



Synphos et difluorphos : diphosphines chirales par atropoisométrie. Évaluation des propriétés stériques et électroniques, synthèse d'analogues et applications en catalyse asymétrique

Séverine Jeulin

► To cite this version:

Séverine Jeulin. Synphos et difluorphos : diphosphines chirales par atropoisométrie. Évaluation des propriétés stériques et électroniques, synthèse d'analogues et applications en catalyse asymétrique. Chimie. Chimie ParisTech, 2005. Français. NNT : . pastel-00001690

HAL Id: pastel-00001690

<https://pastel.hal.science/pastel-00001690>

Submitted on 9 Sep 2010

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 :

Séverine JEULIN

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI

Sujet de la thèse :

**SYNPHOS[®] ET DIFLUORPHOS[®] :
DIPHOSPHINES CHIRALES PAR ATROPOISOMÉRIE**

**ÉVALUATION DES PROPRIÉTÉS STÉRIQUES ET ÉLECTRONIQUES,
SYNTHÈSE D'ANALOGUES ET APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMÉTRIQUE**

Soutenue le 9 décembre 2005,

Devant le jury composé de :

M. A. ALEXAKIS	Professeur à l'Université de Genève	Rapporteur
M. P. LE FLOCH	Professeur à l'Ecole Polytechnique	Rapporteur
M. F. SANNICOLÒ	Professeur à l'Université de Milan	
M. M. MALACRIA	Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie	
M. J.-P. GENÊT	Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris	
M. P. DELLIS	Responsable Recherche et Développement SYNKEM	
M ^{me} V. VIDAL	Directeur de Recherche CNRS	

TABLE DES MATIERES

Introduction générale	1
PARTIE A. Rappels bibliographiques : diphosphines chirales par atropoisomérisation	13
<i>I. L'atropoisomérisation</i>	13
<i>II. Les différentes familles de diphosphines chirales par atropoisomérisation</i>	16
A. Diphosphines à motif binaphtyle	17
1. Le BINAP et ses analogues	17
2. Modifications et substitutions du squelette binaphtyle	18
3. Ligands dont le groupement phosphine n'est pas porté par le squelette binaphtyle	25
B. Diphosphines à motif biphenyle	26
1. Groupement carboné en positions 6,6' (série BIPHEMP)	27
2. Groupement oxygéné en positions 6,6' (série MeO-BIPHEP)	29
C. Diphosphines à motif bihétéroaromatique	34
1. Squelette biphenyle	35
2. Squelette bihétéroaromatique à 5 chaînons	35
3. Squelette bihétéroaromatique à 6 chaînons	37
D. Diphosphines dépourvues de symétrie C_2	38
1. Groupements différents sur les atomes de phosphore	39
2. Squelette biaryle dissymétrique	40
<i>III. Méthodes de synthèse des diphosphines chirales par atropoisomérisation</i>	42
A. Méthodes de couplage aryle-aryle	42
1. Couplage de type Ullmann	43
2. Couplage oxydant	44
3. Méthodes de couplage spécifiques des dérivés hétéroaromatiques	48
4. Couplages stéréosélectifs	49
B. Méthodes de dédoublement	52
1. Dédoublement au niveau du biphenol	52
2. Dédoublement au niveau de la diphosphine	58
3. Dédoublement au niveau du bis(oxyde de phosphore)	60
C. Modifications des substituants du phosphore	62
1. Méthodes de synthèse linéaires	62
2. Intermédiaire binaphtol ou biphenol énantio pur	65
3. Intermédiaire phosphorylé énantio pur	67
PARTIE B. Synthèse de nouveaux ligands phosphorés chiraux par atropoisomérisation	73
<i>I. Présentation des objectifs</i>	73
<i>II. Synthèse d'analogues du ligand SYNPHOS</i>	78
A. Schéma rétrosynthétique et choix des cibles	78
B. Synthèse d'un intermédiaire commun énantio pur de type bis(phosphonate)	80
1. Synthèse des arylphosphonates	80
2. Dimérisation du motif arylphosphonate	81
3. Dédoublement du bis(phosphonate) 12	82
C. Synthèse des analogues <i>m</i> -Xyl-SYNPHOS, <i>p</i> -Tol-SYNPHOS, <i>p</i> -CF ₃ -SYNPHOS	84
1. Mise au point de l'étape d'arylation	84
2. Synthèse du (<i>S</i>)- <i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	85
3. Synthèse du (<i>R</i>)- <i>p</i> -Tol-SYNPHOS	87
4. Synthèse du (<i>S</i>)- <i>p</i> -CF ₃ -SYNPHOS	88
D. Conclusion et perspectives	88
<i>III. Synthèse de nouveaux biphenols fluorés chiraux par atropoisomérisation : valorisation du motif bi(tétrafluorobenzodioxane)</i>	90
A. Synthèse de biphenols énantio purs à motif bi(tétrafluorobenzodioxane)	91
1. Schéma rétrosynthétique	91

