 (CH), 106,8 (CH), 110,8 (C-Br), 117,4 (CH), 124,4 (CH), 126,4 (CH), 127,5 (CH), 128,0 (CH), 128,9 (CH), 129,7 (CH), 130,1 (C), 133,2 (C), 152,7 (C-O), 158,1 (C-O), 159,4 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) <sup>81</sup>Br 542 (M<sup>+</sup>, 75%), <sup>79</sup>Br 540 (M<sup>+</sup>, 70%), 69 (100%)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = -125 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*R*,4*R*)-2-(3'-méthoxyphénoxy)-4-(1''-iodo-2''-naphtoxy)pentane 4**

Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère inerte, 1,89 mL (12 mmoles, 1,2 éq.) de diéthylazodicarboxylate sont additionnés à 1,24 g (10 mmoles, 1 éq.) de 3-méthoxyphénol dans 75 mL de THF anhydre. 3,56 g (16 mmoles) de (2*S*,4*R*)-4-(1'-iodo-2'-naphtoxy)pentan-2-ol et 3,15 g (12 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine dans 75 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 45 minutes. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. A chaud, on observe la précipitation du produit de réduction du DEAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. La solution est concentrée sous vide et purifiée par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 3,6 g d'une huile orange (57%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 80:20, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,8

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,37 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,00-2,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,75-4,95 (m, 2H, CH-O), 6,35-6,55 (m, 3H, CH), 7,03 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H)

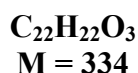
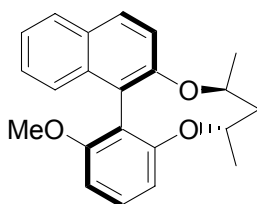
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,3 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>), 43,5 (CH<sub>2</sub>), 55,1 (O-CH<sub>3</sub>), 70,9 (O-CH), 74,0 (O-CH), 90,4 (C-I), 102,3 (CH), 106,2 (CH), 108,5 (CH), 116,1 (CH), 124,4 (CH), 127,9 (CH), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 129,8 (C), 130,1 (C), 131,4 (CH), 135,7 (C), 155,6 (C-O), 159,3 (C-O), 160,8 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 480 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 12%), 463 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 85 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>).

**(R)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]-1,1'-biphényle 5**

Dans un tricol de 500 mL, sous atmosphère inerte, 7,4 g (13 mmoles, 1 éq.) de composé diiodé sont solubilisés dans 150 mL de THF anhydre. La température est abaissée à  $-78^\circ\text{C}$  et 15,5 mL (39 mmoles, 3 éq.) de *n*-BuLi à 2.5M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte sans que la température ne dépasse  $-65^\circ\text{C}$ . Le milieu réactionnel est agité à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 1 heure et 1,7 g (19 mmoles, 1,5 éq.) de cyanure de cuivre sont ajoutés. L'agitation est maintenue pendant 2 heures. Un courant d'oxygène bulle dans le milieu à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante puis traité par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3\*50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 2,2 g d'un solide jaune pale (50%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,5$

**Point de Fusion :**  $160^\circ\text{C}$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,29 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6,5\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,42 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6,5\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,77 (ddd,  $^2J_{\text{AB}} = 15,2\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4,5\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,97 (ddd,  $^2J_{\text{AB}} = 15,2\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5,3\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3,4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,6 (m, 2H,  $\text{CH-O}$ ), 6,78 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,3\text{ Hz}$ , 1H), 6,87 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,2\text{ Hz}$ , 1H), 7,35 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,85 (m, 2H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

22,1 ( $\text{CH}_3$ ), 22,7 ( $\text{CH}_3$ ), 41,7 ( $\text{CH}_2$ ), 55,6 ( $\text{O-CH}_3$ ), 75,1 ( $\text{O-CH}$ ), 75,1 ( $\text{O-CH}$ ), 105,5 ( $\text{CH}$ ), 111,1 ( $\text{CH}$ ), 117,7 (C), 118,7 ( $\text{CH}$ ), 122,2 (C), 123,8 ( $\text{CH}$ ), 125,7 ( $\text{CH}$ ), 126,5 ( $\text{CH}$ ), 127,9 ( $\text{CH}$ ), 129,0 ( $\text{CH}$ ), 129,2 ( $\text{CH}$ ), 130,2 (C), 133,1 (C), 154,3 (C-O), 158,2 (C-O), 158,9 (C-O)

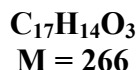
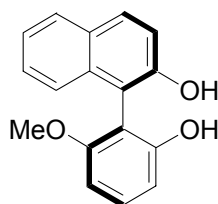
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) 334 ( $\text{M}^+$ , 40%), 82 (100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 79,02%, H : 6,63%

Trouvée : C : 79,06%, H : 6,65%

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = -250$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

**(S)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol 10**

Dans un ballon de 50 mL, sous atmosphère inerte, 8,5 mL (8 mmoles, 2 équ.) de tribromure de bore (1M dans dichlorométhane) sont additionnés à -78°C sur 1,4 g (4 mmoles, 1 équ.) de (R)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]biphényle solubilisés dans 50 mL de dichlorométhane. L'agitation est poursuivie 3 heures et la température est remontée à -50°C. Le milieu réactionnel est traité par 40 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3\*50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Le résidu est urifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 70:30) pour conduire à 830 mg d'un solide blanc (78%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,5

**Point de Fusion :** 142-145°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,77 (s, 1H, OH), 5,26 (s, 1H, OH); 6,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4Hz, 1H), 6,79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4Hz, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,8-7,9 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

55,7 (OCH<sub>3</sub>), 103,3 (CH), 107,3 (C), 108,7 (CH), 109,8 (C), 117,6 (CH), 123,6 (CH), 123,8 (CH), 127,0 (CH), 128,2 (CH), 129,1 (C), 130,8 (CH), 130,9 (CH), 132,8 (C), 152,2 (C-O), 155,2 (C-O), 158,5 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) 266 (M<sup>+</sup>, 73%), 43 (100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 76,68%, H : 5,30%

Trouvée : C : 76,48%, H : 5,50%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 54 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

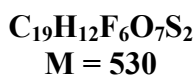
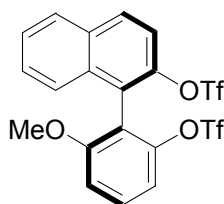
**Dosage H.P.L.C. :** *Colonne* : Chiralpak AS-H

*Eluant* : hexane/*i*-PrOH 95:5

*Débit* : 1,0 mL/min

*Temps de rétention* : t<sub>R</sub> (S) = 32,5 et t<sub>R</sub> (R) = 39,0 mn

*e.e.* > 99%

**(R)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-bis(trifluorométhanesulfonyloxy)-1,1'-biphényle 11**

Dans un ballon de 50 mL, sous atmosphère inerte, 265  $\mu\text{L}$  (3,27 mmoles, 3  $\text{eq.}$ ) de pyridine sont ajoutés à 725 mg (2,72 mmoles, 1  $\text{eq.}$ ) de (*S*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol dans 10 mL de dichlorométhane. 1,375 mL (3,27 mmoles, 3  $\text{eq.}$ ) d'anhydride triflique sont additionnés à 0°C. L'agitation est maintenue 30 minutes à 0°C. Le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 16 heures. La solution est concentrée et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 1,185 g d'un solide blanc (82%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,5$

**Point de Fusion :** 125°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,12 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 1H), 7,16 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 1H), 7,5 (m, 5H), 7,95 (d,  $J = 6,8\text{Hz}$ , 1H), 8,03 (d,  $J = 9,1\text{Hz}$ , 1H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

56,0 ( $\text{OCH}_3$ ), 110,7 (CH), 113,3 (CH), 115,2 (C), 115,9 (CH), 118,8 (CH), 122,1 (C), 126,1 (CH), 126,9 (CH), 127,5 (CH), 128,1 (CH), 131,3 (CH), 131,3 (CH), 132,1 (C), 132,6 (C), 145,2 (C), 148,1 (C), 159,0 (C)

**Spectrométrie de Masse :**

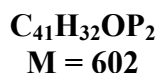
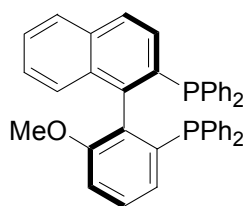
$M/Z$  : (EI/filament 70eV) 530 ( $\text{M}^+$ , 53%), 248 (100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 76,68%, H : 5,30%

Trouvée : C : 76,48%, H : 5,50%

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha_D] = -34$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )



**(R)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle 12**

Sous atmosphère inerte, 236 mg (0,45 mmole, 20% mol) de  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$  sont mis en solution dans 5 mL de DMF anhydre, puis 230  $\mu\text{L}$  (1,34 mmoles, 0,6 éq.) de diphénylphosphine dégazés sont additionnés. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 30 minutes. Une solution de 1,185 g (2,24 mmoles, 1 éq.) de bistriflate et de 1 g (8,94 mmoles, 4 éq.) de DABCO (anhydre et recristallisé) dans 10 mL de DMF anhydre sont additionnés en une seule fois sur le catalyseur préformé. Après 1 heure d'agitation à 100°C, trois ajouts successifs de 230  $\mu\text{L}$  de diphénylphosphine dégazée sont effectués après 1, 3 et 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite agité 72 heures à 100°C. Après avoir refroidi le milieu, le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice sous argon (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90/10) pour conduire à 40 mg de diphosphine (3%) et 900 mg des deux monoxydes de phosphine (65%).

**Monooxydes de diphosphine 13 et 13' :**

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,25$

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 29,6 (s, P=O), 28,5 (s, P=O), -13,6 (s, P), -14,8 (s, P)

**Diphosphine :**

Dans un tricol de 50 mL et sous atmosphère inerte, 870 mg (1,4 mmoles, 1 éq.) du mélange des deux monoxydes de diphosphine sont mis en solution dans 10 mL de xylène anhydre et dégazé. 4,025 mL (16,9 mmoles, 12 éq.) de  $(n\text{-Bu})_3\text{N}$  puis 1,415 mL (14 mmoles, 10 éq.) de trichlorosilane sont additionnés goutte à goutte et le mélange réactionnel est chauffé à 140°C pendant 16 heures. Après avoir refroidi le milieu, la solution est concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice sous argon (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95/5) pour conduire à 825 mg de diphosphine (98%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,8$

**Point de Fusion :** 145°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

3,1 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,84 (d,  $J = 7,8\text{Hz}$ , 1H), 6,9-7,4 (m, 26H), 7,77 (d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 2H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

54,7 ( $\text{OCH}_3$ ), 109,6, 124,5-142,8 (m, 38C), 158,0 (C, d,  $^5J_{\text{CP}} = 9,9\text{ Hz}$ )

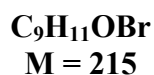
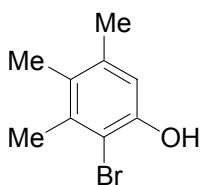
**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** -12,9 (d,  $J_{\text{p-p}} = 16\text{ Hz}$ ), -14,8 (d,  $J_{\text{p-p}} = 16\text{ Hz}$ )

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 603 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%)

**Masse exacte :** Calculée : 603,2007 ; Trouvée : 603,2001

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_D = + 78$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**3,4,5-triméthylphénol 29**

Dans un ballon de 100 mL, 9 g (66 mmoles, 1 éq.) de 3,4,5-triméthylphénol sont dissous dans 70 mL de DMF anhydre. 11,8 g (66 mmoles, 1 éq.) de *N*-bromosuccinimide sont additionnés doucement par petites portions à 0°C. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, 30 mL d'eau sont additionnés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3\*50 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec 25 mL d'une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 70:30) pour conduire à 13,5 g d'un solide blanc (95 %).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,5

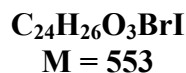
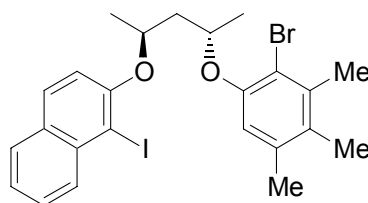
**Point de Fusion :** 40-42°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,57 (s, 1H, OH), 6,78 (s, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

16,1 (CH<sub>3</sub>), 20,3 (CH<sub>3</sub>), 20,7 (CH<sub>3</sub>), 111,1 (C-Br), 114,5 (CH), 128,1 (C-CH<sub>3</sub>), 135,8 (C-CH<sub>3</sub>), 136,8 (C-CH<sub>3</sub>), 149,6 (C-OH)

**(2*S*,4*S*)-2-(1'-iodo-2'-naphtoxy)-4-(2''-bromo-3'',4'',5''-triméthylphénoxy)pentane 31**

Dans un ballon de 500 mL, sous atmosphère inerte, 9 mL (56 mmoles, 1,2 équ.) de diisopropylazodicarboxylate sont additionnés à 10,1 g (47 mmoles, 1 équ.) de 2-bromo-3,4,5-triméthylphénol dans 200 mL de THF anhydre. 16,7 g (47 mmoles, 1 équ.) de (2*R*,4*S*)-4-(1'-iodo-2'-naphtoxy)pentan-2-ol et 14,7 g (56 mmoles, 1,2 équ.) de triphénylphosphine dans 200 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte sur le milieu réactionnel pendant 40 minutes à 5°C. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 23,3 g d'une huile orange (90%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,8

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,9 (m, 2H, CH-O), 6,34 (s, 1H), 6,98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, 1H), 7,3-7,7 (m, 4H), 8,11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

15,7 (CH<sub>3</sub>), 20,2 (CH<sub>3</sub>), 20,5 (CH<sub>3</sub>), 20,7 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>), 45,2 (CH<sub>2</sub>), 73,3 (OCH), 73,7 (OCH), 89,4, 114,4, 114,7, 115,3, 124,0, 127,6, 127,9, 128,4, 129,6, 129,8, 131,1, 135,4, 135,7, 136,4, 152,0 (C-O), 155,4 (C-O)

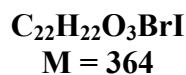
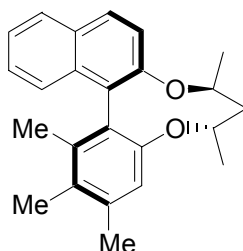
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) <sup>81</sup>Br 554 (M<sup>+</sup>, 15%), 270 (55%), 83 (70%), 69 (80%), 41 (100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 52,10%, H : 4,74%

Trouvée : C : 52,26%, H : 4,66%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 107 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(R)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]-1,1'-biphényle 32**

Dans un tricol de 500 mL, sous atmosphère inerte, 19,5 g (35 mmoles, 1 éq.) de (2S,4S)-2-(2'-iodo-1'-naphtoxy)-4-(2''-bromo-3'',4'',5''-triméthyl-1''-phénoxy)pentane sont solubilisés dans 200 mL de THF anhydre. La température est abaissée à -78°C. 70 mL (105 mmoles, 3 éq.) de *s*-BuLi à 1,5M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte sans que la température ne dépasse -65°C. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 heure. 4,5 g (52,5 mmoles, 1,5 éq.) de cyanure de cuivre sont ajoutés. L'agitation est maintenue 2 heures à -78°C. Un courant d'oxygène bulle dans le milieu à -78°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante puis traité par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3\*50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 8,5 g d'une mousse beige (70%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,5

**Point de Fusion :** 50-55°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,6-2,1 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,6 (m, 2H, CH-O), 6,93 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,85 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

15,6 (CH<sub>3</sub>), 18,2 (CH<sub>3</sub>), 21,0 (CH<sub>3</sub>), 22,1 (CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>3</sub>), 41,5 (CH<sub>2</sub>), 74,7 (CH-O), 75,3 (CH-O), 117,4 (CH), 119,0 (CH), 123,8 (CH), 125,5 (C), 125,8 (CH), 126,1 (CH), 128,0 (CH), 128,7 (CH), 129,4 (C), 130,1 (C), 133,2 (C), 136,3 (C), 136,5 (C), 154,4 (C-O), 154,9 (C-O)

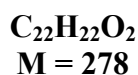
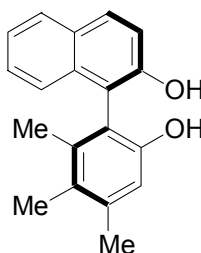
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 364 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 83,20%, H : 7,56%

Trouvée : C : 82,81%, H : 7,57%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 120 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(R)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol 33**

Dans un ballon de 100 mL, sous atmosphère inerte, 12 mL (12 mmoles, 3 éq.) de tribromure de bore (1M dans dichlorométhane) sont additionnés, à 0°C, sur 1,4 g (4 mmoles) de (R)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2*S*,4*S*)-pentanedioxy]biphényle solubilisés dans 40 mL de dichlorométhane distillé et dégazé. L'agitation est poursuivie 3 heures à 0°C. Le milieu réactionnel est traité par 20 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3\*20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 1,04 g d'un solide blanc (93%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,45

**Point de Fusion :** 182-186°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,47 (s, 1H, OH), 5,15 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,8-7,9 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

15,3 (CH<sub>3</sub>), 16,9 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>), 113,3 (C), 114,7 (CH), 115,5 (C), 117,3 (CH), 123,7 (CH), 123,9 (CH), 127,2 (CH), 128,0 (C), 128,3 (CH), 129,3 (C), 130,7 (CH), 133,2 (C), 137,6 (C), 139,1 (C), 151,7 (C-O), 151,9 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 286 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 279 ([M+H]<sup>+</sup>, 87%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 81,99%, H : 6,52%

Trouvée : C : 81,09%, H : 6,64%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 24 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

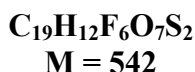
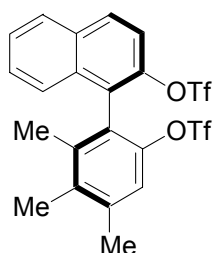
**Dosage H.P.L.C. :** Colonne : Chiralcel OD-H

Eluant : hexane/*i*-PrOH 99:1

Débit : 1,0 mL/min

Temps de rétention : t<sub>R</sub> (S) = 35,1 et t<sub>R</sub> (R) = 42,9 mn

*e.e.* > 99%

**(R)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-bis(trifluorométhanesulfonyloxy)-1,1'-biphényle 34**

Dans un ballon de 50 mL, sous atmosphère inerte, 730  $\mu\text{L}$  (9 mmoles, 3  $\text{eq.}$ ) de pyridine sont ajoutés à 835 mg (3 mmoles, 1  $\text{eq.}$ ) de (R)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol dans 40 mL de dichlorométhane. 1,515 mL (9 mmoles, 3  $\text{eq.}$ ) d'anhydride triflique sont additionnés à 0°C. L'agitation est maintenue 30 minutes à 0°C. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 15 heures. La solution est concentrée et le résidu est purifié par chromatographie sur alumine neutre (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 1,575 g d'un solide blanc (97%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,7$ .

**Point de Fusion :** 135°C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,19 (s, 1H), 7,4-7,6 (4H), 7,97 (dd,  $J=8$  Hz,  $J=1$ Hz, 1H), 8,04 (d,  $J=9,3$  Hz, 1H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

15,8 ( $\text{CH}_3$ ), 18,1 ( $\text{CH}_3$ ), 20,9 ( $\text{CH}_3$ ), 119,0 (CH), 119,6 (CH), 123,4 (C), 125,7 (C), 126,3 (CH), 127,0 (CH), 127,8 (CH), 128,3 (CH), 131,2 (CH), 132,3 (C), 132,7 (C), 136,2 (C), 139,2 (C), 139,4 (C), 144,8 (C-O), 145,1 (C-O)

**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz,  $\delta$  ppm) :** -75,2 (s, 1F), -79,3 (s, 1F)

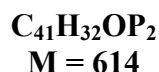
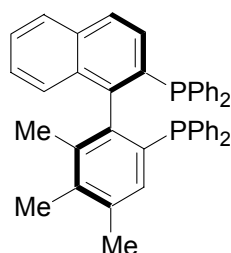
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) 542 ( $\text{M}^+$ , 20%), 276 (40%), 260 (70%), 69 (100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 46,50%, H : 2,97%

Trouvée : C : 45,97%, H : 3,28%

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_D = -25$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

**(R)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle 35**

Sous atmosphère inerte, 125 mg (0,24 mmole, 20% mol) de  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$  sont mis en solution dans 2 mL de DMF anhydre, puis 130  $\mu\text{L}$  (0,71 mmole, 0,6 équ.) de diphénylphosphine dégazés sont additionnés. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 30 minutes. Une solution de 630 mg (1,18 mmoles, 1 équ.) de bistriflate et de 531 mg (4,72 mmoles, 4 équ.) de DABCO (anhydre et recristallisé) dans 4 mL de DMF anhydre sont additionnés en une seule fois sur le catalyseur préformé. Après 1 heures d'agitation à 100°C, trois ajouts successifs de 130  $\mu\text{L}$  de diphénylphosphine dégazée sont effectués après 1, 3 et 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite agité 72 heures à 100°C. Après avoir refroidi le milieu, le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice sous argon (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 20 mg de diphosphine (2%) et 685 mg des deux monoxydes de diphosphine (73%).

**Monoxydes de diphosphine 36 et 36' :**

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,35$

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz,  $\delta$  ppm) :** 27,8 (s, P=O), 26,8 (s, P=O), -15,1 (s, P), -15,5 (s, P)

**Diphosphine :**

Dans un tricol de 50 mL et sous atmosphère inerte, 645 mg (1,02 mmoles, 1 équ.) du mélange des deux monoxydes de diphosphine sont mis en solution dans 7 mL de xylène anhydre et dégazé. 2,910 mL (12,2 mmoles, 12 équ.) de  $(n\text{-Bu})_3\text{N}$  puis 1,03 mL (10,2 mmoles, 10 équ.) de trichlorosilane sont additionnés goutte à goutte et le mélange réactionnel est chauffé à 140°C pendant 16 heures. Après avoir refroidi le milieu, la solution est concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice sous argon (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 98/2) pour conduire à 610 mg de diphosphine (97%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 95:5,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,85$

**Point de Fusion :** 85-88°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,89-7,32 (m, 22H), 7,74 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H)



**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

17,6 ( $\text{CH}_3$ ), 21,2 ( $\text{CH}_3$ ), 27,0 ( $\text{CH}_3$ ), 125,6-138,8 (m, 27C), 143,0 (dd,  $J=28,8\text{Hz}$ ,  $J=10,5\text{Hz}$ , C), 147,0 (dd,  $J=30,7\text{ Hz}$ ,  $J=9,7\text{ Hz}$ , C)

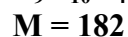
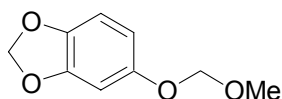
**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** -13,8 (d,  $J_{\text{PP}} = 19,6\text{ Hz}$ ), -14,0 (d,  $J_{\text{PP}} = 19,6\text{ Hz}$ ).

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/ $\text{NH}_3$ ) 615 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%)

**Masse exacte :** Calculée : 615,2371 ; Trouvée : 615,2363

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = +43$  (c = 1;  $\text{CHCl}_3$ )

***O*-(méthoxyméthyl)-3,4-méthylènedioxyphénol 17**

Dans un ballon d'un litre, on dissout 8,8 g (220 mmoles, 2,2 éq.) de NaH dans 300 mL d'éther diéthylique et 100 mL de DMF anhydre, et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes. On additionne alors goutte à goutte une solution de 13,8 g de 3,4-méthylènedioxyphénol (100 mmoles, 1 éq.) dans 100 mL d'éther diéthylique, et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes.

Une solution de 18,2 mL de chlorométhylméthyléther (240 mmoles, 2.4 éq.) dans 50 mL d'éther diéthylique est ajoutée au goutte à goutte sur le mélange réactionnel, puis, l'agitation est maintenue pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur 200 mL d'eau froide. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3\*50 mL). Les phases organiques sont ensuite lavées avec 100 mL d'eau et 100 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. L'huile orangée obtenue est distillée sous pression réduite (9 mbar). Le produit distille à une température de tête de colonne de 130°C pour conduire à 17 g de *O*-(méthoxyméthyl)-3,4-méthylènedioxyphénol (94%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,6

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

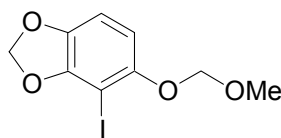
3,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,08 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 5,91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, 1H, CH), 6,62 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, 1H, CH), 6,70 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

55,3 (CH<sub>3</sub>), 94,9 (CH<sub>2</sub>), 99,1 (C-H), 100,6 (CH<sub>2</sub>), 107,5 (CH), 107,9 (CH), 142,0 (C-O), 147,6 (C-O), 152,0 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 200 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 10%), 183 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%)

**1-iodo-6-méthoxyméthoxy-2,3-méthylènedioxybenzène 18****C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>I****M = 308**

Dans un tricol d'un litre, on solubilise 16 g (88 mmoles, 1 éq.) de *O*-(méthoxyméthyl)-3,4-méthylènedioxyphénol dans 400 mL d'éther diéthylique. 28,7 mL de TMEDA (190 mmoles, 2,15 éq.) sont alors rajoutés goutte à goutte sur le mélange réactionnel, puis la solution est refroidie à -78°C. On coule alors 95 mL de *t*-BuLi, 1,5M dans le pentane (180 mmoles, 2,1 éq.) goutte à goutte, et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes. Pendant 2 heures, on canule une solution de 48,25 g (190 mmoles, 2,15 éq.) de diiode dans 75 mL de THF anhydre sur le mélange réactionnel. Celle-ci est alors réchauffée à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 2 heures. La réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse. La solution est traitée par 500 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2\*200 mL). Les phases organiques sont traitées avec 250 mL de solution aqueuse saturée en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et 250 mL de solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous vide. Le produit est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Ether de Pétrole/Ether 90:10) pour aboutir à 24,9 g d'une huile orangée (92%).

**Chromatographie sur couche mince :** Ether de Pétrole/Ether : 70/30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,75

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

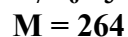
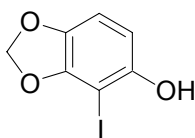
3,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H, CH), 6,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

56,3 (CH<sub>3</sub>), 66,8 (C-I), 96,0 (CH<sub>2</sub>), 100,8 (CH<sub>2</sub>), 107,4 (CH), 107,6 (CH), 141,5 (C-O), 150,2 (C-O), 151,3 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 480 ([M+NH<sub>3</sub>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 12%), 326 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 309 ([M+H]<sup>+</sup>, 20%)

**2-iodo-3,4-méthylènedioxyphénol 19**

Dans un tricol de 500 mL, on solubilise 24,5 g (80 mmoles, 1 éq.) de 1-iodo-6-méthoxyméthoxy-2,3-méthylènedioxybenzène dans 200 mL de méthanol et 200 mL de dioxane. On ajoute ensuite 70 mL d'acide chlorhydrique 4N à la masse réactionnelle. Le mélange est chauffé pendant 5 heures à 50°C. La solution est alors refroidie à température ambiante et on additionne 300 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub>. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3\*250 mL). La phase organique est lavée avec 200 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 80:20) et on récupère 20,5 g de cristaux blancs (97%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,5

**Point de Fusion :** 112-115°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

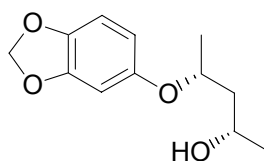
4,95 (bs, 1H, OH), 6,01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH), 6,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

19,8 (CH<sub>3</sub>), 23,8 (CH<sub>3</sub>), 45,6 (CH<sub>2</sub>), 66,9 (CH), 67,7 (C-I), 76,3 (CH) 100,9 (CH<sub>2</sub>), 106,6 (CH), 107,5 (CH), 141,1 (C-O), 150,5 (C-O), 151,2 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/ filament 70eV) 264 (M<sup>+</sup>, 100%)

**(2*S*,4*R*)-4-(3',4'-méthylènedioxyphénoxy)pentan-2-ol 14****C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>****M = 224**

Dans un bicol de 50 mL, sous atmosphère inerte, 435  $\mu$ L (2,2 mmoles, 1,1  $\text{eq.}$ ) de diisopropylazodicarboxylate sont additionnés à 276 mg (2 mmoles, 1  $\text{eq.}$ ) de 3,4-méthylènedioxyphénol dans 5 mL de THF anhydre. 208 mg (2 mmoles, 1  $\text{eq.}$ ) de (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol et 577 g (2,2 mmoles, 1,1  $\text{eq.}$ ) de triphénylphosphine dans 5 mL de THF anhydre sont additionnés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 11,5 g d'une huile orange (82%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,4

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,62 (ddd, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 14,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,90 (dt, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 14,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,49 (bs, 1H, OH), 4,04 (m, 1H, CHOH), 4,42 (m, 1H, CHOH), 5,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 2,5 Hz, 1H, CH), 6,36 (d, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 2,5 Hz, 1H, CH), 6,40 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH)

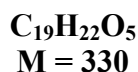
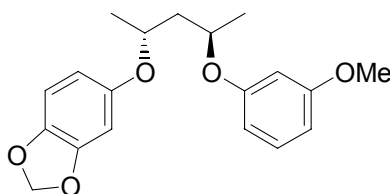
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

19,9 (CH<sub>3</sub>), 23,7 (CH<sub>3</sub>), 45,5 (CH<sub>2</sub>), 67,0 (CH), 75,6 (CH), 100,1 (CH), 101,2 (CH<sub>2</sub>), 108,0 (CH), 108,8 (CH), 142,2 (C-O), 148,2 (C-O), 152,4 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 242 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 25%), 225 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%)

**Pouvoir rotatoire :** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 34 (c = 1,3; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*R*,4*R*)-2-(3'-méthoxyphénoxy)-4-(3'',4''-méthylènedioxyphénoxy)pentane 15**

Dans un tricol de 500 mL, sous atmosphère inerte, 1,75 mL (11 mmoles, 1,1 éq.) de diéthylazodicarboxylate sont additionnés à 1,24 g (10 mmoles) de 3-méthoxyphénol dans 25 mL de THF anhydre. 2,24 g (10 mmoles, 1 éq.) de (2*S*,4*R*)-4-(3',4'-méthylènedioxyphénoxy)pentan-2-ol et 2,89 g (11 mmoles, 1,1 éq.) de triphénylphosphine dans 25 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 48 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DEAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 2,56 g d'une huile orange (78%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,65

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,47 (h, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,2 Hz, 1H, CHOH), 4,65 (h, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,2 Hz, 1H, CHOH), 5,86 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5,87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,27 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 2,5 Hz, 1H, CH), 6,40-6,50 (m, 5H, CH), 6,62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH)

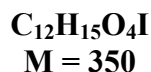
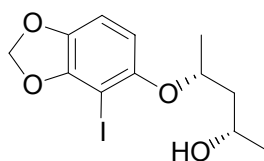
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,1 (CH<sub>3</sub>), 20,2 (CH<sub>3</sub>), 44,9 (CH<sub>2</sub>), 55,1 (CH<sub>3</sub>), 70,9 (CH), 72,4 (CH), 100,0 (CH), 101,0 (CH), 102,5 (CH), 106,5 (CH), 107,9 (CH), 108,4 (CH), 108,6 (CH), 129,8 (CH), 141,8 (C-O), 148,1 (C-O), 153,4 (C-O), 159,4 (C-O), 160,8 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 348 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 6%), 331 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 66 (c = 1,4; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*S*,4*R*)-4-(2'-iodo-3',4'-méthylènedioxyphénoxy)pentan-2-ol 20**

Dans un tricol de 500 mL, sous atmosphère inerte, 7,9 mL (50 mmoles, 1,25 éq.) de diéthylazodicarboxylate sont additionnés à 10,6 g (40 mmoles) de 2-iodo-3,4-méthylènedioxyphénol dans 150 mL de THF anhydre. 4,17 g (40 mmoles, 1 éq.) de (2*S*,4*S*)-pentane-2,4-diol et 13,1 g (50 mmoles, 1,2éq.) de triphénylphosphine dans 150 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DEAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 11,5 g d'une huile orange (82%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,3

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,78 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2,9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,02 (dt, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,65 (s, 1H, OH), 4,05-4,2 (m, 1H, CHOH), 4,5-4,65 (m, 1H, CH-O), 6,01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

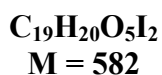
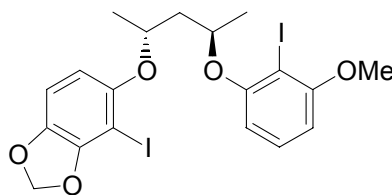
20,1 (CH<sub>3</sub>), 20,2 (CH<sub>3</sub>), 44,9 (CH<sub>2</sub>), 55,1 (O-CH<sub>3</sub>), 70,9 (O-CH), 72,4 (O-CH), 100,0 (CH), 101,0 (CH<sub>2</sub>), 102,5 (CH), 106,5 (CH), 108,0 (CH), 108,4 (CH), 108,6 (CH), 129,8 (CH), 141,8 (C-O), 148,1 (C-O), 153,4 (C-O), 159,4 (C-O), 160,8 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 368 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 351 ([M+H]<sup>+</sup>, 25%)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 50 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*R*,4*R*)-2-(2'-iodo-3'-méthoxyphénoxy)-  
4-(2''-iodo-3'',4''-méthylènedioxyphénoxy)pentane 21**



Dans un tricol de 500 mL, sous atmosphère inerte, 3,15 mL (20 mmoles, 1,25 éq.) de diéthylazodicarboxylate sont additionnés à 4,17 g (16,7 mmoles) de 2-iodo-3-méthoxyphénol dans 100 mL de THF anhydre. 5,84 g (40 mmoles, 1 éq.) de (2*S*,4*R*)-4-(2'-iodo-3',4'-méthylènedioxyphénoxy)pentan-2-ol 1 et 5,25 g (20 mmoles, 1,25 éq.) de triphénylphosphine dans 100 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DEAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 7,2 g d'une huile orange (76%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,6

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

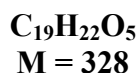
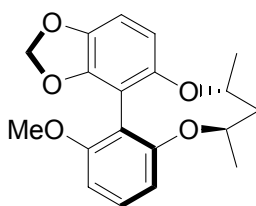
1,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,0-2,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,6-4,8 (m, 2H, CH-O), 5,94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,6 Hz, 1H), 6,39 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H), 7,1 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,6 (CH<sub>3</sub>), 25,9 (CH<sub>3</sub>), 44,0 (CH<sub>2</sub>), 55,5 (O-CH<sub>3</sub>), 71,8 (O-CH), 72,9 (O-CH), 76,2 (C-I), 78,8 (C-I), 99,7 (CH), 102,7 (CH), 105,7 (CH), 106,0 (CH), 106,6 (CH), 128,6 (CH), 139,5 (C-O), 149,0 (C-O), 151,2 (C-O), 157,2 (C-O), 158,5 (C-O)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 115 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)