2. Synthèse du motif biphenol	92
3. Tentatives de dédoublement du biphenol 20	95
4. Dédoublement du biphenol 21	97
B. Application à la synthèse de nouveaux phosphoramidites chiraux	100
1. Rappels bibliographiques	100
2. Synthèse du phosphoramidite dibromé 30	104
3. Synthèse du phosphoramidite <i>ortho</i> , <i>ortho</i> '-diarylé <i>o</i> -Ph-F ₈ -BIPhePHOS	106
4. Application du phosphoramidite <i>o</i> -Ph-F ₈ -BIPhePHOS 31 en hydrogénation asymétrique : étude préliminaire.	108
C. Conclusion et perspectives	112
PARTIE C. Evaluation des ligands SYNPHOS® et DIFLUORPHOS® en hydrogénation asymétrique	117
<i>I. Rappels bibliographiques</i>	<i>121</i>
A. Synthèse des catalyseurs chiraux ruthénium-diphosphine	121
B. Applications des catalyseurs <i>in situ</i> Ru(P*P)X ₂ en hydrogénation asymétrique	125
C. Cycle catalytique	128
<i>II. Influence des propriétés stériques et électroniques des diphosphines atropoisomères en hydrogénation asymétrique</i>	<i>131</i>
A. Profil stérique des diphosphines chirales par atropoisomérisation	131
1. Rappels bibliographiques	131
2. Intérêt de la modélisation moléculaire	137
3. Résultats : mesure du paramètre angle dièdre θ	139
4. Bilan	146
B. Profil électronique des diphosphines chirales par atropoisomérisation	147
1. Rappels bibliographiques	147
2. Résultats : comparaison des trois échelles électroniques	151
3. Comparaison des différentes échelles	157
4. Bilan : profil stéréoélectronique des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS	159
C. Influence des paramètres stéréo-électroniques sur la cinétique en hydrogénation asymétrique	160
1. Rappels bibliographiques	160
2. Résultats : diphosphines comportant un squelette biphenyle	160
3. Comparaison avec les diphosphines bihétéroaromatiques	162
4. Tentative de rationalisation	164
D. Influence des paramètres stéréo-électroniques sur la sélectivité en hydrogénation asymétrique	166
1. Substrats de la série 1	167
2. Substrats de la série 2	170
3. Bilan : relation structure /énantiosélectivité	173
E. Conclusion	174
<i>III. Utilisation des catalyseurs Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS® pour la synthèse d'alcools chiraux d'intérêt industriel</i>	<i>175</i>
A. Synthèse de catalyseurs Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS® préformés	176
1. Catalyseurs cationiques mononucléaires Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS®	176
2. Catalyseurs anioniques dinucléaires Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS®	177
B. Valorisation du ligand DIFLUORPHOS® dans l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters halogénés.	178
1. Hydrogénation asymétrique du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle	178
2. Hydrogénation asymétrique du 4-chloro-acétoacétate d'éthyle	184
3. Hydrogénation asymétrique de β-cétoesters aromatiques fluorés	188
C. Valorisation du ligand SYNPHOS® dans l'hydrogénation asymétrique de cétones β-fonctionnalisées	189
1. Synthèse du (<i>R</i>)-3-hydroxy-3-phenylpropionate d'éthyle	189
2. Synthèse du (<i>S</i>)-4-benzyloxy-3-hydroxybutyrate d'éthyle	192
<i>IV. Utilisation de complexes cationiques du ruthénium pour l'hydrogénation énantiosélective d'oléfines</i>	<i>197</i>
A. Hydrogénation asymétrique de liaisons C=C tétrasubstituées	197
1. Rappels bibliographiques	197

2. Hydrogénation asymétrique de β -(acylamino)acrylates cycliques	203
B. Synthèse de l'ester de Roche par hydrogénation asymétrique	210
1. Rappels bibliographiques	210
2. Essais d'hydrogénation asymétrique	212
V. Conclusion	217
PARTIE D. Evaluation des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS en catalyse asymétrique: formation de liaisons C-C	221
I. Couplage réducteur asymétrique	226
II. Cycloisomérisation d'énynes 1,7	228
A. Rappels bibliographiques	228
B. Résultats	230
C. Conclusion	233
III. Réaction de Heck asymétrique	233
A. Rappels bibliographiques	233
1. Version intramoléculaire	233
2. Version intermoléculaire	234
B. Résultats : réaction de Heck intermoléculaire, arylation du 2,3-dihydrofurane	235
1. Synthèse des réactifs	235
2. Tests catalytiques	235
3. Conclusion et perspectives	238
C. Résultats : réaction de Heck intramoléculaire	239
1. Synthèse des réactifs	239
2. Tests catalytiques	240
3. Conclusion	244
IV. Perspectives	245
Conclusion générale	249
Partie expérimentale	255
Annexes	349
Annexe 1 : Applications des ligands phosphoramidites chiraux par atropoisomérisation en catalyse asymétrique	I
Annexe 2 : Mécanique Moléculaire	XIV
Annexe 3 : Installation de Chimie Parallèle (Top Industrie)	XVII
Annexe 4 : Valorisation des compétences, un nouveau chapitre de la thèse	XVIII
Publications	XXXI

LISTE DES ABREVIATIONS

A	Ac	:	acétyle
	acac	:	acétylacétonate
	Ar	:	aryle
B	Bn	:	benzyle
	<i>n</i>-Bu	:	<i>n</i> -butyle
	<i>s</i>-Bu	:	<i>s</i> -butyle
	<i>t</i>-Bu	:	<i>tert</i> -butyle
	Bz	:	benzoyle
C	CCM	:	chromatographie sur couche mince
	cod ou COD	:	cycloocta-1,5-diène
	cot	:	cycloocta-1,3,5-triène
	CPG	:	chromatographie en phase gazeuse
	Cy	:	cyclohexyle
D	DABCO	:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	dba	:	dibenzylidèneacétone
	DBTA	:	acide dibenzoyltartrique
	DCM	:	dichlorométhane
	DDQ	:	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
	DEAD	:	diisopropylazodicarboxylate de diéthyle
	DIAD	:	diisopropylazodicarboxylate de diisopropyle
	DIPA	:	diisopropylamine
	DMA	:	diméthylacétamide
	DMAP	:	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
	DME	:	diméthoxyéthane
	DMF	:	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMSO	:	diméthylsulfoxyde
	DPEN	:	diphényléthylènediamine
	dppb	:	1,2-bis(diphénylphosphino)butane
	dppe	:	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
	dppf	:	1,2-bis(diphénylphosphino)ferrocène
	dppp	:	1,2-bis(diphénylphosphino)propane
E	<i>ed</i>	:	excès diastéréomérique
	<i>ee</i>	:	excès énantiomérique
	eq ou éq.	:	équivalent
	Et	:	éthyle
H	HMPT	:	hexaméthylphosphotriamide
	HPLC	:	chromatographie liquide haute pression
I	IC	:	ionisation chimique
	IE	:	impact électronique
	IR	:	infra-rouge
L	L*	:	ligand chiral
	LDA	:	diisopropylamidure de lithium
M	Me	:	méthyle
	MOM	:	méthoxyméthyle
N	nbd ou NBD	:	norbornadiène
	NBS	:	<i>N</i> -bromosuccinimide
	NMP	:	<i>N</i> -méthyl-2-piperidone
P	PEG	:	poly(éthylène glycol)