**(S)-6-méthoxy-5',6'-méthylènedioxy-2,2'-cyclo[(2R,4R)-pentanedioxy]-1,1'-biphényle 16**

Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère inerte, 1,13 g (2 mmoles, 1 éq.) du composé diiodé sont solubilisés dans 25 mL de THF anhydre. La température est abaissée à  $-78^{\circ}\text{C}$ . 2,4 mL (6 mmoles, 3 éq.) de *n*-BuLi à 2.5M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte sans que la température ne dépasse  $-65^{\circ}\text{C}$ . Le milieu réactionnel est agité à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure. 270 mg (3 mmoles, 1,5 éq.) de cyanure de cuivre sont ajoutés. L'agitation est maintenue pendant 2 heures. Un courant d'oxygène bulle dans le milieu à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante puis traité par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3\*50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 315 mg d'un solide jaune pâle (48%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,45$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,38 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,40 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,8-2,0 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,8 (s, 3H, s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,45-4,7 (m, 2H,  $\text{CH-O}$ ), 5,91 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 1,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 6,0 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 1,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 6,58 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 6,69-6,83 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 8,3$  Hz, 1H)

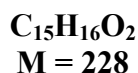
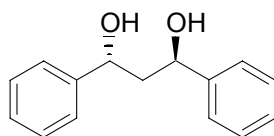
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

22,0 ( $\text{CH}_3$ ), 22,7 ( $\text{CH}_3$ ), 41,3 ( $\text{CH}_2$ ), 55,8 ( $\text{O-CH}_3$ ), 74,7 ( $\text{O-CH}$ ), 75,9 ( $\text{O-CH}$ ), 101,1 ( $\text{CH}$ ), 105,5 ( $\text{CH}$ ), 106,5 ( $\text{CH}$ ), 109,3 ( $\text{CH}$ ), 110,2 ( $\text{CH}$ ), 129,2 ( $\text{CH}$ ), 142,4 ( $\text{C-O}$ ), 146,2 ( $\text{C-O}$ ), 152,8 ( $\text{C-O}$ ), 157,9 ( $\text{C-O}$ ), 158,1 ( $\text{C-O}$ )

**Spectrométrie de Masse :**

$\text{M/Z}$  : ( $\text{DCI/NH}_3$ ) 346 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100%), 329 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 75%)

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = +120$  ( $c = 1,4$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

**(1*R*,3*R*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol 23**

Dans un réacteur de 50 mL, on place 160 mg de (cod)Ru(2-metallyl)<sub>2</sub> (0,5 mmole, 1% éq.) et 350 mg de (*S*)-MeO-BIPHEP (0,6 mmole, 1,2% éq.). Après avoir réalisé 3 cycles vide/argon, on ajoute 10ml d'acétone distillée et on maintient l'agitation pendant 5 minutes. On ajoute alors au goutte à goutte, 6,7 mL de solution de HBr (0,165 M dans le méthanol) (1,1 mmoles, 2‰ éq.) puis, l'agitation est maintenue pendant 30 minutes et l'acétone est évaporée sous pression réduite. On ajoute alors 20 mL de méthanol préalablement dégazé et 11,215 g de 1,3-diphénylpropanedione (50 mmoles, 1 éq.), puis l'agitation est maintenue pendant 5 minutes sous argon. Le réacteur est placé dans un autoclave qui, après trois purges à l'hydrogène, est ajusté à 100 bar et à température ambiante.

Après 4 jours de maintien, le solvant est évaporé et le produit mis à sécher à la pompe. On récupère alors 11 g de solide marron clair. Le solide brun obtenu est alors dosé par HPLC (Chiracel OD-H, hexane/*i*-PrOH 91:9, 1 mL/min, *t<sub>R</sub>* (*S,S*) = 13,4 mn, *t<sub>R</sub>* (*R,R*) = 15,2 mn et *t<sub>R</sub>* (*méso*) = 18,1 mn, *e.e.* = 75%, *e.d.* = 90%). Une recristallisation dans l'acétate d'éthyle permet d'obtenir 8,75 g du diol attendu avec des excès énantiomérique et diastéréomérique supérieurs à 99%.

**Point de Fusion :** 154-156°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm) :**

2,17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,84 (bs, 2H, OH), 5,0 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, 2H, CHOH)

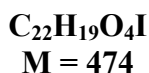
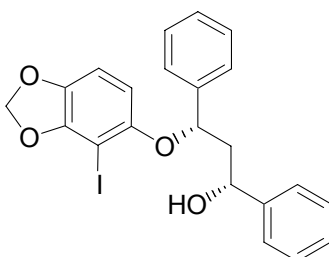
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

46,5 (CH<sub>2</sub>), 71,7 (CHOH), 125,6 (CH), 127,5 (CH), 128,5 (CH), 144,1 (C)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 246 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 228 ([M-H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 38%)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 46 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(1*R*,3*S*)-1,3-diphényl-3-(2'-iodo-3',4'-méthylènedioxyphénoxy)propan-1-ol 24**

Dans un tricol de 500 mL, sous atmosphère inerte, 6,98 mL (35,1 mmoles, 1,2 équ.) de diisopropylazodicarboxylate sont additionnés à 7,73 g (29,3 mmoles, 1 équ.) de 2-iodo-3,4-méthylènedioxyphénol dans 150 mL de THF anhydre. 6,69 g (29,3 mmoles, 1 équ.) de (1*R*,3*R*)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol et 9,22 g (35,1 mmoles, 1,2 équ.) de triphénylphosphine dans 150 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 48 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 5,61 g d'un solide blanc (40%)

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,55

**Point de Fusion :** 62-65°C

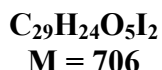
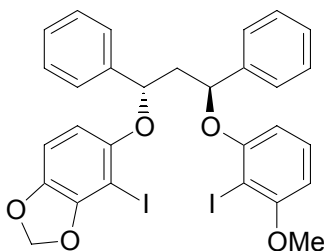
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

2,16 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4,7 Hz, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 14,3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,63 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,8 Hz, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 14,3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,79 (bs, 1H, OH), 4,99 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 4,5 Hz, 1H, CHO), 4,99 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1H, CHOH), 5,92 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, , 1H, CH), 5,95-6,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH), 7,2-7,5 (m, 10H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

47,9 (CH<sub>2</sub>), 66,2 (C-I), 72,5 (O-CH), 80,6 (O-CH), 100,9 (CH<sub>2</sub>), 105,8 (CH), 107,3 (CH), 126,0 (CH), 126,1 (CH), 127,7 (CH), 128,0 (CH), 128,5 (CH), 128,8 (CH), 140,5 (C), 140,8 (C), 143,9 (C-O), 150,4 (C-O), 151,1 (C-O)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 67 (c = 0,5; CHCl<sub>3</sub>)

**(1*S*,3*S*)-1,3-diphényl-1-(2'-iodo-3'-méthoxyphénoxy)-3-(2''-iodo-3'',4''-méthylènedioxyphénoxy)propane 25**

Dans un tricol de 250 mL, sous atmosphère inerte, 1,45 mL (7,3 mmoles, 1,2 équ.) de diisoprylazodicarboxylate sont additionnés à 1,52 g (6,09 mmoles) de 2-iodo-3-méthoxyphénol dans 75 mL de THF anhydre. 2,89 g (6,09 mmoles, 1 équ.) de (2*R*,4*S*)-1,3-diphényl-3-(2'-iodo-3',4'-méthylènedioxyphénoxy)propan-1-ol et 1,92 g (7,3 mmoles, 1,2 équ.) de triphénylphosphine dans 75 mL de THF anhydre sont canulés goutte à goutte à 5°C pendant 30 minutes. Après 48 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 3,1 g d'un solide blanc (72%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,65

**Point de Fusion :** 125-128°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

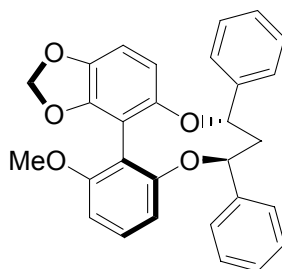
2,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,6-5,8 (m, 2H, CHOH), 5,92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,03 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH), 6,27 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,0 Hz, 1H, CH), 6,36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,0 Hz, 1H, CH), 6,40 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH), 6,99 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H, CH), 7,2-7,5 (m, 10H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

49,3 (CH<sub>2</sub>), 56,5 (CH<sub>3</sub>), 77,2 (C-I), 78,1 (O-CH), 78,6 (O-C-H), 78,8 (C-I), 100,7 (CH<sub>2</sub>), 103,9 (CH), 105,8 (CH), 107,1 (CH), 107,5 (CH), 125,7 (CH), 125,8 (CH), 127,7 (CH), 128,7 (CH), 129,6 (CH), 140,6 (C-O), 141,3 (2C), 150,1 (C-O), 151,7 (C-O), 157,7 (C-O), 159,4 (C-O)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 81 (c = 1,1; CHCl<sub>3</sub>)

**(S)-6-méthoxy-5',6'-méthylènedioxy-2,2'-cyclo  
[(1S,3S)-1,3-diphénylpropanedioxy]-1,1'-biphényle 26**



**C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>**  
**M = 452**

Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère inerte, 1,715 g (2,43 mmoles, 1 éq.) du composé diiodé sont solubilisés dans 75 mL de THF anhydre. La température est abaissée à -78°C et 2,56 mL (7,3 mmoles, 3 éq.) de *n*-BuLi à 2.5M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte sans que la température ne dépasse -65°C. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 heure et 326 mg (3 mmoles, 1,5éq.) de cyanure de cuivre sont ajoutés. L'agitation est maintenue pendant 2 heures. Un courant d'oxygène bulle dans le milieu à -78°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est remonté à température ambiante puis traité par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3\*50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 98:2) pour conduire à 410 g d'un solide jaune pâle (38%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,35

**Point de Fusion :** 190-195°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

2,25-2,5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,19 (2 dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1H, CHOH), 5,39 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3,9 Hz, 1H, CHOH), 5,88 (d, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 1,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5,94 (d, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 1,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,39 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH), 6,63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH), 6,67 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,0-7,3 (m, 12H, CH)

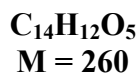
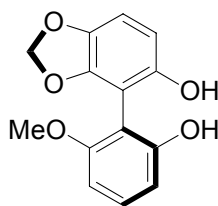
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

44,4 (CH<sub>2</sub>), 56,1 (CH<sub>3</sub>), 79,6 (O-CH), 80,8 (O-CH), 101,2 (CH<sub>2</sub>), 106,0 (CH), 106,7 (CH), 109,6 (CH), 110,4 (CH), 110,8 (C), 114,3 (C), 125,5 (CH), 125,6 (CH), 127,0 (CH), 127,2 (CH), 128,3 (CH), 129,4 (CH), 142,2 (C-O), 142,8 (2C), 146,4 (C-O), 152,5 (C-O), 157,7 (C-O), 158,1 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 470 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 453 ([M+H]<sup>+</sup>, 55%)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 16 (c = 1,2; CHCl<sub>3</sub>)

**(S)-6-méthoxy-5',6'-méthylènedioxy-2,2'-biphénol 22**

Dans un réacteur en téflon de 500 mL, sous atmosphère inerte, 600 mg (1,336 mmoles) du composé couplé sont solubilisés dans 100 mL d'acide acétique. Après avoir réalisé 3 cycles vide/argon, 471 mg de palladium sur charbon (10% en Pd) (442  $\mu$ moles, 0,3  $\text{eq.}$ ) sont ajoutés et l'agitation est maintenue pendant 5 minutes sous argon. Le réacteur est placé dans un autoclave qui, après trois purges à l'hydrogène, est ajusté à 5 bar et à 80°C.

Après 2 jours de maintien, le brut est filtré sur célite et rincé avec du dichlorométhane (2\*50 mL). Les solvants sont évaporés et le produit mis à sécher à la pompe. Le solide obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 80:20) pour conduire à 220 g d'un solide blanc (65%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,2$

**Point de Fusion :** 170-172°C.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

3,82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,15 (bs, 2H, OH), 5,91 (d,  $^1J_{\text{HH}} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5,97 (d,  $^1J_{\text{HH}} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 6,55 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,4$  Hz, 1H, CH), 6,64 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8,3$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 0,9$  Hz, 1H, CH), 6,73 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8,3$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1,0$  Hz, 1H, CH), 6,80 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,4$  Hz, 1H, CH), 7,32 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 8,3$  Hz, 1H, CH)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

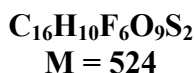
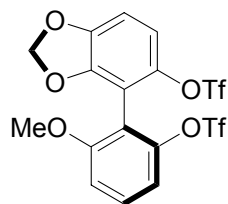
56,1 ( $\text{CH}_3$ ), 101,4 ( $\text{CH}_2$ ), 103,6 (CH), 106,2 (C), 108,3 (CH), 108,6 (CH), 109,6 (CH), 130,9 (CH), 141,3 (C-O), 146,0 (C-O), 149,0 (C-O), 154,8 (C-O), 157,7 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/ $\text{NH}_3$ ) 295 ( $[\text{M}+\text{NH}_3\text{NH}_4]^+$ , 2%), 278 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 25%), 228 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%)

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = -14$  (c = 1,2 ;  $\text{CHCl}_3$ )

**(S)- 6-méthoxy-5',6'-méthylènedioxy-2,2'-bis  
(trifluorométhanesulfonyloxy)-1,1'-biphényle 27**



Dans un ballon de 25 mL, sous atmosphère inerte, 31 mg de DMAP (255  $\mu$ mol, 30% mol) sont ajoutés à 220 mg (845  $\mu$ mol, 1 éq.) de (S)-6-méthoxy-5',6'-méthylènedioxy-2,2'-biphénol dans 10 mL de dichlorométhane. 220  $\mu$ l (1,875 mmoles, 2,2 éq.) de 2,6-lutidine sont additionnés à 0°C. L'agitation est maintenue 10 minutes à 0°C. 315  $\mu$ l (1,875 mmoles, 2,2 éq.) d'anhydride triflique sont alors ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue 30 minutes à 0°C. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 15 heures. La solution est concentrée et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 80:20) pour conduire à 310 mg d'un solide jaune pâle (70%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,60

**Point de Fusion :** 145-148°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

6,04 (d, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 1,3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,07 (d, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 1,3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,03 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH), 7,04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,51 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

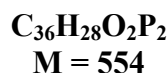
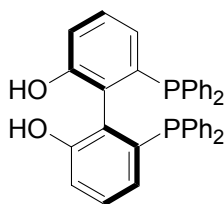
56,3 (CH<sub>3</sub>), 102,7 (CH<sub>2</sub>), 108,1 (CH), 110,7 (C), 112,7 (C), 113,1 (CH), 114,1 (CH), 115,2 (C), 131,5 (CH), 141,9 (C-O), 147,0 (C-O), 147,5 (C-O), 148,1 (C-O), 158,7 (C-O)

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz,  $\delta$  ppm) :** -74,77 (s, 1F), -74,92 (s, 1F)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 542 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

**Pouvoir rotatoire :** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 25 (c = 1,2 ; CHCl<sub>3</sub>)

**(S)- 6,6'-dihydroxy-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle 57**

Dans un ballon de 500 mL, sous atmosphère inerte, 8,74 g de (S)-MeO-BIPHEP (15 mmoles, 1 éq.) sont solubilisés dans 200 mL de dichlorométhane anhydre et dégazé. La température est abaissée à  $-78^\circ\text{C}$  et 79,5 mL de tribromure de bore à 1,0 M dans le dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 2 heures et remonté à température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 20 heures puis traitée par 80 mL de méthanol. Après 15 minutes d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans 80 mL de MeOH et la solution agitée 15 minutes à température ambiante. Le processus est répété 3 fois et le résidu est repris dans 75 mL d'eau et 150 mL de dichlorométhane. La phase organique, est lavée avec 50 mL d'eau et 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La solution résultante est passée sur un lit de gel de silice. Après évaporation, 6,95 g d'un solide blancs correspondant au biphérol sont récupérés (84%).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

4,25 (bs, 2H, OH), 6,80-6,88 (m, 4H, CH), 7,14-7,36 (m, 22H, CH)

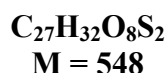
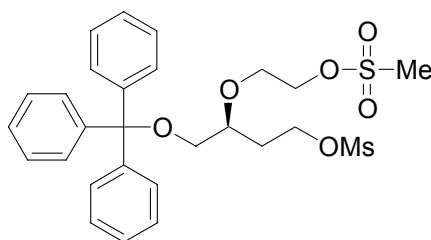
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

116,6 (CH), 125,2-141,0 (m, C), 154,4 (t,  $^4J_{\text{CP}} = 9$  Hz, 2C, C-OH)

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz,  $\delta$  ppm) :** -12,44 (s, 2P)

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = +37$  (c = 1,1;  $\text{CHCl}_3$ )



**(S)-3-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}-4-(triphénylméthoxy)-1-butanol méthanesulfonate** **58**

Dans un ballon de 500 mL, sous atmosphère inerte, 5,65 g de (*S*)-3-(2-hydroxyéthoxy)-4-(triphénylméthoxy)-1-butanol (14,4 mmoles, 1 éq.) sont solubilisés dans 200 mL de dichlorométhane anhydre et dégazé. 4,42 mL de triéthylamine (31,7 mmoles, 2,2 éq.) sont alors ajoutés goutte à goutte. La température est abaissée à 0°C et 2,46 mL de chlorure de mésyle (31,7 mmoles, 2,2 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes puis le milieu réactionnel est remonté à température ambiante. Après 2 heures d'agitation, la solution est versée sur 75 mL d'eau froide. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2\*50 mL) et la phase organique est lavée avec 75 mL d'eau et 75 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 50:50) pour conduire à 7,65 g d'un solide jaune pâle (97%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 30:70, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,35

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ ppm) :**

1,90-2,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,15-3,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,65-3,58 (m, 1H, CH), 3,68-3,74 (m, 1H, CH), 3,99-3,94 (m, 1H, CH), 4,24-4,42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 7,21-7,45 (m, 15H, CH)

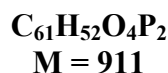
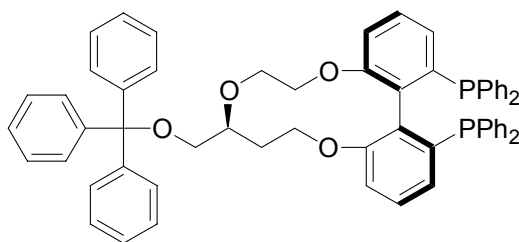
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

31,9 (CH<sub>2</sub>), 37,2 (CH<sub>3</sub>), 37,6 (CH<sub>3</sub>), 65,5 (CH<sub>2</sub>), 66,7 (CH<sub>2</sub>), 68,3 (CH<sub>2</sub>), 69,1 (CH<sub>2</sub>), 75,7 (CH), 86,9 (C), 127,2 (CH), 127,9 (CH), 128,6 (CH), 143,7 (C)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/ filament 70eV) 548 (M<sup>+</sup>, 100%)

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 15 (c = 1,2; CHCl<sub>3</sub>)

**(S,S)-TriOxoCanePHOS 59**

Dans un ballon de 250 mL, sous atmosphère inerte, 943 mg de (*S*)-HO-BIPHEP (1,7 mmoles, 1 éq.) sont solubilisés dans 50 mL de DMF anhydre et dégazé. 553 mg (4,0 mmoles, 2,35 éq.) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sont alors additionnés en une seule fois. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes et 933 mg (1,7 mmoles, 1 éq.) de (*S*)-3-[2-{(méthylsulfonyl)oxy}éthoxy]-4-(triphénylméthoxy)-1-butanol méthanesulfonate sont ajoutés à l'aide d'un pousse-seringue sur une période de 6 heures. Après 12 heures d'agitation à 80°C, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 50 mL de dichlorométhane et 50 mL d'eau. La phase organique est lavée avec de l'eau (2\*25 mL) et 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 1,08 g d'un solide blanc (70%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,75$

**Point de Fusion :** 115-120°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,58-1,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,90-3,07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,43-3,53 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3,53-3,64 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3,81-3,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,07-4,19 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 6,48 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 6,67 (m, 2H,  $\text{CH}$ ), 6,78 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,2$  Hz, 1H), 7,06-7,55 (m, 37H,  $\text{CH}$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

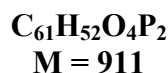
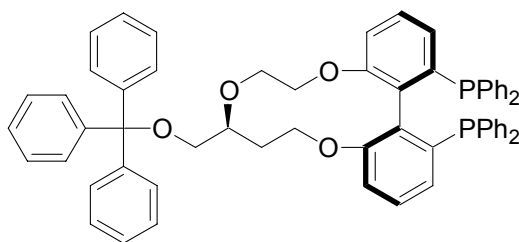
31,6 ( $\text{CH}_2$ ), 64,5 ( $\text{CH}_2$ ), 65,4 ( $\text{CH}_2$ ), 66,3 ( $\text{CH}_2$ ), 66,0 ( $\text{CH}_2$ ), 76,3 ( $\text{CH}$ ), 86,7 ( $\text{CPh}_3$ ), 111,2 ( $\text{CH}$ ), 113,4 ( $\text{CH}$ ), 127,0 ( $\text{CH}$ ), 127,3 ( $\text{CH}$ ), 127,3-147,0 (m, C), 154,2 (d,  $^5J_{\text{CP}} = 9,9$  Hz, C-O), 157,6 (d,  $^5J_{\text{CP}} = 8,4$  Hz, C-O)

**$^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** -9,53 (d,  $^4J_{\text{PP}} = 58$  Hz, 1P), -8,77 (d,  $^4J_{\text{PP}} = 58$  Hz, 1P)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/ filament 70eV) 911 ( $\text{M}^+$ , 100%)

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = -32$  (c = 1;  $\text{CHCl}_3$ )

**(*R,S*)-TriOxoCanePHOS 60**

Dans un ballon de 250 mL, sous atmosphère inerte, 1,94 g de (*R*)-HO-BIPHEP (3,5 mmoles, 1 éq.) sont solubilisés dans 75 mL de DMF anhydre et dégazé. 1,14 g (8,25 mmoles, 2,35 éq.) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sont alors additionnés en une seule fois. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes et 1,92 g (3,5 mmoles, 1 éq.) de (*S*)-3-[2-{(méthylsulfonyl)oxy}éthoxy]-4-(triphénylméthoxy)-1-butanol méthanesulfonate sont ajoutés à l'aide d'un pousse-seringue sur une période de 5 heures. Après 5 heures d'agitation à 80°C, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 75 mL de dichlorométhane et 75 mL d'eau. La phase organique est lavée avec de l'eau (2\*50 mL) et 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 2,39 g d'un solide blanc (75%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,80$

**Point de Fusion :** 115-120°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm) :**

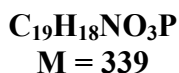
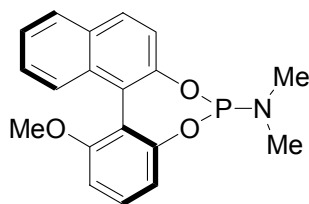
1,57-1,78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,86-3,00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,33 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 10,6$  Hz, 1H, CH), 3,50-3,61 (m, 3H, CH), 3,71-3,82 (m, 2H, CH), 3,81-3,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,98 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 10,2$  Hz, 1H, CH), 6,50 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,6$  Hz, 1H, CH), 6,60 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,2$  Hz, 1H), 6,67-6,71 (m, 2H, CH), 7,09 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,8$  Hz, 1H, CH), 7,15-7,46 (m, 36H, CH)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

30,2 ( $\text{CH}_2$ ), 64,8 ( $\text{CH}_2$ ), 66,4 ( $\text{CH}_2$ ), 69,3 ( $\text{CH}_2$ ), 69,6 ( $\text{CH}_2$ ), 77,3 (CH), 78,2 (CH), 86,4 (C- $\text{Ph}_3$ ), 110,7 (CH), 113,4 (CH), 125,7 (CH), 125,9 (CH), 127,0-144,1 (m, C), 156,8 (d,  $^5J_{\text{CP}} = 7,9$  Hz, C-O), 157,0 (d,  $^5J_{\text{CP}} = 7,6$  Hz, C-O)

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz,  $\delta$  ppm) :** -12,3 (d,  $^4J_{\text{PP}} = 43$  Hz, 1P), -11,7 (d,  $^4J_{\text{PP}} = 43$  Hz, 1P)

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = +37$  (c = 1,1;  $\text{CHCl}_3$ )

**(S)-O,O'-[6-méthoxy-5',6'-benzo-1,1'-biphényl]-N,N-diméthylaminophosphoramidite 45****Méthode A :**

Dans un ballon de 50 mL, on place 660 mg de (*R*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol (2,5 mmoles, 1 éq.), 570  $\mu\text{L}$  de HMPT (3,1 mmoles, 1,25 éq.), une pointe de spatule de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et 5 mL de toluène distillé et dégazé. L'agitation est maintenue au reflux pendant 12 heures.

La solution est concentrée sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) et on obtient 654 mg de solide blanc (78%) d'un mélange de 4 stéréoisomères (*R,R\_p*), (*R,S\_p*), (*S,S\_p*) et (*S,R\_p*)

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,9$

**Point de fusion :** 116-120°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

2,51 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HP}} = 9$  Hz) ; 2,64 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HP}} = 9$  Hz) ; 3,69 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ) ; 3,69 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ) ; 6,83-7,02 (m, 2H) ; 7,27-7,47 (m, 4H) ; 7,54-7,64 (m, 1H) ; 7,80-7,90 (m, 2H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

35,9 (d, N- $\text{CH}_3$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 21$  Hz), 55,4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 106,5 (CH), 107,6 (CH), 114,7 (CH), 117,4 (C), 118,2 (d, C,  $^3J_{\text{CP}} = 4,2$  Hz), 121,7 (CH), 121,8 (CH), 122,9 (d, C,  $^3J_{\text{CP}} = 5,0$  Hz), 124,3 (CH), 124,5 (CH), 125,6 (CH), 127,0 (d, CH,  $^3J_{\text{CP}} = 4,5$  Hz), 127,9 (d, CH,  $^3J_{\text{CP}} = 8,0$  Hz), 129,5 (CH), 129,8 (CH), 130,0 (CH), 130,5 (C), 131,1 (C), 132,0 (C), 132,2 (C), 148,6 (C-O), 149,1 (d, C-O,  $^2J_{\text{CP}} = 5,6$  Hz), 152,5 (C-O), 149,1 (d, C-O,  $^2J_{\text{CP}} = 4,5$  Hz), 157,4 (C-O), 157,7 (C-O)

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 149,3 (s, 1P), 149,6 (s, 1P).

**Spectrométrie de masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) 339 ( $\text{M}^+$ , 50%), 296 (100%).

**Microanalyse :** Calculée : C : 67.25%, H : 5.35%, N : 4.13%

Trouvée : C : 67.64%, H : 5.52%, N : 3.58%

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = -4$  (c = 1;  $\text{CHCl}_3$ )

**Dosage H.P.L.C. :** *Colonne* : Chiralcel OD-H  
*Eluant* : hexane/*i*-PrOH 99:1  
*Débit* : 0,7 mL/min

Temps de rétention :  $t_R = 10,8 ; 11,4 ; 12,5$  et  $14,9$  min

*e.e.* = 6 %

*e.d.* = 11 %

### **Méthode B :**

Dans un ballon de 50 mL, 266 mg de (*R*)-6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-biphénol (1,0 mmole, 1 éq.) sont solubilisés dans 10 mL de dichlorométhane distillé et dégazé. 320  $\mu$ L de Et<sub>3</sub>N (2,3 mmoles, 2,3 éq.) distillée sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 5 minutes. Le milieu réactionnel est porté à 0°C et 115  $\mu$ L de Cl<sub>2</sub>PNMe<sub>2</sub> (1,0 mmole, 1 éq.) sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante et l'agitation poursuivie pendant 15 heures.

La solution est concentrée sous vide le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine neutre (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 310 mg d'un solide blanc (91%) d'un mélange des 2 diastéréoisomères (*S,S<sub>p</sub>*) et (*S,R<sub>p</sub>*).

**Chromatographie sur couche mince** : Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,6

**Point de fusion** : 112-115°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

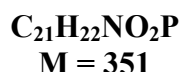
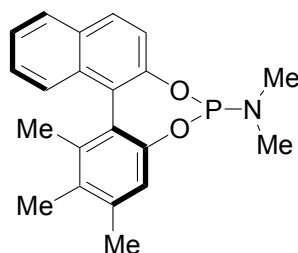
2,49 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9 Hz), 2,68 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9 Hz), 3,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 6,50-7,95 (m, 9H)

**RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 161 MHz,  $\delta$  ppm) :** 149,3 (s, 1P), 149,7 (s, 1P)

**Pouvoir rotatoire** :  $[\alpha]_D = -279$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**Dosage H.P.L.C. :** *e.e.* > 99%

*e.d.* = 10 %

**(S)-O,O'-[4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-1,1'-biphényl]-  
N,N-diméthylaminophosphoramidite 46****Méthode A :**

Dans un ballon de 50 mL, on place 475 mg de (R)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol (1,7 mmoles), 400  $\mu\text{L}$  de HMPT (2,2 mmoles), une pointe de spatule de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et 5 mL de toluène distillé et dégazé. L'agitation est maintenue au reflux pendant 12 heures.

La solution est concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (Cyclohexane /Acétate d'éthyle 80:20) pour conduire à 515 mg d'un solide blanc (88%) d'un mélange des 2 diastéréoisomères (*S,S<sub>p</sub>*) et (*S,R<sub>p</sub>*).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,7$

**Point de fusion :** 224-226°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,48 (d, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HP}} = 9$  Hz), 7,02 (s, 1H), 7,26-7,54 (m, 4H), 7,78-7,88 (m, 2H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

15,7 ( $\text{CH}_3$ ), 19,3 ( $\text{CH}_3$ ), 20,8 ( $\text{CH}_3$ ), 35,8 (d, N- $\text{CH}_3$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 20,9$  Hz), 120,5 (d, C,  $^3J_{\text{CP}} = 2,2$  Hz), 121,9 (CH), 124,3 (CH), 124,3 (d, C,  $^3J_{\text{CP}} = 2,2$  Hz), 126,2 (d, C,  $^3J_{\text{CP}} = 4,1$  Hz), 126,3 (d, CH,  $^3J_{\text{CP}} = 5,6$  Hz), 128,2 (CH), 129,2 (CH), 130,5 (C), 132,2 (C), 132,2 (C), 137,1 (d, C,  $^4J_{\text{CP}} = 1,4$  Hz), 137,5 (C), 148,9 (C-O), 149,0 (d, C-O,  $^2J_{\text{CP}} = 5,1$  Hz)

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 147,1 (s, 1P), 146,9 (s, 1P)

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_D = -232$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

**Dosage H.P.L.C. :** Colonne : Chiralcel OD-H

Eluant : hexane/*i*-PrOH 99:1

Débit : 0,7 mL/min

Temps de rétention :  $t_R = 9,1$  et 9,8 min

*e.e.* > 99%

*e.d.* = 16%

**Méthode B :**

Dans un ballon de 50 mL, 278 mg de (*R*)-4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-2,2'-biphénol (1,0 mmoles, 1 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane distillé et dégazé. 320  $\mu$ L de Et<sub>3</sub>N (2,3 mmoles, 2,3 éq.) distillée sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 5 minutes. Le milieu réactionnel est porté à 0°C et 115  $\mu$ L de Cl<sub>2</sub>PNMe<sub>2</sub> (1,0 mmole, 1 éq.) sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante et l'agitation poursuivie pendant 15 heures.