	Ph	:	phényle
	P*P	:	diphosphine chirale
	PMP	:	1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine
	PPA	:	acide polyphosphorique
	PPTS	:	pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonate
	<i>i</i>-Pr	:	<i>iso</i> -propyle
R	RMN	:	résonance magnétique nucléaire
T	Tf	:	triflyle (trifluorométhanesulfonyle)
	THF	:	tétrahydrofurane
	THP	:	tétrahydropyrane
	TMEDA	:	tétraméthyléthylènediamine
	TMP	:	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
	TMS	:	triméthylsilyle
	tof	:	turn-over frequency
	<i>o</i>-Tol	:	<i>ortho</i> -tolyle
	<i>p</i>-Tol	:	<i>para</i> -tolyle
	ton	:	turn-over number
	Ts	:	tosyle (<i>para</i> -toluènesulfonyle)
X	<i>m</i>-Xyl	:	<i>meta</i> -xylyle

Introduction générale

Introduction générale

La chiralité moléculaire est une caractéristique élémentaire du monde vivant. Les molécules naturelles chirales comme les acides α -aminés ou les sucres existent à l'état naturel sous la forme d'un unique énantiomère. Cette propriété détermine les fonctions biologiques et physiologiques des protéines, récepteurs et des différents acides nucléiques des organismes vivants, qui peuvent interagir de façon radicalement différente avec l'un ou l'autre des énantiomères d'un composé chiral. En effet, les deux énantiomères d'une molécule bioactive possèdent bien souvent des propriétés biologiques différentes. Dès 1894, Piutti avait remarqué que la (*S*)-asparagine, amide de l'acide aspartique (un acide aminé naturel) était insipide, alors que son énantiomère (*R*) avait un goût sucré. Cette propriété a été exploitée pour la mise au point de l'aspartame, un dipeptide formé entre l'acide (*S*)-aspartique et l'ester méthylique de la (*S*)-phénylalanine, qui est un excellent agent sucrant non calorique (Schéma 1).

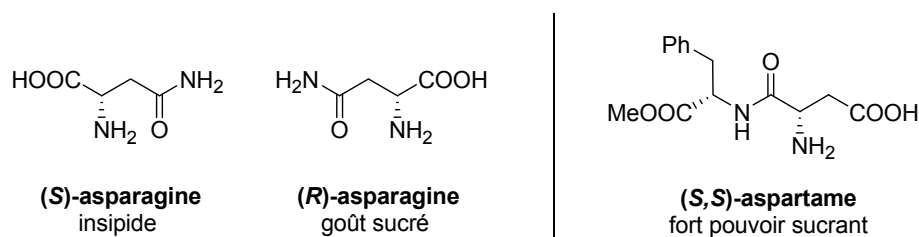


Schéma 1

Actuellement, l'obtention de molécules chirales énantiopures est un enjeu crucial pour la synthèse de composés biologiquement actifs, particulièrement dans les domaines de la pharmacie, de l'agrochimie, des cosmétiques et de la parfumerie.¹ En effet, il existe de multiples exemples pour lesquels l'activité biologique d'un composé est principalement due à l'un des énantiomères, alors que l'autre énantiomère est toxique ou tout simplement inactif. L'exemple le plus connu est celui de la Thalidomide (Schéma 2). A la fin des années 1950, ce nouveau sédatif doux est commercialisé en Europe sous la forme d'un mélange racémique (Contergan[®]). Ce médicament était surtout utilisé par les femmes enceintes. Après quelques années de commercialisation, de nombreuses malformations chez les nouveaux-nés ont été attribuées à l'usage de la Thalidomide. Une étude pharmacologique sur des animaux a montré que l'activité tératogène néfaste était essentiellement due à l'énantiomère (*S*). Des études plus récentes indiquent toutefois que la Thalidomide se racémise aisément dans le sang, ce qui montre que même l'emploi thérapeutique de la (*R*)-Thalidomide était voué à l'échec. De façon inattendue, ce médicament a trouvé récemment de nouvelles applications dans le traitement du cancer et du sida et la FDA (US Food and Drug Administration) a approuvé en 1998 son utilisation dans le traitement de la lèpre (Thalomid[®]).

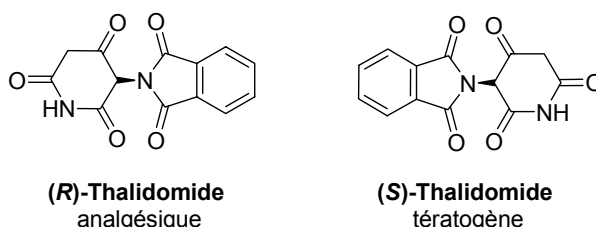


Schéma 2

¹ Revues générales sur la synthèse asymétrique : a) Clayden, J.; Greeves, N. ; Warren, S. ; Wothers, P. *Chimie Organique*, Ed. De Boeck, **2002**, Chap.45 : Synthèse asymétrique, pp. 1219-1243. b) Kagan, H.B. *L'actualité chimique*, **2003**, 11-12, 10-14.

Cette affaire a eu d'importantes répercussions dans l'industrie pharmaceutique. Depuis 1992, la FDA impose une réglementation stricte dans ce domaine : toute société pharmaceutique qui souhaite mettre sur le marché un nouveau composé racémique, se doit de caractériser individuellement les propriétés biologiques de chaque énantiomère et de démontrer que l'énantiomère indésirable n'a pas d'effets secondaires ou ne présente pas de toxicité. Ainsi, parmi les dix médicaments les plus vendus dans le monde actuellement, neuf contiennent un principe actif chiral. Le marché des molécules commercialisées sous la forme d'un unique énantiomère représentait près de 9 milliards \$ en 2004 et devrait atteindre 15 milliards \$ en 2009, ce qui représente une croissance de plus de 11% par an.²

La mise au point de méthodes de synthèse énantiosélective efficaces, est donc rapidement devenue une nécessité scientifique et économique. Il existe actuellement quatre méthodes générales d'obtention de composés énantio-purs :³

- La séparation d'énantiomères par dédoublement chimique ou HPLC chirale. En particulier, la cristallisation d'adduits diastéréomères est encore utilisée dans plus de 50% des synthèses de médicaments énantio-purs. L'inconvénient majeur de cette méthode est la limitation du rendement théorique à 50% si l'énantiomère indésirable ne peut être recyclé.
- L'utilisation de fragments chiraux d'origine naturelle disponibles en grande quantité et à bas prix (réservoir de chiralité).
- La synthèse énantiosélective par voie biotechnologique, reposant sur l'utilisation de transformations enzymatiques ou microbiennes.
- La synthèse énantiosélective reposant sur l'action d'un agent chimique chiral sur un substrat prochiral. Cet agent chiral n'est pas incorporé dans le produit formé, il est éliminé ou recyclé en fin de réaction. Il peut être utilisé en quantité stoechiométrique ou catalytique. Le rendement théorique en composé énantio-pur est alors de 100%.

La version catalytique de la synthèse énantiosélective est évidemment celle qui présente souvent le plus d'intérêt en terme d'économie d'atomes, puisque l'auxiliaire chiral, souvent très coûteux, est utilisé en petites quantités pour produire des quantités importantes de composés optiquement actifs à haute valeur ajoutée.⁴ Une illustration visuelle de l'intérêt croissant des chimistes pour la catalyse asymétrique est représentée sur le Schéma 3.⁵

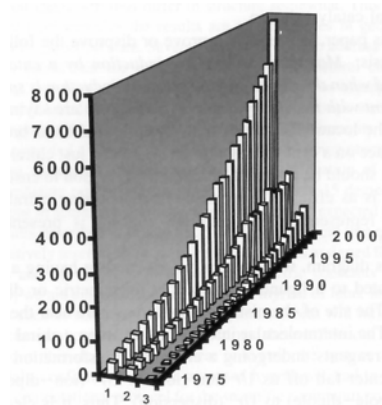


Schéma 3 : nombre de publications pour une recherche par mots-clés dans SciFinder : « chiral » (1), « synthèse asymétrique » (2) et « catalyse asymétrique » (3).

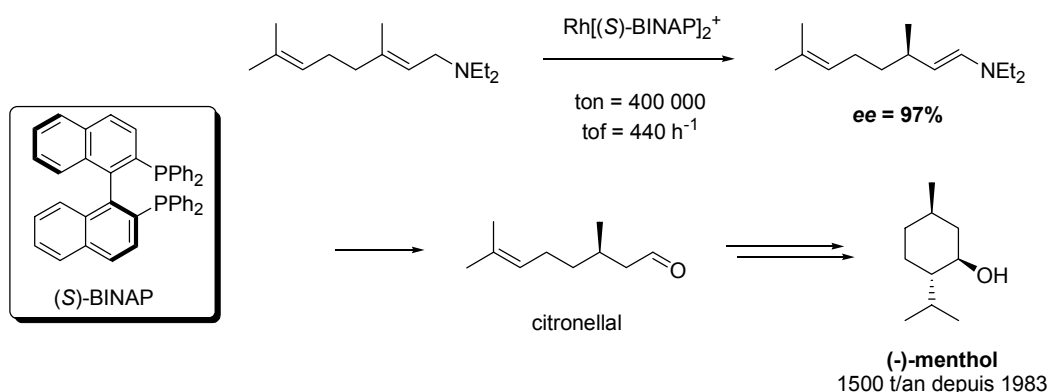
² Maureen Rouhi, A. *Chem. Eng. News*, **2004**, June 14, 47-62.

³ Blaser, H.U.; Spindler, F.; Studer, M. *Appl. Catal. A: General*, **2001**, 221, 119.

⁴ Revues sur la catalyse asymétrique : a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**, pp. 1-93. b) Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Ed. Springer: New-York, **1999**. c) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, Ed. Wiley: New-York, **2000**. d) Trost, B.M. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5348.

⁵ Schéma extrait de : Lipkowitz, K.B.; D'Hue, C.A.; Sakamoto, T.; Stack, J.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14255.

L'attribution du Prix Nobel de Chimie en 2001 à Noyori, Knowles et Sharpless, trois pionniers de la catalyse asymétrique, a récompensé les découvertes académiques dans ce domaine, mais également ses applications majeures au niveau industriel.⁶ Depuis la mise au point des premiers procédés de production utilisant la catalyse asymétrique par les sociétés Monsanto (hydrogénation, synthèse de la (*L*)-DOPA) et Sumitomo (cyclopropanation, synthèse de la cilastatin) au début des années 1970, leur nombre a augmenté régulièrement et on dénombre aujourd'hui une vingtaine de procédés industriels permettant la synthèse de composés optiquement actifs à l'échelle de plusieurs tonnes par an.^{3,7} Par exemple, le procédé de production du (-)-menthol utilisé par la société Takasago depuis les années 1980 permet la synthèse de plus de 1000 tonnes par an de ce composé énantiopur et utilise une étape clé d'isomérisation d'une allylamine catalysée par un complexe chiral du rhodium (Schéma 4).⁸



Au niveau industriel, les méthodes de synthèse par catalyse asymétrique sont souvent en compétition avec d'autres voies de synthèse énantiosélectives utilisant le dédoublement chimique ou les transformations biotechnologiques. Plusieurs critères doivent être remplis afin de permettre un développement industriel satisfaisant des procédés catalytiques énantiosélectifs:⁷

- *Choix du catalyseur.* Les systèmes de catalyse asymétrique les plus efficaces en phase homogène font intervenir des **ligands chiraux** complexés à un **métal de transition**. Ces auxiliaires chiraux contrôlent le mode d'approche des réactifs dans la sphère de coordination du catalyseur ainsi que leur transformation énantiosélective grâce à des interactions stériques et électroniques spécifiques. Le choix du bon ligand et du bon précurseur métallique adaptés à la réaction étudiée sont déterminants dans la réussite du procédé de catalyse.
- *Performance du catalyseur.* Elle se mesure en terme d'énantiosélectivité, mesurée par l'excès énantiomérique (*ee*, %) du produit chiral obtenu. En pharmacie, la réglementation impose des excès énantiomériques très élevés (*ee* > 99%) sauf si le produit peut être purifié ultérieurement. En agrochimie, des puretés optiques moins élevées (*ee* > 80%) sont communément admises. D'autres critères comme la chimiosélectivité du catalyseur (tolérance vis-à-vis d'autres groupes fonctionnels) et sa productivité, mesurée par le rapport substrat sur

⁶ a) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008. b) Knowles, W.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998. c) Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.