La solution est concentrée sous vide le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine neutre (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 325 mg d'un solide blanc (93%) d'un mélange des 2 diastéréoisomères (*R,R*<sub>p</sub>) et (*R,S*<sub>p</sub>).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,85

**Point de fusion :** 116-120°C

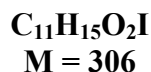
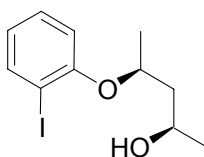
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,48 (d, 6H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9 Hz), 2,59 (d, 6H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9 Hz), 6,87 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26-7,54 (m, 4H), 7,78-7,88 (m, 12H)

**RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 149,3 (s, 1P), 149,7 (s, 1P)

**Pouvoir rotatoire :** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 228 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**Dosage H.P.L.C. :** *e.e.* > 99%  
*e.d.* = 16%

**(2*R*,4*S*)-4-(2'-iodophénoxy)pentan-2-ol 47**

Dans un tricol de 250 mL, on solubilise 10,1 g (46 mmoles, 1 éq.) de 2-iodophénol dans 75 mL de THF anhydre et 11 mL (55 mmoles, 1,2 éq.) de DIAD sont ajoutés goutte à goutte. Parallèlement, dans un ballon de 100 mL, 4,8 g (46 mmoles, 1 éq.) de (2*R*,4*R*)-pentan-2,4-diol et 14,4 g (55 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine sont solubilisés dans 75 mL de THF anhydre. Le tricol est placé dans un bain d'eau froide et la solution contenant le diol est canulée lentement. Après 24 heure d'agitation, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 8,1 g d'une huile orange (58%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,4

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,72 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,03 (dt, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 14,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,13 (s, 1H, OH), 4,04 (m, 1H, CH-OH), 4,62 (m, 1H, CH-O), 6,67 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 1H), 7,24 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,7 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

19,8 (CH<sub>3</sub>), 23,8 (CH<sub>3</sub>), 45,5 (CH<sub>2</sub>), 66,3 (CHOH), 74,7 (CH-O), 88,02 (C-I), 113,8 (CH), 122,7 (CH), 129,4 (CH), 139,4 (CH), 155,9 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

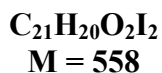
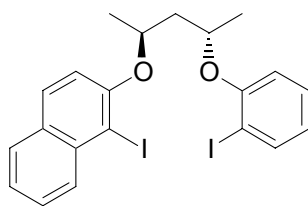
M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 324 ((M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 100%), 307 ((M+H)<sup>+</sup>, 5%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 43,16%, H : 4,94%

Trouvée : C : 43,24%, H : 4,98%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 67 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)



**(2*S*,4*S*)-2-(2'-iodophénoxy)-4-(1''-iodo-2''-naphtoxy)pentane 48**

Dans un tricol de 100 mL, on solubilise 4,4 g (16 mmoles, 1 éq.) de 1-iodo- $\beta$ -naphthol dans 40 mL de THF anhydre et 4 mL (20 mmoles, 1,2 éq.) de DIAD sont ajoutés goutte à goutte. Parallèlement, dans un ballon de 100 mL, 5 g (16 mmoles, 1 éq.) de (2*S*,4*R*)-4-(2-iodophénoxy)pentan-2-ol et 5,1 g (20 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine sont solubilisés dans 35 mL de THF anhydre. Le tricol de 100 mL est placé dans un bain d'eau froide et la solution contenant le 4-(2-iodophénoxy)-pentan-2-ol est canulée lentement sur celle contenant le 1-iodo- $\beta$ -naphthol. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 98:2) pour conduire à 7,1 g d'une huile orange (78%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,9$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,28 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,31 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,64-4,94 (m, 2H,  $\text{CH-O}$ ), 6,39 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7,4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1,3$  Hz, 1H), 6,51 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8,4$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1,1$  Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,87 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9$  Hz, 1H), 7,10–7,60 (m, 5H), 7,99 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,6$  Hz, 1H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

20,4 ( $\text{CH}_3$ ), 20,9 ( $\text{CH}_3$ ), 45,2 ( $\text{CH}_2$ ), 72,9 (O-CH), 73,9 (O-CH), 88,0 (C-I), 90,4 (C-I), 113,9 (CH), 116,1 (CH), 122,3 (CH), 124,4 (CH), 127,9 (CH), 128,1 (CH), 129,3 (CH), 130,0 (C), 130,2 (CH), 131,4 (CH), 135,6 (C), 139,3 (CH), 155,5 (C-O), 156,6 (C-O)

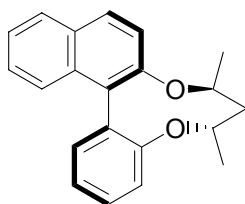
**Spectrométrie de Masse :**

$M/Z$  : (DCI/ $\text{NH}_3$ ) 577 ( $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ , 100%), 559 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ , 15%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 45,19%, H : 3,61%

Trouvée : C : 45,25%, H : 3,58%

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = +60$  ( $c = 2$  ;  $\text{CHCl}_3$ )

**(R)-5',6'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]-1,1'-biphényle 49**

**C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>**  
**M = 304**

Dans un tricol de 500 mL, 7,1 g (13 mmoles) de (2S,4S)-2-(2'-iodo-1'-naphtoxy)-4-(2''-iodo-1''-phénoxy)-pentane sont solubilisés dans 150 mL de THF anhydre et la solution est refroidie à -78°C. A cette température, 15 mL (38 mmoles, 3 équ.) de *n*-BuLi (2,5M dans l'hexane) sont additionnés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures. 1,7 g (19 mmoles, 1,5 équ.) de CuCN sont alors ajoutés en une seule et l'agitation maintenue pendant 2 heures. On fait buller du dioxygène dans la solution à -78°C pendant 30 minutes environ et on laisse remonter la température du milieu réactionnel à 0°C, en maintenant le bullage de dioxygène. A 0°C, 10 mL d'un mélange 1:1 de MeOH et d'une solution aqueuse saturée en NaHSO<sub>3</sub> sont ajoutés au mélange. Après avoir laissé remonter la température du milieu réactionnel à l'ambiante, 200 mL d'un mélange 10:1 d'une solution aqueuse saturée en NH<sub>4</sub>Cl et de NH<sub>3</sub> sont additionnés. La phase aqueuse bleue est alors extraite de l'éther diéthylique (3\*100 mL). La phase organique est lavée avec 150 mL d'acide chlorhydrique à 5%, 150 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> et 150 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est alors séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous vide. L'huile brune obtenue est alors purifiée par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 98:2) pour conduire à 944 mg de (R)-5'-6'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]-1,1'-biphényle (24%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,5

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,67 (m, 2H, CH-O), 7,13–7,42 (m, 7H), 7,78–7,86 (m, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

22,4 (CH<sub>3</sub>), 22,6 (CH<sub>3</sub>), 41,8 (CH<sub>2</sub>), 74,9 (O-CH), 75,0 (O-CH), 118,3 (CH), 118,5 (CH), 122,3 (CH), 124,0 (CH), 125,1 (C), 125,3 (CH), 126,2 (CH), 128,1 (CH), 128,6 (CH), 128,8 (C), 129,0 (CH), 130,4 (C), 131,9 (CH), 132,9 (C), 153,9 (C-O), 157,9 (C-O)

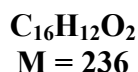
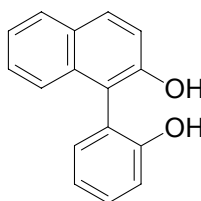
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) 304 (M<sup>+</sup>, 70%), 236 (100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 82,87%, H : 6,62%

Trouvée : C : 81,30%, H : 7,43%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 94 (c = 2 ; CHCl<sub>3</sub>)

**(±)-5',6'-benzo-2,2'-biphénol 50**

Dans un tricol de 50 mL, 940 mg (3 mmoles) du diéther sont solubilisés dans 40 mL de dichlorométhane. La solution est refroidie à -78°C et 12 mL (4 mmoles, 4 éq.) de BBr<sub>3</sub> (1M dans le dichlorométhane) sont additionnés au goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante et l'agitation maintenue pendant une nuit à cette température. Après avoir refroidi la solution à 0°C, on ajoute 15 mL de méthanol et on laisse remonter la température à l'ambiante. Après concentration, le solide restant est repris dans 50 mL de dichlorométhane et 30 mL d'eau. La phase organique est alors lavée avec 50 mL d'eau et 50 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 693 mg de (*R*)-5',6'-benzo-2,2'-biphénol (94%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,4

**Point de Fusion :** 130-134°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

4,82 (s, 1H, OH), 5,23 (s, 1H, OH), 7,12-7,45 (m, 8H), 7,82-7,91 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

112,0 (C), 114,8 (CH), 115,9 (CH), 117,3 (C), 119,9 (CH), 122,1 (CH), 122,3 (CH), 125,5 (CH), 126,5 (CH), 127,4 (C), 129,1 (2 CH), 130,3 (CH), 131,3 (C), 150,0 (C-O), 152,6 (C-O)

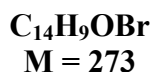
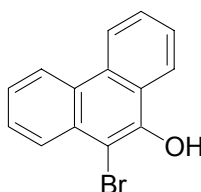
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) 236 (M<sup>+</sup>, 100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 81,34%, H : 5,12%

Trouvée : C : 80,41%, H : 5,43%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = - 0,7 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**10-bromo-9-phénanthrol 51**

Dans un tricol de 250 mL, on dissout 4,4 g (22 mmoles) de 9-phénanthrol dans 100 mL de dichlorométhane et 320 mL de *i*-Pr<sub>2</sub>NH sont additionnés goutte à goutte à température ambiante. Après 15 minutes d'agitation, 4 g (22 mmoles, 1 éq.) de N-bromosuccinimide dans 100 mL de dichlorométhane sont additionnés goutte à goutte pendant une heure. Après 2 heures d'agitation, la solution est versée sur 200 mL d'eau et la phase aqueuse acidifiée avec H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> jusqu'à pH=1. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2\*100 mL). Après lavage avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2\*100 mL), la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide. Le solide obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 90/10) pour conduire à 5,0 g d'un solide brun correspondant au 10-bromo-9-phénanthrol attendu (82%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,6

**Point de Fusion :** 92-95°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

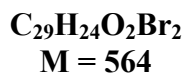
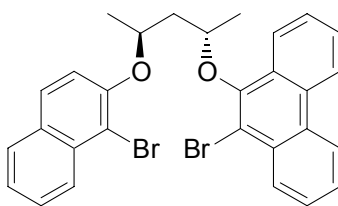
6,31 (s, 1H, OH), 7,52-7,73 (m, 4H), 8,14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,5 Hz, 1H, CH), 8,38 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,5 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,8 Hz, 1H, CH), 8,63 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,1 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,8 Hz, 2H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

103,6 (C-Br), 122,7 (CH), 123,2 (CH), 124,9 (CH), 126,2 (CH), 127,0 (CH), 127,3 (C), 127,8 (CH), 130,4 (C), 147,0 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (EI/filament 70eV) <sup>81</sup>Br 274 (M<sup>+</sup>, 95%), <sup>79</sup>Br 272 (M<sup>+</sup>, 100%)

**(2*S*,4*S*)-2-(10''-bromo-9''-phenanthroxy)-4-(1'-bromo-2'-naphthoxy)pentane 52**

Dans un ballon de 100 mL, on solubilise 2,8 g (10 mmoles, 1 éq.) de 10-bromo-9-phenanthrol dans 40 mL de THF anhydre et 2,5 mL (12 mmoles, 1,2 éq.) de DIAD sont ajoutés goutte à goutte. Parallèlement, dans un ballon de 50ml, 3,2 g (10 mmoles, 1 éq.) de (2*S*,4*R*)-4-(1-bromo-2-naphthoxy)pentan-2-ol et 3,1 g (12 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine sont solubilisés dans 35 mL de THF. Le tricol de 100 mL est placé dans un bain d'eau froide et la solution contenant le (2*S*,4*R*)-4-(2-iodonaphthoxy)-pentan-2-ol est canulée sur celle contenant le 10-bromo-9-phenanthrol. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 4,7 g de produit dibromé attendu (81 %).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,6

**Point de Fusion :** 54-58°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,08-5,38 (m, 2H, CH-O), 7,16-7,77 (m, 9H), 8,12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 1H), 8,21-8,32 (m, 2H), 8,53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,2 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,7 (CH<sub>3</sub>), 20,8 (CH<sub>3</sub>), 45,7 (CH<sub>2</sub>), 73,1 (O-CH), 76,1 (O-CH), 110,1 (C-Br), 114,4 (C-Br), 116,0 (CH), 122,4 (CH), 122,7 (CH), 123,4 (CH), 124,2 (CH), 126,1 (CH), 126,3 (CH), 126,8 (CH), 127,2 (CH), 127,5 (CH), 127,8 (CH), 128,0 (CH), 128,8 (CH), 129,3 (C), 129,7 (C), 130,6 (C), 131,0 (C), 133,3 (C), 149,4 (C-O), 152,5 (C-O)

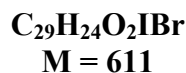
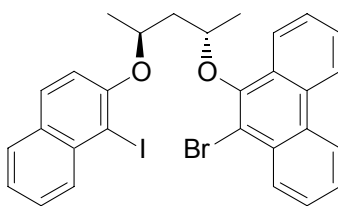
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br) 584 ((M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 50%), (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br) 582 ((M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 100%), (<sup>79</sup>Br, <sup>79</sup>Br) 580 ((M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 45%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 61,72%, H : 4,29%

Trouvée : C : 61,61%, H : 4,41%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 67 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(2*S*,4*S*)-2-(10''-bromo-9''-phenanthroxy)-4-(1'-iodo-2'-naphtoxy)pentane 53**

Dans un ballon de 100 mL, on solubilise 2,5 g (9 mmoles) de 10-bromo-9-phenanthrol dans 40 mL de THF anhydre et 2 mL (11 mmoles, 1,2 éq.) de DIAD sont ajoutés goutte à goutte. Parallèlement, dans un ballon de 50ml, 3,2 g (9 mmoles, 1 éq.) de (2*S*,4*R*)-4-(1-iodo-2-naphtoxy)pentan-2-ol et 2,8 g (11 mmoles, 1,2 éq.) de triphénylphosphine sont solubilisés dans 35 mL de THF anhydre. Le tricol de 100 mL est placé dans un bain d'eau froide et la solution contenant le (2*S*,4*R*)-4-(2-iodonaphtoxy)-pentan-2-ol est canulée sur celle contenant le 10-bromo-9-phenanthrol. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans du cyclohexane. On observe alors la précipitation du produit de réduction du DIAD et de l'oxyde de triphénylphosphine. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 98:2) pour conduire à 3,9 g de (2*S*,4*S*)-2-(10''-bromo-9''-phenanthroxy)-4-(2'-iodo-1'-naphtoxy)pentane (71 %).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 90:10, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,5

**Point de Fusion :** 65-69°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,17–5,32 (m, 2H, CH-O), 7,08-7,73 (m, 9H), 8,07-8,29 (m, 3H), 8,51–8,55 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

20,8 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>), 45,7 (CH<sub>2</sub>), 73,0 (CH-O), 76,2 (CH-O), 89,6 (C-I), 114,4 (C-Br), 115,0 (CH), 122,4 (CH), 122,7 (CH), 123,4 (CH), 124,2 (CH), 126,1 (CH), 126,8 (CH), 127,2 (CH), 127,5 (CH), 127,8 (CH), 127,9 (CH), 128,2 (CH), 128,7 (C), 129,4 (C), 129,8 (C), 130,1 (CH), 130,6 (C), 131,0 (C), 131,3, 135,8 (C), 149,4 (C-O), 155,3 (C-O)

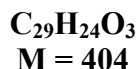
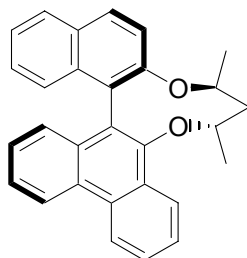
**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) <sup>81</sup>Br 630 ((M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 100%), <sup>79</sup>Br 628 ((M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 98%), <sup>81</sup>Br 613 ((M + H)<sup>+</sup>, 18%), <sup>79</sup>Br 611 ((M + H)<sup>+</sup>, 15%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 56,98%, H : 3,96%

Trouvée : C : 57,21%, H : 4,28%

**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 76 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**(R)-3',4'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]-1,1'-binaphtyle 54****Voie A : à partir du dérivé iodobromé**

Dans un tricol de 500ml, 4,6 g (8 mmoles) de (2S,4S)-2-(10''-bromo-9''-phenanthroxy)-4-(1'-bromo-2'-naphthoxy)pentane sont solubilisés dans 150 mL de THF anhydre, puis, la solution est refroidie à -78°C. A cette température, on additionne au goutte à goutte 12 mL (24 mmoles, 3 éq.) de *n*-BuLi (2M dans l'hexane) et l'agitation est maintenue pendant 1h30min, 1,1 g (12 mmoles, 1,5 éq.) de CuCN sont ajoutés et l'agitation est maintenue pendant 2 heures. On fait buller du dioxygène dans la solution à -78°C pendant 30 minutes environ, et on laisse remonter la température du milieu réactionnel à 0°C, en maintenant le bullage de dioxygène. A 0°C, 10 mL d'un mélange 1:1 de MeOH et d'une solution aqueuse saturée en NaHSO<sub>3</sub> sont ajoutés et la température du milieu réactionnel est remonté à l'ambiante. 200 mL d'un mélange 10:1 d'une solution aqueuse saturée en NH<sub>4</sub>Cl et de NH<sub>3</sub> sont alors ajoutés et la phase aqueuse bleue est extraite de l'éther éthylique (3\*100 mL). La phase organique est lavée avec 150 mL d'acide chlorhydrique à 5%, 150 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub> et 150 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est alors séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 98:2) pour conduire à 542 mg de (R)-3'-4'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]-1,1'-binaphtyle (20%).

**Voie B : à partir du dérivé dibromé**

A partir de 3,8 g (6 mmoles) de (2S,4S)-2-(10''-iodo-9''-phenanthroxy)-4-(1'-bromo-2'-naphthoxy)pentane et selon le même mode opératoire que précédemment, 800 mg de (R)-3'-4'-benzo-2,2'-cyclo[(2S,4S)-pentanedioxy]-1,1'-binaphtyle (31%) sont isolés.