⁷ Blaser, H.-U. ; Spindler, F. ; Thommen, M. *Handbook for Homogeneous Hydrogenation*, Ed. De Vries J.G., Elsevier, C.J., Wiley, **2005**, sous presse.

⁸ Akutagawa, S. *Appl. Catal. A:General* **1995**, 128, 171.

catalyseur (S/C) ou le *turn over number* (*ton* = rapport du nombre de moles de produit formé sur le nombre de moles de catalyseur) sont décisifs pour le succès commercial du procédé. Pour des produits à haute valeur ajoutés, des *ton* supérieurs à 1000 sont acceptables, alors que pour des synthèses à plus grande échelle ou pour des composés moins coûteux, des *ton* de l'ordre de 50 000 sont couramment requis. Enfin, la capacité de production dépend du rendement horaire du procédé, mesuré par le *tof* (*turn over frequency* = *ton* par unité de temps, h⁻¹), qui doit être supérieur à 500 h⁻¹ pour des synthèses à petite échelle et supérieur à 10 000 h⁻¹ pour des procédés de production à grande échelle.

- *Disponibilité et coût du catalyseur.* Les ligands chiraux et les précurseurs métalliques utilisés en catalyse asymétrique sont souvent chers et/ou disponibles en quantités limitées. Le coût moyen des ligands, comme les diphosphines chirales par exemple, est de l'ordre de 100-500 \$ le gramme pour des quantités utilisées au laboratoire, et de 2 000 à 100 000 \$ le kilo à plus grande échelle. Actuellement, peu de ligands chiraux sont commerciaux et disponibles en quantités importantes, en regard du nombre de publications et de brevets parus dans ce domaine. De plus, l'obtention d'une licence pour l'utilisation commerciale d'un ligand chiral déjà breveté représente un coût supplémentaire pour le procédé.
- *Contraintes techniques.* La plupart des procédés catalytiques sont sensibles à la présence d'impuretés dans le substrat de départ et/ou dans les réacteurs qui peuvent empoisonner la réaction ou modifier la sélectivité du catalyseur. Cette sensibilité est due au fait que le catalyseur est par définition présent à des concentrations très faibles et que les espèces actives sont très réactives. De plus, les ligands et les complexes métalliques utilisés sont souvent sensibles à l'oxygène. La qualité du substrat et des réactifs (solvants, gaz ...) est alors cruciale. Le coût du substrat et la valeur ajoutée du produit chiral obtenu, sont également des paramètres importants pour la viabilité commerciale du procédé. D'autre part, la séparation du catalyseur et du produit du milieu réactionnel est souvent un enjeu critique. Les techniques de distillation, de cristallisation, d'extraction ou d'immobilisation du catalyseur sont des approches qui ont souvent permis le succès des procédés.
- *Temps de développement.* Le choix d'un système ligand-métal adapté au substrat à transformer, c'est à dire permettant d'obtenir la meilleure énantiosélectivité (*ee*) et la meilleure activité (*ton*, *tof*) est souvent un processus long et coûteux en termes d'efforts de recherche pour les entreprises. Ce choix passe souvent par la synthèse de nouveaux ligands ou la modification de ligands déjà existants, afin d'adapter leurs propriétés électroniques et stériques aux besoins de la réaction (« ligand tuning »). Le choix du précurseur métallique, des conditions de réaction (température, pression, solvants, concentration, temps) et des modes de purification sont également des paramètres souvent très longs à optimiser. La pression exercée sur les équipes de recherche, notamment dans l'industrie pharmaceutique, a conduit les chimistes à développer de nouveaux outils pour réduire le temps de mise au point des systèmes de catalyse homogène. Des outils de criblage haut débit à l'aide de robots et d'équipement haute pression en parallèle permettent actuellement, pour certaines réactions d'hydrogénation, l'évaluation de plus de 100 catalyseurs par jour.⁹

Parmi les différentes réactions de catalyse énantiosélective, l'hydrogénation asymétrique est, devant les réactions d'époxydation et de dihydroxylation catalytiques, une

⁹ a) Yue, T.-Y.; Nugent, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13692. b) de Vries, J.G.; de Vries, A.H.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *5*, 799.

des principales réactions ayant des applications au niveau industriel à tous les stades de développement (Schéma 5).

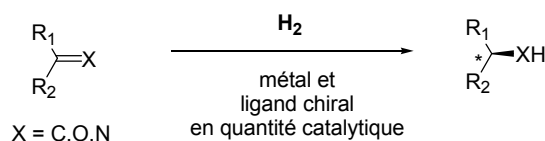


Schéma 5

Depuis quarante ans, environ dix procédés de production à grande échelle (plusieurs tonnes de composés optiquement actifs par an), une vingtaine de procédés pilotes (plusieurs dizaines ou centaines de kilos par an) et quelques dizaines de procédés à l'échelle du laboratoire (dizaines de grammes) ont été répertoriés.⁷

Les exemples les plus représentatifs d'applications industrielles de l'hydrogénation asymétrique font intervenir des ligands phosphorés bidentes comme vecteurs de l'information chirale. L'effort conjoint de nombreux groupes académiques et industriels a permis la synthèse de nombreuses **diphosphines chirales** qui peuvent être classés, selon leur structure, en cinq catégories :

- les diphosphines portant la chiralité sur l'atome de phosphore. La plus connue d'entre elles est la DIPAMP¹⁰ développée par Knowles. Ce ligand a été utilisé par la société Monsanto lors de la synthèse de la (L)-DOPA[®], ou (L)-*m,p*-dihydroxyphénylalanine, développée pendant plusieurs années à partir de 1974 par cette société pour combattre la maladie de Parkinson. Sa synthèse comprend une étape clé d'hydrogénation énantiosélective d'un dehydro-aminoacide à l'aide d'un complexe de rhodium associé à la diphosphine (*R,R*)-DIPAMP (Schéma 6).¹¹

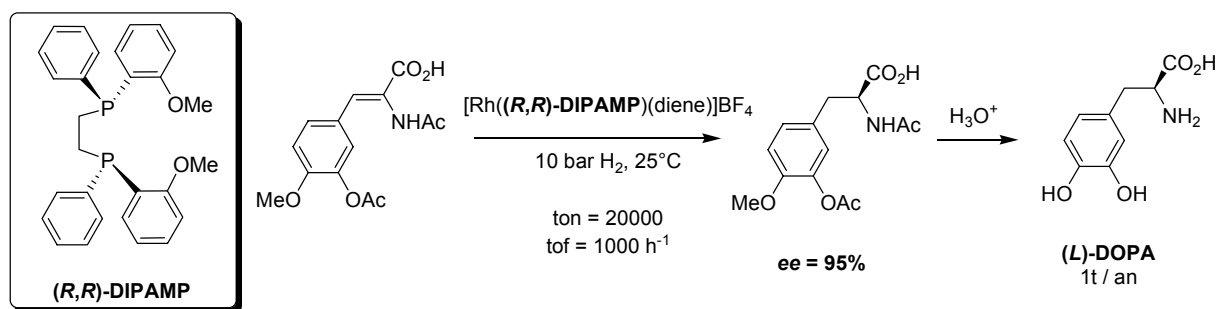


Schéma 6

Parmi les ligands les plus récents de cette famille, on peut citer la série des MiniPHOS,¹² ainsi que le TangPHOS¹³ et le DuanPHOS¹⁴ développés récemment par

¹⁰ 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.

¹¹ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *US Patent US4005127*, Monsanto (**1977**).

¹² Yamanoi, Y.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2988.

¹³ Tang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 1612.

¹⁴ a) Zhang, X.; Tang, W. *PCT Int. Appl.* WO03042135, The Penn State Research Foundation (**2003**). b) Liu, D.; Zhang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 646.

l'équipe de Zhang. Ils se sont révélés très efficaces en hydrogénation asymétrique d' α -dehydroaminoacides catalysée par des complexes du rhodium (Schéma 7).

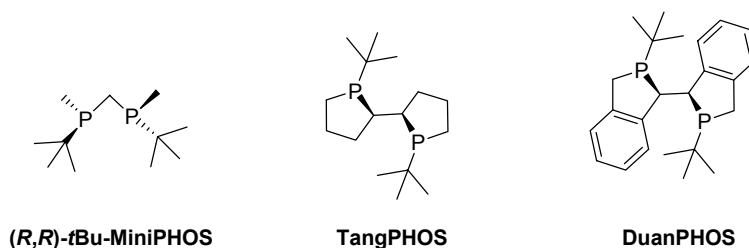


Schéma 7

- *les diphosphines dont la chiralité est portée par la chaîne carbonée*. Les premières études initiées par Kagan avec la DIOP¹⁵ dès le début des années 1970 ont montré que ces diphosphines peuvent être aussi très sélectives. Comme exemples, on peut citer le CHIRAPHOS,¹⁶ le SKEWPHOS¹⁷ ou bien le DEGUPHOS¹⁸ (Schéma 8) qui a permis à la société Degussa de mettre au point un procédé pilote d'hydrogénation de la *N*-acétylehydrophenylalanine utilisant un catalyseur rhodium/DEGUPHOS et d'obtenir d'excellentes activités (ton = 10 000, tof = 3 000 h⁻¹) et sélectivités (*ee* > 99%).¹⁹

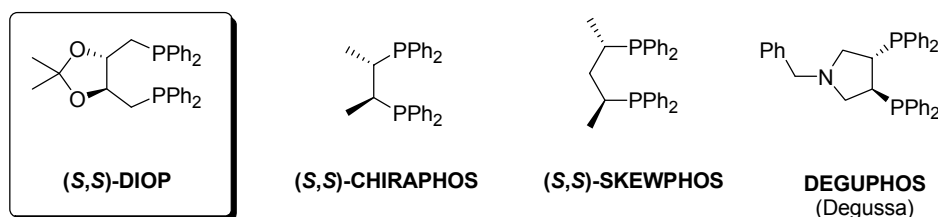


Schéma 8

- *Les diphosphines à motif ferrocène*. En alliant la chiralité portée sur la chaîne carbonée à la chiralité planaire des ferrocènes, plusieurs équipes ont contribué à développer cette famille de ligands qui s'est révélée très active et très sélective en hydrogénation asymétrique mais aussi dans de nombreuses autres réactions catalytiques.²⁰ Parmi tous les exemples, on peut citer la grande famille des JOSIPHOS²¹ (plus de 70 ligands) développée par la société Solvias, et dont un des représentants, le (*R,S*)-XYLIPHOS,²² est utilisé dans la synthèse de l'herbicide Metolachlor®. L'étape clé de cette synthèse est l'hydrogénation asymétrique d'une imine à l'aide d'un complexe d'iridium, permettant l'obtention de l'amine correspondante avec un excès énantiomérique de 80%,²³ ce qui permet à la société Syngenta de produire actuellement

¹⁵ a) Dang, T.P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481. b) Dang, T.P.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.

¹⁶ Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262.

¹⁷ McNeil, P. A.; Roberts, N. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2273.

¹⁸ 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.

¹⁹ Andrade, J.G.; Prescher, G.; *Chem. Ind. (Dekker)* **1989**, 40, 33.

²⁰ Revue : Colacot, T.J. ; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3101.

²¹ 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.

²² Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1475.

²³ Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17.

plus de 10 000 tonnes par an de l'herbicide Dual Magnum[®] contenant environ 90% des diastéréomères (1'S) actifs du Métolachlor et de réduire ainsi considérablement les volumes d'herbicide utilisés en agriculture (Schéma 9).