**Chromatographie sur couche mince** : Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,7

**Point de Fusion** : >260°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,54 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,11 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = 16,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4,64 - 4,75 (m, 2H, CH-O), 7,12-7,37 (m, 5H), 7,50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 1H), 8,74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H), 8,84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2,1 Hz, 1H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

20,7 ( $\text{CH}_3$ ), 23,8 ( $\text{CH}_3$ ), 42,5 ( $\text{CH}_2$ ), 74,9 ( $\text{CH-O}$ ), 75,0 ( $\text{CH-O}$ ), 119,8 ( $\text{CH}$ ), 122,4 ( $\text{CH}$ ), 123,2 ( $\text{CH}$ ), 123,3 ( $\text{CH}$ ), 123,7 ( $\text{C}$ ), 124,4 ( $\text{CH}$ ), 125,2 ( $\text{CH}$ ), 126,2 ( $\text{CH}$ ), 126,3 ( $\text{CH}$ ), 126,4 ( $\text{CH}$ ), 126,5 ( $\text{CH}$ ), 127,0 ( $\text{CH}$ ), 127,2 ( $\text{CH}$ ), 128,0 ( $\text{CH}$ ), 128,2 ( $\text{C}$ ), 129,4 ( $\text{CH}$ ), 130,4 ( $\text{C}$ ), 132,1 ( $\text{C}$ ), 132,7 ( $\text{C}$ ), 133,8 ( $\text{C}$ ), 150,8 ( $\text{C-O}$ ), 153,7 ( $\text{C-O}$ )

**Spectrométrie de Masse :**

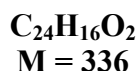
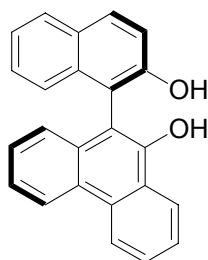
M/Z : (DCI/ $\text{NH}_3$ ) 422 ( $(\text{M} + \text{NH}_4)^+$ , 100%), 404 ( $(\text{M} + \text{H})^+$ , 20%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 86,11%, H : 5,98%

Trouvée : C : 85,17%, H : 6,32%

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = -165$  ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )



**(R)-3',4'-benzo-2,2'-binaphtol 55**

Dans un tricol de 100 mL, 1,2 g (3 mmoles) de (*R*)-3'-4'-benzo-2,2'-cyclo[(2*S*,4*S*)-pentanedioxy]-1,1'-binaphtyle sont solubilisés dans 40 mL de dichlorométhane. La solution est refroidie à -78°C et 9 mL (9 mmoles, 3 éq.) de tribromure de bore (1M dans le dichlorométhane) sont additionnés au goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à cette température et le milieu réactionnel est réchauffé à 0°C. Après 2 heures d'agitation, 15 mL de méthanol sont ajoutés et le milieu est ramené à température ambiante. Les solvants sont alors évaporés et le processus réitéré 2 fois de suite. Le solide obtenu restant est repris dans 40 mL de dichlorométhane et 25 mL d'eau. La phase organique est lavée avec 2x25 mL d'eau et 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 755 mg d'un solide blanc (73%).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30, KMnO<sub>4</sub>, R<sub>f</sub> = 0,6

**Point de Fusion :** 80-86°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

5,07 (s, 1H, OH), 5,38 (s, 1H, OH), 7,05-7,48 (m, 7H), 7,58-7,91 (m, 4H), 8,36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10,9 Hz, 1H), 8,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10,8 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

107,0 (C), 111,0 (C), 117,8 (CH), 122,7 (CH), 122,9 (CH), 123,5 (CH), 124,1 (CH), 124,3 (CH), 124,8 (CH), 124,9 (CH), 126,9 (CH), 127,0 (C), 127,5 (CH), 127,7 (CH), 128,1 (CH), 128,4 (CH), 129,4 (C), 131,5 (CH), 131,7 (C), 131,9 (C), 133,5 (C), 149,1 (C-O), 153,0 (C-O)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 354 ((M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 100%), 336 ((M + H)<sup>+</sup>, 20%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 85,69%, H : 4,79%

Trouvée : C : 82,43%, H : 4,99%

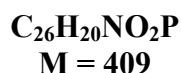
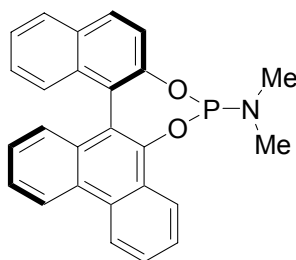
**Pouvoir rotatoire :** [α]<sub>D</sub> = + 96 (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**Dosage H.P.L.C. :** Colonne : Chiralcel OD-H - Eluant : hexane/*i*-PrOH 90:10

Débit : 1,0 mL/min

Temps de rétention : t<sub>R</sub> (R) = 12,8 min et t<sub>R</sub> (S) = 18,5 min

*e.e.* = 78%

**(R)-O,O'-[3',4'-benzo-2,2'-binaphtyl]-N,N-diméthylaminophosphoramidite 56****Méthode A :**

Dans un tube de schlenck de 15 mL, 300 mg de (R)-3'-4'-benzo-2,2'-binaphtol (0,9 mmole, 1 éq., *e.e.* = 78%) sont dissous dans 5 mL de toluène. 213  $\mu\text{l}$  de HMPT (1,1 mmoles), une pointe de spatule de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sont additionnés dans cet ordre. L'agitation est alors maintenue au reflux du toluène pendant 6 heures et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur alumine neutre (cyclohexane/acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 350 mg d'un solide blanc (96%) d'un mélange des 4 diastéréoisomères (*R,R\_p*), (*R,S\_p*), (*S,S\_p*) et (*S,R\_p*).

**Chromatographie sur couche mince :** Cyclohexane/AcOEt 70:30,  $\text{KMnO}_4$ ,  $R_f = 0,8$

**Point de fusion :** 150-152°C

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

2,38 (d,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HP}} = 9.1$  Hz, 4H), 2,62 (d,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HP}} = 9.1$  Hz, 2H), 7,23-8,01 (m, 11H), 8,32-8,45 (m, 1H), 8,74-8,82 (m, 2H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

35,4 (d, N- $\text{CH}_3$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 21,1$  Hz), 36,0 (d, N- $\text{CH}_3$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 21,1$  Hz), 119,9 (C), 122,0 (C), 122,6 (CH), 122,8 (CH), 123,0 (CH), 124,6 (CH), 124,8 (CH), 125,3 (CH), 125,5 (C), 126,0 (CH), 126,4 (CH), 127,1 (CH), 127,4 (CH), 127,7 (CH), 127,9 (C), 128,3 (CH), 129,9 (C), 130,2 (C), 131,4 (C), 133,0 (C), 146,6 (d, C-O,  $^2J_{\text{CP}} = 4,4$  Hz), 149,6 (C-O)

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 151,3 (s, 1P), 151,7 (s, 1P)

**Spectrométrie de Masse :**

$M/Z$  : (DCI/ $\text{NH}_3$ ) 410 ((M + H) $^+$ , 100%)

**Microanalyse :** Calculée : C : 76,27%, H : 4,92%, N : 3,42%

Trouvée : C : 75,56%, H : 5,15%, N : 3,17%

**Pouvoir rotatoire :**  $[\alpha]_{\text{D}} = +394$  (c = 1;  $\text{CHCl}_3$ )

**Dosage H.P.L.C. :** Colonne : Chiralcel OD-H  
Eluant : hexane/*i*-PrOH 98:2  
Débit : 1,0 mL/min

*Temps de rétention* :  $t_R = 6,1 ; 6,9 ; 10,9$  et  $11,5$  min  
*e.e.* = 78%  
*e.d.* = 26%

**Méthode B :**

Dans un ballon de 50 mL, 336 mg de (*S*)-3'-4'-benzo-2,2'-binaphtol (1,0 mmole, 1 éq., *e.e.* = 76%) sont dissous dans 10 mL de dichlorométhane distillé et dégazé. 320  $\mu$ L de Et<sub>3</sub>N (2,3 mmoles, 2,3 éq.) distillée sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 5 mn. Le milieu réactionnel est porté à 0°C et 115  $\mu$ L de Cl<sub>2</sub>PNMe<sub>2</sub> (1,0 mmole, 1 éq.) sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante et l'agitation poursuivie pendant 15 heures.

La solution est concentrée sous vide le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine neutre (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 95:5) pour conduire à 380 mg d'un solide blanc (95%) d'un mélange des 4 diastéréoisomères (*R,R\_p*), (*R,S\_p*), (*S,S\_p*) et (*S,R\_p*).

**Point de fusion** : 147-150°C

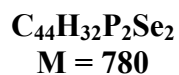
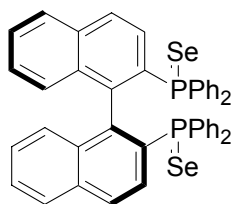
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

2,38 (d, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9,1 Hz, 4H), 2,62 (d, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9,1 Hz, 2H), 7,23-8,01 (m, 11H), 8,32-8,33-8,45 (m, 1H), 8,74-8,81 (m, 2H)

**RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 151,3 (s, 1P), 151,7 (s, 1P)

**Pouvoir rotatoire** :  $[\alpha]_D = -390$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

**Dosage H.P.L.C. :** *e.e.* = 76%  
*e.d.* = 9%

Diséléniure du (*S*)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle **37**

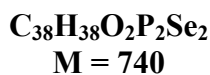
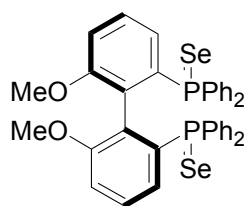
Obtenu à partir du (*S*)-BINAP selon le mode opératoire général de synthèse des séléniures de diphosphines. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est analysé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ .

**Point de fusion :**  $>260^\circ\text{C}$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

6,60-6,68 (m, 4H), 7,01-7,27 (m, 16H), 7,42 (dd,  $^3J_{\text{HP}} = 12,6$  Hz,  $^4J_{\text{HP}} = 8,8$  Hz, 2H), 7,56 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8,8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 5,4$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1,8$  Hz, 2H), 7,61-7,72 (m, 8H)

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 33,65 ( $^1J_{\text{PSe}} = 738$  Hz, 2P)

Diséléniure du (*S*)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-6,6'-bis(méthoxy)-1,1'-biphényle **38**

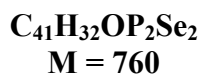
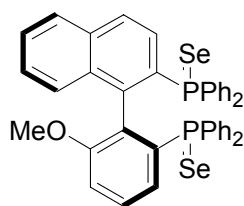
Obtenu à partir du (*S*)-MeO-BIPHEP selon le mode opératoire général de synthèse des séléniures de diphosphines. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est analysé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ .

**Point de fusion :**  $>260^\circ\text{C}$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

2,79 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6,60 (d,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8,0$  Hz, 2H), 6,86 (ddd,  $^3\text{J}_{\text{HP}} = 13,8$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8,0$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 0,8$  Hz, 2H), 7,13 (td,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8,0$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HP}} = 3,2$  Hz, 2H), 7,18-7,24 (m, 6H), 7,33-7,38 (m, 6H), 7,62 (ddd,  $^3\text{J}_{\text{HP}} = 13,4$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,8$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 3,0$  Hz, 4H), 7,87 (ddd,  $^3\text{J}_{\text{HP}} = 13,4$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,8$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 3,0$  Hz, 4H).

**RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 34,86 ( $^1\text{J}_{\text{PSe}} = 742$  Hz, 2P)

**Diséléniure du (S)- 6-méthoxy-5',6'-benzo-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle 39**

Obtenu à partir du (S)-MeO-NAPhePHOS selon le mode opératoire général de synthèse des séléniures de diphosphines. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est analysé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ .

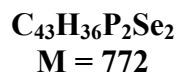
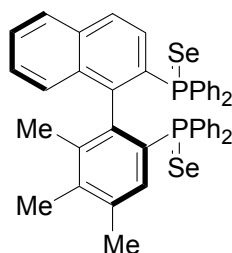
**Point de fusion :**  $>260^\circ\text{C}$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

2,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,73 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8,0$  Hz, 2H), 6,81 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7,6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1,2$  Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,00-7,90 (m, 23H).

**$^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :** 33,57 ( $^1J_{\text{PSe}} = 742$  Hz, 1P), 33,68 ( $^1J_{\text{PSe}} = 739$  Hz, 1P)

**Diséléniure du (S)- 4,5,6-triméthyl-5',6'-benzo-  
2,2'-bis(diphénylphosfino)-1,1'-biphényle 40**



Obtenu à partir du (S)-TriMe-NAPhePHOS selon le mode opératoire général de synthèse des séléniures de diphosphines. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est analysé par RMN <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P.

**Point de fusion :** >260°C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,47 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 2H), 6,57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,00-7,85 (m, 23H), 7,92 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 13,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 4H), 8,34 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 13,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 4H)

**RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 162 MHz, δ ppm) :** 33,72 (<sup>1</sup>J<sub>PSe</sub> = 736 Hz, 1P), 37,28 (<sup>1</sup>J<sub>PSe</sub> = 723 Hz, 1P)

Complexes [(*S*)-(P\*P)]Rh(CO)Cl

Obtenu à partir des diphosphines de configuration (*S*) selon le mode opératoire général de synthèse complexes [RhCl(CO)(P\*P)]. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est analysé par RMN  $^{31}\text{P}$  et infrarouge.

[(*S*)-BINAP]Rh(CO)Cl (**41**)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :

25,2 (dd,  $^1J_{\text{PRh}} = 127$  Hz,  $^5J_{\text{PP}} = 42$  Hz, 2P), 44,1 (dd,  $^1J_{\text{PRh}} = 164$  Hz,  $^5J_{\text{PP}} = 42$  Hz, 2P)

Infrarouge ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu(\text{CO})$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2017

[(*S*)-MeO-BIPHEP]Rh(CO)Cl (**42**)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :

24,0 (dd,  $^1J_{\text{PRh}} = 128$  Hz,  $^5J_{\text{PP}} = 45$  Hz, 2P), 44,1 (dd,  $^1J_{\text{PRh}} = 162$  Hz,  $^5J_{\text{PP}} = 45$  Hz, 2P)

Infrarouge ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu(\text{CO})$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2014

[(*S*)-MeO-NAPhePHOS]Rh(CO)Cl (**43**)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :

24,0 (m, 2P), 44,2 (m, 2P)

Infrarouge ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu(\text{CO})$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2009

[(*S*)-TriMe-NAPhePHOS]Rh(CO)Cl (**44**)

RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz,  $\delta$  ppm) :

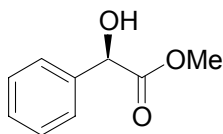
Complexe A : 23,5 (dd,  $^1J_{\text{PRh}} = 128$  Hz,  $^5J_{\text{HRh}} = 45$  Hz), 45,3 (d,  $^5J_{\text{PRh}} = 162$  Hz)

Complexe B : 24,1 (dd,  $^1J_{\text{PRh}} = 129$  Hz,  $^5J_{\text{HRh}} = 45$  Hz), 46,1 (d,  $^5J_{\text{PRh}} = 164$  Hz)

Infrarouge ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu(\text{CO})$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2011



**(2R)-2-hydroxy-2-phényléthanoate de méthyle**



**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>**

**M = 166**

**Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du 2-oxo-2-phényl-éthanoate de méthyle (20 bar, 50°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,05 (brs, 1H, OH), 5,18 (s, 1H, CH-O), 7,27-7,45 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

**Chromatographie en Phase Gazeuse :**

Colonne Lipodex A

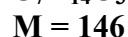
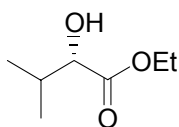
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 100°C

t<sub>R</sub>(S) = 31,2 min ; t<sub>R</sub>(R) = 33,3 min

**(2S)-2-hydroxy-3-méthylbutanoate d'éthyle****Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du 2-oxo-3-méthylbutanoate (20 bar, 50°C) d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

0,87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,8Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)), 1,02 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)), 1,30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,08 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,72 (bs, 1H, OH), 4,02 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3,3 Hz, 1H, CHOH), 4, 23 (qd, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**Chromatographie en Phase Gazeuse :**

Colonne : Lipodex A

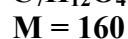
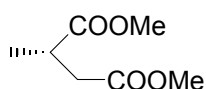
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 45°C

t<sub>R</sub> (S) = 39,3 min, t<sub>R</sub> (R) = 40,2 min

**(S)-methylsuccinate de diméthyle**

**Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation de l'itaconate de diméthyle (20 bar, 50°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,15 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2,33 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 5,9$  Hz,  $^1J_{\text{HH}} = 16,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2,67 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8,0$  Hz,  $^1J_{\text{HH}} = 16,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2,85 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3,61 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 3,62 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ )

**Chromatographie Liquide Haute Performance chirale :**

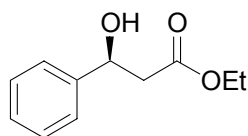
Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (98/2)

Débit : 0,8 mL/min

$\lambda = 215$  nm

$t_{\text{R}}(S) = 10,6$  min,  $t_{\text{R}}(R) = 20,8$  min

**(3S)-3-hydroxy-3-phénylpropanoate d'éthyle****C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>****M = 194****Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du benzoylacétate d'éthyle (10 bar, 80°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,00 (brs, 1H, CHOH), 4,17 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, 1H, CHOH), 7,25-7,40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

**Chromatographie en Phase Gazeuse :**

Colonne : Lipodex A

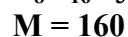
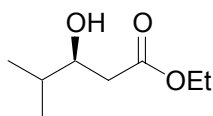
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 110°C

t<sub>R</sub> (S) = 74,1 min, t<sub>R</sub> (R) = 75,4 min

**(3S)-3-hydroxy-4-méthylpentanoate d'éthyle**

**Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du 3-oxo-4-méthylpentanoate d'éthyle (4 bar, 50°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

0,93 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6,3\text{Hz}$ , 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,27 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,70 (sept, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 6,6\text{Hz}$ ), 2,32-2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,78 (bs, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3,80 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,17 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

14,1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 17,6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 18,2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 33,0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 38,3 ( $\text{CH}_2$ ), 60,6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 72,7 ( $\text{CH-OH}$ ), 173,4 ( $\text{C=O}$ ).

**Chromatographie en phase gazeuse :**

Colonne : Lipodex A

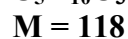
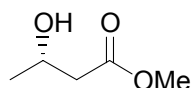
Gaz vecteur : hélium

Débit : 0,5 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 40°C (15 min) et 0,5°C/min jusqu'à 70°C

$t_{\text{R}}(S) = 93,4\text{ min}$ ,  $t_{\text{R}}(R) = 94,9\text{ min}$

**(3S)-3-hydroxybutanoate de méthyle****Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation de l'acétoacétate de méthyle (4 bar, 50°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHOH), 2,31-2,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,06 (bs, 1H, CHOH), 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,16 (m, 1H, CHOH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

22,4 (CH<sub>3</sub>), 42,6 (CH<sub>2</sub>), 51,5 (OCH<sub>3</sub>), 64,1 (CH-O), 173,0 (C=O)

**Chromatographie en phase gazeuse :**

Colonne : Lipodex A

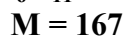
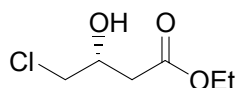
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 35°C (30 min) et 1°C/min jusqu'à 100°C

t<sub>R</sub> (S) = 45,3 min, t<sub>R</sub> (R) = 48,0 min

**(3R)-4-chloro-3-hydroxybutanoate d'éthyle**

**Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du 4-chloroacétoacétate d'éthyle (10 bar, 110°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,31 (t,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,66 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 3,63 (d,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 5,7$  Hz, 2H,  $\text{Cl}(\text{CH}_2)$ ), 4,21 (q,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,19-4,34 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ )

**Chromatographie en phase gazeuse :**

Colonne : Lipodex A

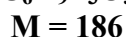
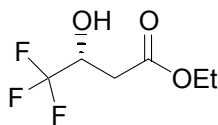
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 70°C

$t_{\text{R}}(S) = 74,5$  min,  $t_{\text{R}}(R) = 77,8$  min

**(3R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoate d'éthyle****Huile incolore**

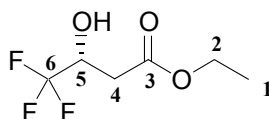
Obtenu après hydrogénation du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle (10 bar, 110°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,29 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,3$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,63-2,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ ), 4,03 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5,9$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,23 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,36-4,55 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

14,4 ( $\text{C}_1$ ), 31,5 ( $\text{C}_4$ ), 60,1 ( $\text{C}_2$ ), 66,9 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 31$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 123,1 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 280$  Hz,  $\text{C}_6$ ), 171,6 ( $\text{C}_3$ )



**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $\delta$  ppm) :** -80,5 (d,  $^3J_{\text{F-H}} = 5,9$  Hz, 3F).

**Chromatographie en phase gazeuse :**

Colonne : Lipodex A

Gaz vecteur : hélium

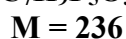
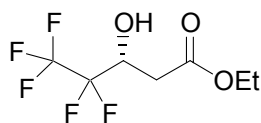
Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 50°C (15 min) et 2°C/min jusqu'à 100°C.

 $t_R(S) = 30,8$  min,  $t_R(R) = 31,1$  min



**(3R)-5,5,5,4,4-pentafluoro-3-hydroxy-pentanoate d'éthyle****Huile incolore**

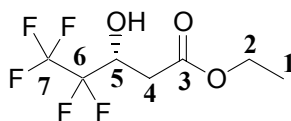
Obtenu après hydrogénation du 5,5,5,4,4-pentafluoro-3-oxopentanoate d'éthyle (10 bar, 110°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

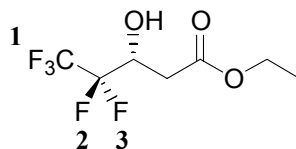
1,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,60-2,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C(O)OEt), 3,99 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,3 Hz, 1H, CHOH), 4,23 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,47-4,68 (m, 1H, CHOH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

14.4 (C<sub>1</sub>), 34.1 (C<sub>4</sub>), 62.0 (C<sub>2</sub>), 68.7 (t, J = 26,2 Hz, C<sub>5</sub>), 111.2-135.0 (m, C<sub>6,7</sub>), 171.5 (C<sub>3</sub>)

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, δ ppm) :**

-131,8 (dd, <sup>3</sup>J<sub>F-H</sub> = 18,0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 277 Hz, 1F, F<sub>2</sub>), -123,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>F-H</sub> = 5,0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 277 Hz, 1F, F<sub>3</sub>), -82,2 (s, 3F, F<sub>1</sub>)

**Chromatographie en phase gazeuse :**

Colonne : Lipodex A

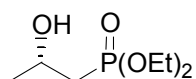
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 40°C (45 min) et 0,5°C/min jusqu'à 90°C.

t<sub>R</sub> (R) = 82,3 min, t<sub>R</sub> (S) = 83,4 min

**(2S)-2-hydroxypropylphosphonate de diéthyle****C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>P****M = 195****Huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du 2-oxo-propylphosphonate de diéthyle (10 bar, 50°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,19 (dd, J = 2,1 Hz, J = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,80-1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-4,17 (m, 5H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et CHOH), 4,48 (brs, 1H, OH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

16,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 17,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 35,1 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 136 Hz, CH<sub>2</sub>), 61,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5,4 Hz, CH-OH)

**Chromatographie en phase gazeuse :**

Colonne : Chiralsil-L-Val

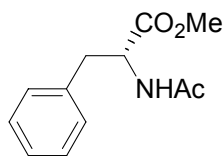
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1,4 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 110°C.

t<sub>R</sub> (R) = 56,2 min ; t<sub>R</sub> (S) = 58,8 min

**(2S)-2-acétamido-3-phénylpropanoate de méthyle** $C_{12}H_{15}NO_3$  $M = 221$ 

Solide blanc

Obtenu après hydrogénation du (*Z*)-2-acetamidocinnamate de méthyle (20 bar, 50°C) selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN  $^1H$  du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00-3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,90 (m, 1H, H-CO), 5,93 (br s, 1H, NH), 7,00-7,41 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

23,0 (CH<sub>3</sub>C(O)), 38,1 (CH<sub>2</sub>), 52,2 (CH), 53,0 (CH<sub>3</sub>O), 127,1 (C), 128,3 (C), 129,5 (C), 136,7 (C), 169,1 (NHC(O)CH<sub>3</sub>), 172,0 (C(O)OCH<sub>3</sub>).

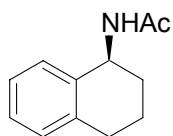
**Chromatographie Liquide Haute Performance chirale :**

Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (90/10)

Débit : 1,0 mL/min

 $\lambda = 254$  nm $t_R$  (S) = 10,8 min,  $t_R$  (R) = 13,4 min

**(S)-N-(1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-yl)acétamide**

**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO**  
**M = 189**  
**Solide blanc**

Obtenu après hydrogénation du 1-acétamido-3,4-dihydronaphthalène (selon le mode opératoire général d'hydrogénation). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage H.P.L.C. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,7-1,9 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,76 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 5,13 (m, 1H, CH), 5,73 (m, 1H, NH), 7,07 (m, 1H, CH), 7,15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2,1 Hz, 1H, CH), 7,24 (m, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

19,9 (CH<sub>2</sub>), 23,5 (CH<sub>3</sub>), 29,2 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 47,5 (CH), 126,2 (CH), 127,3 (CH), 128,7 (CH), 129,2 (CH), 136,7 (C), 137,6 (C), 169,2 (C=O).

**Chromatographie Liquide Haute Performance chirale :**

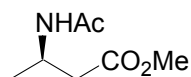
Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (90/10)

Débit : 1,0 mL/min

λ = 215 nm

t<sub>R</sub> (R) = 12,7 min, t<sub>R</sub> (S) = 16,2 min

**(3R)-3-acétamidobutanoate de méthyle****C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>****M = 159****Solide blanc**

Obtenu après hydrogénation du (*Z*) ou (*E*)-3-acétamidobut-2-énoate de méthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage H.P.L.C. sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,28 (m, 1H, CH), 6,15 (br s, 1H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

19,9 (CH<sub>3</sub>), 23,3 (C(O)CH<sub>3</sub>), 39,8 (CH), 42,0 (CH<sub>2</sub>), 51,6 (OCH<sub>3</sub>), 169,3 (NHC(O)CH<sub>3</sub>), 172,1 (C(O)OCH<sub>3</sub>)

**Chromatographie Liquide Haute Performance chirale :**

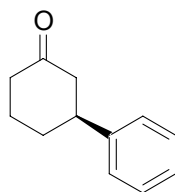
Colonne : Chiralcel OB

hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 0,5 mL/min

λ = 215 nm

t<sub>R</sub> (*S*) = 38,5 min, t<sub>R</sub> (*R*) = 40,8 min

**(3S)-3-phénylcyclohexanone****C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O****M = 174****Huile incolore**

Obtenu après réaction de la cyclohexén-2-one et de l'acide phénylboronique selon le mode opératoire général. La conversion est déterminé par analyse GC sur colonne achirale. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,79-2,18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,37-2,59 (m, 4H, C(O)CH<sub>2</sub>), 3,00 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4,0 Hz, 1H, CH), 7,21-7,38 (m, 5H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

25,4 (CH<sub>2</sub>), 32,6 (CH-Ph), 41,1 (CH<sub>2</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>), 48,8 (CH<sub>2</sub>), 126,5 (CH), 126,6 (CH), 128,6 (CH), 144,3 (C), 210 (C=O)

**GC achirale :**

Colonne : DB 1701

Gaz vecteur : helium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 70°C (1 min) et 20°C/min à 210°C

t<sub>R</sub> = 8,6 min**HPLC chirale :**

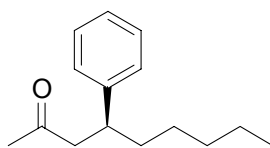
Colonne : Chiralpak AS-H

hexane/iPrOH (98/2)

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

t<sub>R</sub> (S) = 19,6 min, t<sub>R</sub> (R) = 21,1 min

**(4S)-4-phénylnonan-2-one****C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O****M = 218****Huile incolore**

Obtenu après réaction de la non-3-én-2-one et de l'acide phénylboronique selon le mode opératoire général. La conversion est déterminé par analyse GC sur colonne achirale. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

0,80 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>), 1,10-1,25 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,51-1,65 (m, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,01 (s, CH<sub>3</sub>), 2,73 (dd,  $J = 7,2, 3,0$  Hz, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>CHPh), 3,10 (tt,  $^3J_{\text{HH}} = 7,5, ^3J_{\text{HH}} = 7,3$  Hz, 1H, CH-Ph), 7,15-7,30 (m, 5H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

14,0 (CH<sub>3</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 31,6 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH), 41,2 (CH<sub>2</sub>), 50,6 (CH<sub>2</sub>), 126,2 (CH), 127,4 (CH), 128,5 (CH), 144,5 (C), 209 (C=O)

**GC achirale :**

Colonne : DB 1701

Gaz vecteur : helium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 70°C (1 min) et 20°C/min à 210°C

t<sub>R</sub> = 8,6 min**HPLC chirale :**

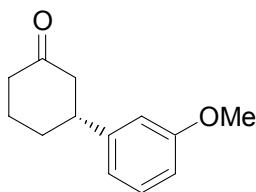
Colonne : Chiralcel OJ

hexane/iPrOH (98/2)

Débit : 0,8 mL/min

λ = 215 nm

t<sub>R</sub> (S) = 9,30 min, t<sub>R</sub> (R) = 10,0 min

**(3R)-3-(3-méthoxyphényl)cyclohexanone****C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>****M = 204****Huile incolore**

Obtenu après réaction de la cyclohexanone et de l'acide 3-méthoxyphénylboronique selon le mode opératoire général. La conversion est déterminé par analyse GC sur colonne achirale. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,72-1,87 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 2,06-2,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,33-2,63 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 2,98 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3,6 Hz, 1H, CH), 3,80 (s, 3H), 6,76-6,82 (m, 3H), 7,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

25,5 (CH<sub>2</sub>), 32,7 (CH<sub>2</sub>), 41,2 (CH), 44,7 (CH<sub>2</sub>), 48,9 (CH<sub>2</sub>), 55,2 (CH<sub>3</sub>), 111,6 (CH), 112,7 (CH), 118,9 (CH), 129,7 (CH), 146,0 (C), 159,8 (C), 211,0 (C=O)

**GC achirale :**

Colonne : DB 1701

Gaz vecteur : helium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 70°C (1 min) et 20°C/min à 210°C

t<sub>R</sub> = 5,5 min**HPLC chirale :**

Colonne : Chiralcel OJ

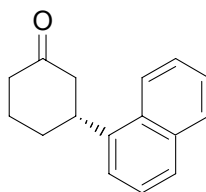
hexane/iPrOH (90/10)

Débit : 1,0 mL/min

λ = 215 nm

t<sub>R</sub> (S) = 14,7 min, t<sub>R</sub> (R) = 16,6 min



**(3R)-3-(1-naphtyl)cyclohexanone****C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O****M = 224****Huile incolore**

Obtenu après réaction de la cyclohexanone et de l'acide 1-naphtylboronique selon le mode opératoire général. La conversion est déterminé par analyse GC sur colonne achirale. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,85-2,08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,16-2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,41-2,81 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,86 (m, 1H, CH), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,76 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,88 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,5 Hz, 1H, CH), 8,04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

25,6 (CH<sub>2</sub>), 32,3 (CH<sub>2</sub>), 39,4 (CH), 41,4 (CH<sub>2</sub>), 48,6 (CH<sub>2</sub>), 122,4 (CH), 122,7 (CH), 125,5 (CH), 125,6 (CH), 126,2 (CH), 127,2 (CH), 129,1 (CH), 130,9 (C), 134,0 (C), 140,0 (C), 211,2 (C=O)

**GC achirale :**

Colonne : DB 1701

Gaz vecteur : helium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 70°C (1 min) et 20°C/min to 210°C

t<sub>R</sub> = 11,3 min**HPLC chirale :**

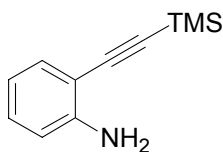
Colonne : Chiralpak AD

hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 1,0 mL/min

λ = 215 nm

t<sub>R</sub> (S) = 10,7 min, t<sub>R</sub> (R) = 13,9 min

2-triméthylsilanyléthynylphénylamine **61**

**C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NSi**

**M = 189**

**Solide blanc**

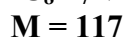
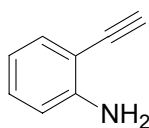
Dans un ballon de 50 mL, 7 mL de DMF distillé et dégazé sont ajoutés à 6,02 g de 2-iodoaniline (27,5 mmoles, 1 éq.) et 20 mL de Et<sub>2</sub>NH. 5,83 mL de éthynyltriméthylsilane (41,25 mmoles, 1,5 éq.), 159 mg (0,5 mol%) et 52 mg d'iodure de cuivre (0,5 mol%) sont ajoutés dans cet ordre à la solution. La solution homogène est agité 2 heures à température ambiante. Après ajout de 20 mL d'éther et 20 mL d'une solution aqueuse de HCL 1N, la phase aqueuse est extraite avec 2\*10 mL d'éther. La phase organique est lavée avec 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 70 :30) pour conduire à 5,02 g du produit de couplage attendu (96%).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

0,29 (s, 9H), 4,24 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,66 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 2H, CH), 6,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, 1H, CH), 7,12 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,8 Hz, 1H, CH), 7,31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,3 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

0,0 (Si-CH<sub>3</sub>), 99,6 (C), 101,7 (C), 107,6 (C), 114,0 (CH), 117,6 (CH), 129,7 (CH), 132,1 (CH), 148,1 (C)

**2-éthynylphénylamine 62**

**Solide blanc**

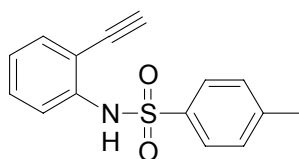
Dans un ballon de 250 mL, 5,0 g de 2-triméthylsilanyléthynylphénylamine (26,5 mmol, 1 éq.) sont solubilisés dans 150 mL de MeOH dégazé. En une seule fois, 4,61 g (79,5 mmol, 3 éq.) sont ajoutés dans cet ordre à la solution. La solution homogène est agitée 24 heures à température ambiante concentrée sous vide. Après ajout de 25 mL d'éther et 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase aqueuse est extraite avec 2\*10 mL d'éther. La phase organique est lavée avec 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 2,65 g de produit attendu (86%).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

3,40 (s, 1H), 4,25 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,68 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 2H, CH), 6,70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, 1H, CH), 7,15 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 1H, CH), 7,34 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,7 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

80,6 (C), 82,5 (CH), 106,6 (C), 114,0 (CH), 117,8 (CH), 130,1 (CH), 132,6 (CH), 148,5 (C)

**N-(2-éthynylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide 63****C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S****M = 271****Solide blanc**

Dans un ballon de 250 mL, 2,65 g de 2-éthynylphénylamine (22,5 mmoles, 1 éq.) sont solubilisés dans 150 mL de dichlorométhane distillé et dégazé. 50 mg de DMAP et 9,2 mL de pyridine (112,5 mmoles, 5 éq.) sont alors additionnés dans cet ordre à la solution. La température est abaissée à 0°C et 5,15 g de chlorure de tosylo dans 40 mL de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte. La solution est agitée 30 minutes à 0°C et 24 heures à température ambiante. Après ajout de 50 mL d'une solution aqueuse de HCl 1N, la phase aqueuse est extraite avec 2\*25 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 75 mL d'eau et 75 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 5,5 g de produit attendu (90%).