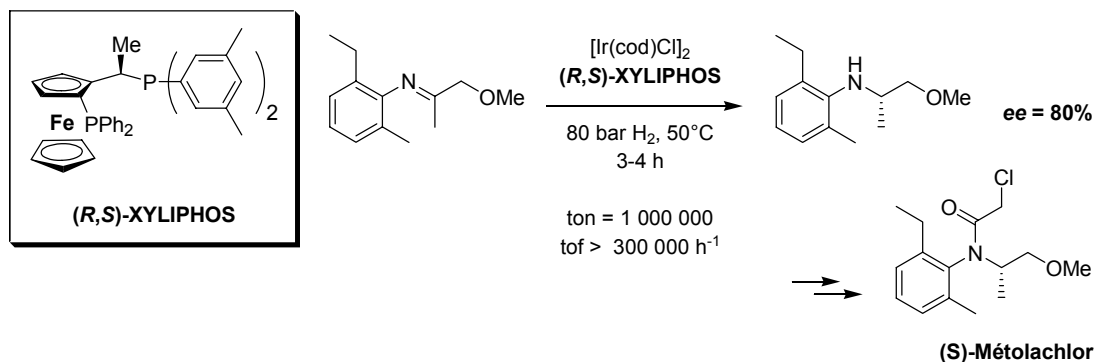


Schéma 9

- *Les diphosphines dont l'atome de phosphore est inclus dans un cycle saturé chiral.* Cette famille de ligands comprend entre autres le (R,R)-MeDuPHOS développé par Burk,²⁴ mais aussi le PennPHOS²⁵ décrit par l'équipe de Zhang et le CnrPHOS²⁶ mis au point au laboratoire. Le ligand (R,R)-MeDuPHOS a par exemple été utilisé par la société Chirotech pour un procédé pilote de réduction diastéréosélective de l'oléfine représentée sur le Schéma 10. Le catalyseur Rh/Me-DuPHOS tolère très bien l'utilisation d'un mélange E/Z du substrat et offre une excellente chimiosélectivité vis-à-vis de l'oléfine trisubstituée par rapport au groupement nitro. Le composé réduit est un intermédiaire pour la synthèse du Tripanavir (traitement du sida). Il est obtenu avec une bonne diastéréosélectivité (ed = 93%).²⁷

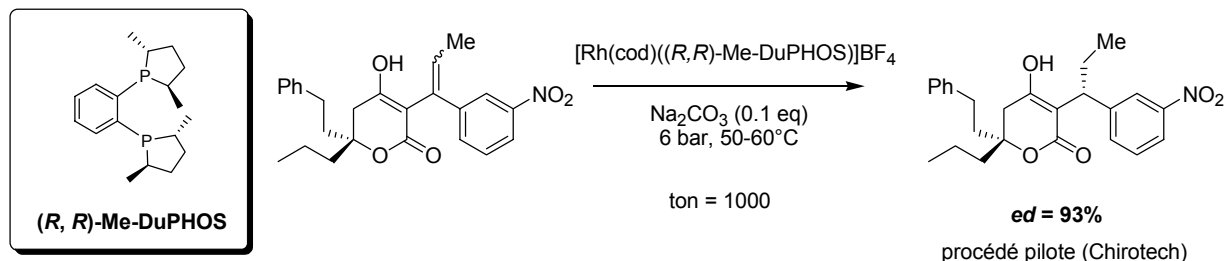


Schéma 10

- *Les diphosphines chirales par atropoisomérisation.* C'est la famille de ligands phosphorés bidentes la plus étudiée et la plus utilisée aussi bien au niveau académique que dans l'industrie. La découverte du BINAP²⁸ 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

²⁴ 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.

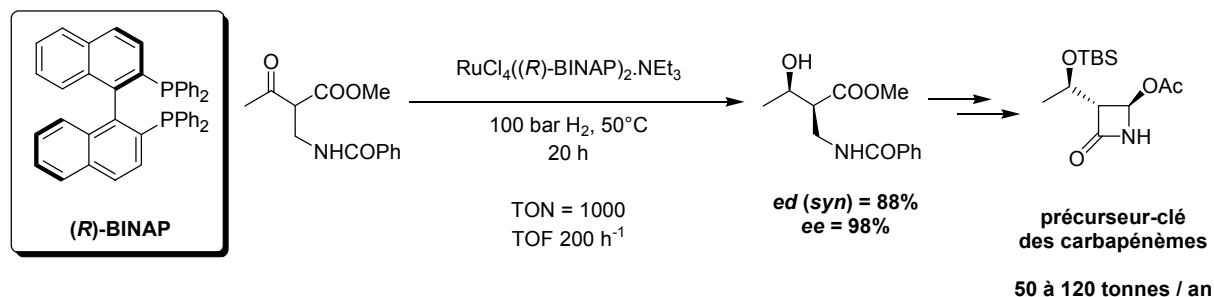
²⁵ Jiang, Q.; Jiang, Y.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1100.

²⁶ a) Marinetti, A.; Kruger, V.; Buzin, F.-X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2947. b) Marinetti, A.; Genet, J.-P.; Jus, S.; Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1160.

²⁷ a) Gage, J.R.; Kelly, R.C.; Hewitt, B.D. *PCT Int. Appl.* WO9912919, Pharmacia & Upjohn Company (1999). b) Burk, M.J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 363.

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

mis au point dès 1992 un procédé industriel de synthèse d'une acétoxyazétidinone chirale, intermédiaire clé dans la synthèse d'antibiotiques de la famille des carbapénèmes.²⁹ L'étape clé de cette synthèse est catalysée par un complexe ruthénium/BINAP. Il s'agit de l'hydrogénation diastéréo- et énantiosélective d'un β -cétoester racémique substitué en position α , utilisant le principe de dédoublement cinétique dynamique (Schéma 11).



En raison de leur flexibilité conformationnelle, les diphosphines chirales par atropoisomérisation sont compatibles avec un grand nombre de métaux de transition et leurs applications en catalyse énantiosélective sont très variées.³⁰ Les enjeux académiques et industriels de ces ligands sont importants. Au niveau académique, la synthèse et l'étude de ligands originaux permettent la découverte de nouvelles réactions et une meilleure connaissance des systèmes catalytiques. Les sociétés industrielles cherchent, quant à elles, à synthétiser et breveter leurs propres ligands afin de pouvoir les utiliser en toute indépendance. Ces enjeux de conception, de synthèse et d'évaluation de nouveaux ligands toujours plus performants en catalyse asymétrique constituent le contexte général dans lequel s'inscrit ce manuscrit.