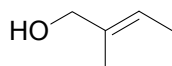
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

2,37 (s, 3H), 3,37 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,00 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 2H, CH), 7,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, 2H), 7,24-7,36 (m, 2H, CH), 7,59 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,5 Hz, 1H, CH), 7,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 2H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

21,5 (CH<sub>3</sub>), 78,5 (C), 84,4 (CH), 112,6 (C), 119,2 (CH), 124,1 (CH), 127,3 (CH), 129,6 (CH), 130,1 (CH), 132,5 (CH), 135,9 (C), 138,4 (C), 144,1 (C)

**2-méthylbut-2-én-1-ol 64**



**C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O**

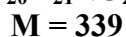
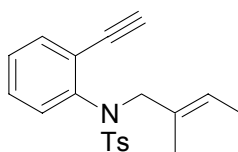
**M = 86**

**Huile incolore**

Dans un ballon de 250 mL, 4,0 g d'acide tiglique (40 mmoles) sont solubilisés dans 70 mL de THF anhydre et dégazé. La température est abaissée à -78°C et 30 mL de LiAlH<sub>4</sub> 1,0 M dans le THF (30 mmoles) sont ajoutés goutte à goutte. La solution est agitée 30 minutes à -78°C et 4 heures à température ambiante. Après ajout de 50 mL d'eau, la phase aqueuse est extraite avec 2\*25 mL d'éther. La phase organique est lavée avec 75 mL d'eau et 75 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide léger à froid, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 3,2 g de produit réduit attendu (93%).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,5 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,66 (d, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,48 (qd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,4 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 2H, CH)

***N*-(2-éthynylphényl)-*N*-(2-méthylbut-2-ényl)-4-méthylbenzènesulfonamide 65****Solide blanc**

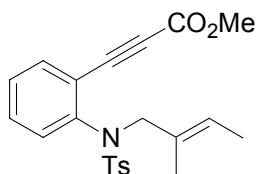
Dans un ballon de 250 mL, 2,41 g de *N*-(2-éthynylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide (8,9 mmoles, 1 éq.), 2,30 g de 2-méthylbut-2-én-1-ol (26,7 mmoles, 3 éq.) et 4,66 g de triphénylphosphine (17,8 mmoles, 2 éq.) sont solubilisés dans 100 mL de toluène distillé et dégazé. La température est abaissée à 0°C et 8,05 mL de DEAD à 40% (17,8 mmoles, 2 éq.) dans le toluène sont ajoutés goutte à goutte. La solution est agitée 30 minutes à 0°C et 24 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 2,8 g d'un solide blanc (93%).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ ppm) :**

1,40 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,67 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,91 (s, 1H, CH), 4,19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,17 (qd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 1H), 7,08-7,59 (m, 8H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT, δ ppm) :**

13,3 (CH<sub>3</sub>), 14,1 (CH<sub>3</sub>), 21,5 (CH<sub>3</sub>), 58,3 (CH<sub>2</sub>), 80,4 (C), 81,7 (CH), 123,1 (C), 124,7 (CH), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 129,0 (CH), 129,3 (CH), 130,5 (C), 131,3 (CH), 134,1 (CH), 136,7 (C), 140,3 (C), 143,1 (C)

**{2-[(2-méthylbut-2-ényl)-(4-toluènesulfonyl)amino]phényl}proynoate de méthyle 66****C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S****M = 397****Solide blanc**

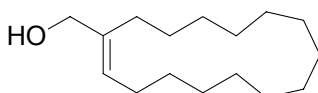
Dans un ballon de 250 mL, 1,31 g de N-(2-éthynylphényl)-4-méthyl-N-(2-méthylbut-2-ényl)benzènesulfonamide (3,9 mmoles, 1 éq.) sont solubilisés dans 100 mL d'éther anhydre et dégazé. La température est abaissée à -78°C et 3 mL de n-BuLi à 1,9 M dans l'hexane (5,85 mmoles, 1,5 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. La solution est agitée 1 heure à -78°C et 900 mL de chloroformate de méthyle (11,7 mmoles, 3,0 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. La solution est agitée 15 minutes à -78°C et 2 heures à température ambiante. Après ajout de 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NH<sub>4</sub>Cl, la phase aqueuse est extraite avec 2\*20 mL d'éther. La phase organique est lavée avec 75 mL d'eau et 75 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 1,02 g d'ester attendu (66%).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,39 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,66 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,17 (qd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 1H), 7,19-7,59 (m, 8H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

13,3 (CH<sub>3</sub>), 14,0 (CH<sub>3</sub>), 21,5 (CH<sub>3</sub>), 52,6 (CH<sub>3</sub>), 58,4 (CH<sub>2</sub>), 83,0 (C), 84,0 (C), 120,5 (C), 125,1 (CH), 127,8 (CH), 128,0 (CH), 129,5 (CH), 130,2 (C), 131,1 (C), 132,2 (CH), 134,8 (CH), 136,1 (C), 141,2 (C), 143,5 (C), 153,9 (C-O)

cyclopentadéc-1-yl méthanol **67**

**C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O**  
**M = 238**  
**Solide blanc**

Dans un ballon de 10 mL, 300 mg de cyclopentadéc-1-èncarbaldéhyde (1,3 mmoles, 1 eq.) sont solubilisés dans 3 mL de THF. Le milieu réactionnel est refroidi à  $-78^{\circ}\text{C}$  et 2 mL de DIBAL à 1M dans le THF (2,0 mmoles, 1,6 éq.) L'agitation est poursuivie pendant 2 heures et 1 mL de MeOH sont ajoutés goutte à goutte. La solution est alors réchauffée jusqu'à température ambiante. Après ajout de 10 mL d'eau, la phase aqueuse est extraite avec 2\*10 mL d'éther. La phase organique est lavée avec 10 mL d'eau et 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 120 mg de produit réduit attendu (40%).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,10-1,50 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,05 (m, 25H), 3,99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,40 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,4 Hz, 1H, CH)

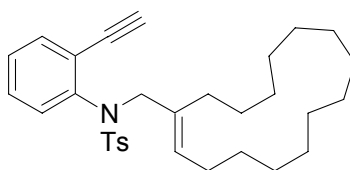
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 28,1 (CH<sub>2</sub>), 67,4 (CH<sub>2</sub>), 127,3 (CH<sub>2</sub>), 139,2 (C)

**Spectrométrie de Masse :**

M/Z : (DCI/NH<sub>3</sub>) 273 ([M + NH<sub>3</sub>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 4%), 256 ([M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%), 238 ([M - H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 75%), 336 ([M - H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>, 20%)



**N-cyclopentadéc-1-énylméthyl-N-(2-éthynylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide 68****C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>S****M = 491****Solide blanc**

Dans un schlenck de 25 mL, 135 mg de N-(2-éthynylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide (0,5 mmole, 1 éq.), 119 mg de cyclopentadéc-1-yl méthanol (0,5 mmole, 1 éq.) et 144 mg de triphénylphosphine (0,55 mmole, 1,1 éq.) sont solubilisés dans 6 mL de toluène distillé et dégazé. La température est abaissée à 0°C et 250 µL de DEAD à 40% dans le toluène (0,55 mmole, 1,1 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. La solution est agitée 15 minutes à 0°C et 5 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant, le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle 90:10) pour conduire à 210 mg d'un solide blanc (86%).

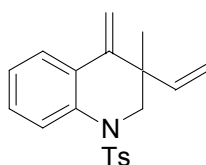
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,0-1,60 (m, 22H), 1,79 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,91 (s, 1H), 4,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,08 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 1H), 7,15-7,30 (m, 4H), 7,41 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

21,5 (CH<sub>3</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 27,8 (CH<sub>2</sub>), 55,9 (CH<sub>2</sub>), 80,6 (C), 81,8 (CH), 123,2 (C), 127,7 (CH), 127,9 (CH), 129,1 (CH), 129,3 (CH), 131,5 (CH), 131,8 (CH), 133,9 (C), 134,1 (CH), 136,8 (C), 140,3 (C), 143,1 (C)

## 3-méthyl-4-méthylène-1-(toluène-4-sulfonyl)-3-vinyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



$$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$$

$$\text{M} = 339$$

Huile jaune

Obtenu selon le mode opératoire général. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du brut de réaction. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :**

1,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,69 (d,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 12,2$  Hz, 1H, CH), 3,82 (d,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 12,2$  Hz, 1H, CH), 5,05 (s, 1H, CH), 5,13 (dd,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 17,4$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{HH}} = 1,0$  Hz, 1H, CH), 5,15 (dd,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 10,6$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{HH}} = 1,0$  Hz, 1H, CH), 5,60 (s, 1H, CH), 5,89 (dd,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 17,4$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 10,6$  Hz, 1H, CH), 7,00 (td,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,6$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1,2$  Hz, 1H, CH), 7,13 (td,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,8$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1,6$  Hz, 1H, CH), 7,28 (d,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,2$  Hz, 1H, CH), 7,52 (dd,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8,3$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1,1$  Hz, 1H, CH), 7,61 (dd,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,9$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1,6$  Hz, 1H, CH), 7,73 (dt,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8,4$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1,8$  Hz, 1H, CH)

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT,  $\delta$  ppm) :**

20,5 ( $\text{CH}_3$ ), 22,2 ( $\text{CH}_3$ ), 41,5 (C), 54,9 ( $\text{CH}_2$ ), 108,1 ( $\text{CH}_2$ ), 113,9 ( $\text{CH}_2$ ), 118,4 (CH), 122,4 (CH), 124,6 (CH), 125,9 (CH), 127,2 (CH), 128,7 (CH), 129,0 (CH), 136,6 (C), 136,7 (C), 140,9 (CH), 142,7 (C), 144,6 (C)

**Chromatographie Liquide Haute Performance chirale :**

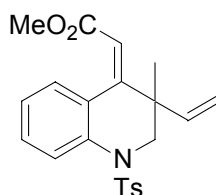
Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (98/2)

Débit : 0,6 mL/min

 $\lambda = 254$  nm $t_{\text{R}}(S) = 14,3$  et  $t_{\text{R}}(R) = 15,2$  min

**[3-méthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-3-vinyl-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-ylidène]éthanoate de méthyle**



**C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S**

**M = 397**

**Huile jaune**

Obtenu selon le mode opératoire général. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

1,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12,6 Hz, 1H, CH), 3,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,86 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12,6 Hz, 1H, CH), 5,02 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15,5 Hz, 1H, CH), 5,04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12,6 Hz, 1H, CH), 5,58 (s, 1H, CH), 5,60 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17,5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10,6 Hz, 1H, CH), 7,07 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 1H, CH), 7,16 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 2H, CH), 7,28 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,5 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0,3 Hz, 1H, CH), 7,32 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 1H, CH), 7,49 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 2H, CH), 7,73 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0,4 Hz, 1H, CH)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

21,5 (CH<sub>3</sub>), 23,7 (CH<sub>3</sub>), 46,3 (C), 51,2 (CH<sub>2</sub>), 55,5 (CH), 113,5 (CH), 115,2 (CH), 123,4 (CH), 123,9 (CH), 127,3 (CH), 129,5 (CH), 130,0 (CH), 130,2 (CH), 135,2 (C), 136,7 (C), 141,2 (CH), 143,7 (C), 153,8 (C), 166,7 (C=O)

**Chromatographie Liquide Haute Performance chirale :**

Colonne : Chiralpak AS-H

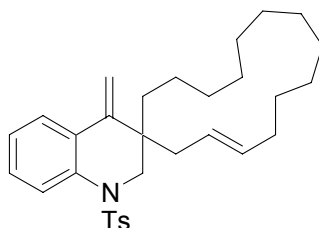
hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 0,6 mL/min

λ = 215 nm

t<sub>R</sub> (R) = 35,8 et t<sub>R</sub> (S) = 39,3 min

**4-méthylène-1-(toluène-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline-3-spirocyclopentadéc-3'-ène**



**C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>S**

**M = 491**

**Huile jaune**

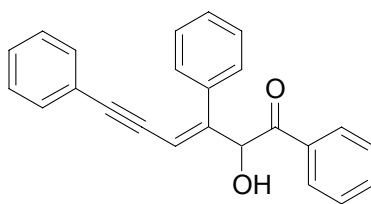
Obtenu selon le mode opératoire général. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

0,80-1,75 (m, 22H), 1,90-2,25 (m, 2H), 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,69 (d, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 12,1 Hz, 1H), 3,90 (d, <sup>1</sup>J<sub>HH</sub> = 12,1 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,35-5,55 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 7,12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0,9 Hz, 1H), 7,70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,3 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT, δ ppm) :**

21,5 (CH<sub>3</sub>), 22,9 (CH<sub>2</sub>), 25,4 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 44,1 (CH<sub>2</sub>), 54,5 (CH<sub>2</sub>), 108,8 (CH<sub>2</sub>), 119,2 (CH), 123,2 (CH), 123,4 (CH), 126,1 (CH), 126,2 (C), 127,0 (CH), 128,2 (CH), 129,7 (CH), 131,6 (CH), 133,0 (CH), 135,8 (C), 137,0 (C), 143,7 (C), 146,4 (C)

**2-hydroxy-1,3,6-triphénylhex-3-én-5-yn-1-one****C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>****M = 338****Huile jaune**

Obtenu selon le mode opératoire général. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut de réaction. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :**

4,49 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 5,8 Hz, 1H, CH), 5,79 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 5,8 Hz, 1H, CH), 6,10 (s, 1H, OH), 7,19-7,49 (m, 13 H), 7,81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,1 Hz, 2H, CH)

**Chromatographie Liquide Haute Performance chirale :**

Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (90/10)

Débit : 1,0 mL/min

λ = 254 nm

t<sub>R</sub> = 10,8 et 13,8 min

**RESUME**

Ce manuscrit présente le développement de nouvelles diphosphines et phosphoramidites atropoisomères dissymétriques et leurs applications en catalyse énantiosélective.

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de deux nouvelles diphosphines atropoisomères dépourvues de symétrie  $C_2$ . Ces nouveaux ligands optiquement purs, appelés MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS, possèdent chacun un squelette biaryle dissymétrique obtenu par couplage intramoléculaire diastéréosélectif entre deux cycles aromatiques reliés par une agrafe chirale. L'évaluation de ces ligands dans des réactions de catalyse énantiosélectives a montré leur véritable efficacité. En effet, de très bonnes sélectivités ont été obtenus en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du ruthénium, pour la réaction d'addition-1,4 d'acides boroniques sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées catalysée par des complexes du rhodium et pour la réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,7 catalysée par des complexes du palladium. De plus, les propriétés stériques du MeO-NAPhePHOS et TriMe-NAPhePHOS ont été réalisées grâce à des calculs de modélisation moléculaire. Des tests comparatifs d'hydrogénation asymétrique réalisés avec nos deux ligands, le BINAP et le MeO-BIPHEP ont montré que les caractéristiques géométriques des diphosphines atropoisomères étaient hautement corrélées aux énantiosélectivités observées.

Dans une deuxième partie, nous avons utilisé l'approche synthétique développée pour l'obtention de nouveaux ligands phosphoramidites dissymétriques présentant un phosphore stéréogène. Leur évaluation en catalyse énantiosélective, comme l'hydrogénation et les additions conjuguées, a montré qu'il était indispensable de disposer de ligands énantio- et diastéréomériquement purs afin d'identifier l'espèce la plus active et sélective.

**MOTS CLES** : diphosphine, phosphoramidite, atropoisomérisation, dissymétrie, catalyse homogène, énantiosélectivité, diastéréosélectivité, ruthénium, rhodium, palladium, modélisation moléculaire, angle dièdre.

**ABSTRACT**

This manuscript concerns the development of a versatile approach to new and chiral unsymmetric atropisomeric monodentate and bidentate phosphorus ligands, devoid of  $C_2$ -symmetry in the biaryl scaffold. The optically pure unsymmetrical biaryl moiety is obtained by a known stereoselective coupling reaction between two aryl groups connected by a chiral tether, through ether linkages.

Our first target was the synthesis of two new unsymmetric atropisomeric diphosphines which combines the naphthyl, methoxyphenyl and trimethylphenyl fragments of BINAP, MeO-BIPHEP and HexaPHEMP, respectively. MeO-NAPhePHOS and TriMe-NAPhePHOS represent the first examples of atropisomeric diphosphines bearing heterotopic biaryl moieties.

The catalytic efficiency of these ligands in enantioselective catalysis has been settled. Thus, MeO-NAPhePHOS and TriMe-NAPhePHOS have proved to be very efficient in ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation, in rhodium-mediated 1,4-addition of organoboron derivatives on  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and in palladium-catalyzed cycloisomerization of 1,7-enynes. Furthermore, we have evaluated their structural properties via molecular modeling calculations and established a correlation between the dihedral angle  $\theta$  of the diphosphines and the observed enantioselectivities in ruthenium-promoted asymmetric hydrogenation reactions of prochiral ketoesters and olefins. In this comparative study, we have compared our two unsymmetric ligands with two other atropisomeric diphosphines : BINAP and MeO-BIPHEP.

In a second part, we have developed the synthesis of new unsymmetric atropisomeric phosphoramidite ligands whose particularity is the lack of  $C_2$  symmetry in their biaryl scaffold. Preliminary studies of the role of the new stereogenic phosphorus in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation and in rhodium-mediated 1,4-addition of organoboron derivatives on enones has been settled as well.

**KEYWORDS** : diphosphine; phosphoramidite, atropisomeric, unsymmetry, homogeneous catalysis, enantioselectivity, diastereoselectivity, ruthenium, rhodium, molecular modeling, dihedral angle.