²⁹ 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.; Matsumura, 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.

³⁰ Revues sur les applications en catalyse des diphosphines chirales par atropoisomérisation: a) Mc Carthy, M.; Guiry, P.J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809. b) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5405.

Ce travail de doctorat a été réalisé en collaboration avec la société SYNKEM, division chimie fine du Groupe Fournier Pharma. En accord avec les priorités respectives de notre laboratoire et de notre partenaire industriel, ce travail s'est axé autour de deux thèmes principaux :

✓ Tout d'abord, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux ligands phosphorés chiraux par atropoisomérisation bidentes et monodentes, analogues des diphosphines SYNPHOS[®] et DIFLUORPHOS[®], synthétisées et brevetées par notre laboratoire et la société SYNKEM en 2001 (Schéma 12).

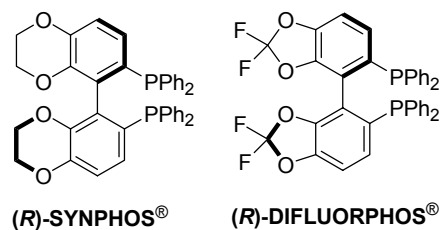


Schéma 12

✓ Ensuite nous nous sommes attachés à évaluer l'activité et la sélectivité des diphosphines SYNPHOS[®], DIFLUORPHOS[®] et de leurs analogues en catalyse asymétrique, en particulier dans des réactions d'hydrogénation et de formation de liaisons carbone-carbone énantiosélectives.

La présentation des résultats obtenus sera précédée d'une étude bibliographique sur les diphosphines chirales par atropoisomérisation.

Partie A.
Rappels bibliographiques :
diphosphines chirales par atropoisomérisation

PARTIE A. Rappels bibliographiques : diphosphines chirales par atropoisomérisation

I. L'atropoisomérisation

L'atropoisomérisation, ou chiralité axiale, est l'énantiomérisation définie par la rotation restreinte autour d'une liaison simple. L'encombrement stérique des substituants de cette liaison est tel que la vitesse d'interconversion est suffisamment faible pour qu'on puisse séparer les deux énantiomères.³¹ On retrouve généralement ce type d'énantiomérisation au sein de systèmes biphenyliques (ou plus généralement biaryliques) *ortho*-substitués, pour lesquels la libre rotation autour de la liaison sp^2-sp^2 est empêchée. Ainsi, les biphenyles **A** et **B** sont énantiomères (Schéma 13).

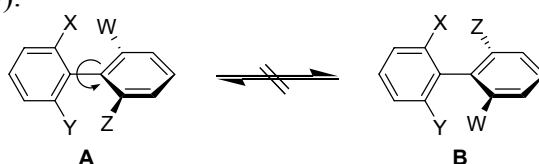


Schéma 13

Oki a arbitrairement défini les conditions d'existence de l'atropoisomérisation comme étant la possibilité d'isoler les énantiomères, ayant des temps de demi-vie d'au moins 1000 secondes à température ambiante.³² La 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 25°C avec un temps de demi-vie de 10h, alors qu'à 160°C, ce temps de demi-vie n'est que de 0.5s.³³

Les configurations absolues des biaryles chiraux ont été définies par Mislow en 1958.³⁴ 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 14).

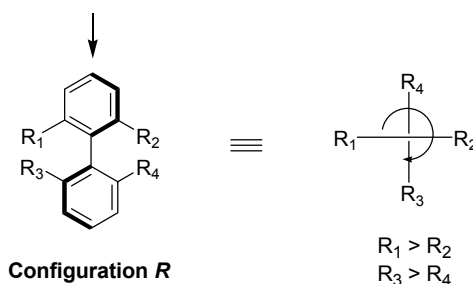


Schéma 14

³¹ Revues : a) Adams, R.; Yuan, H.C. *Chem. Rev.* **1933**, 33, 261. b) Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Ed. Wiley & Sons: New York, **1994**, pp. 1142-1148. c) Bringmann, G.; Price Mortimer, A.J.; Keller, P.A.; Gresser, M.J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384.

³² Oki, K. *Topics in Stereochemistry*, Eds : Allinger, N.L.; Eliel, E.E.; Wilen, S.H.; Wiley : New-York, **1983**, Vol. 14, pp. 1-76.

³³ Wilson, K. R.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1474.

³⁴ Mislow, K. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 683.

Les substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont alors classés par ordre de priorité conventionnel des atomes ou des groupes d'atomes selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.³⁵ On lit les substituants du premier noyau aromatique, puis ceux du second noyau dans l'ordre de priorité. Le sens de rotation observé permet alors de définir la configuration absolue de la molécule à l'aide des stéréodescripteurs *R* et *S*.

La chiralité axiale de type sp^2-sp^2 est très peu répandue. Parmi les produits d'origine naturelle, deux exemples peuvent illustrer cette classe de composés : la cordypyridone A et son épimère, la cordypyridone B (Schéma 15).³⁶ Ces deux molécules sont formellement diastéréoisomères et configurationnellement stables à température ambiante.

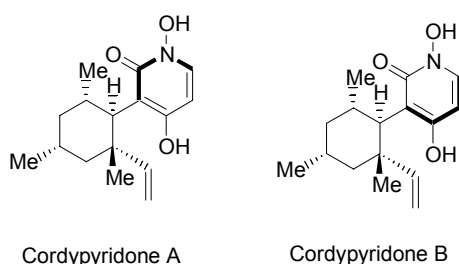


Schéma 15

La chiralité axiale de type sp^2-sp^2 est la plus fréquemment rencontrée. Il s'agit de biaryles tri- ou tétra-substitués, qui sont pour la plupart stables du point de vue de la racémisation, pourvu qu'au moins deux des substituants ne soient pas des groupements méthoxy ou des atomes de fluor.^{31b} Le premier exemple d'isolement d'une molécule atropoisomère énantiomériquement pure a été décrit par Christie et Kenner en 1922.³⁷ Les auteurs, grâce à une cristallisation diastéroselective, effectuent le dédoublement de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-dibenzoïque en ses deux énantiomères (Schéma 16).

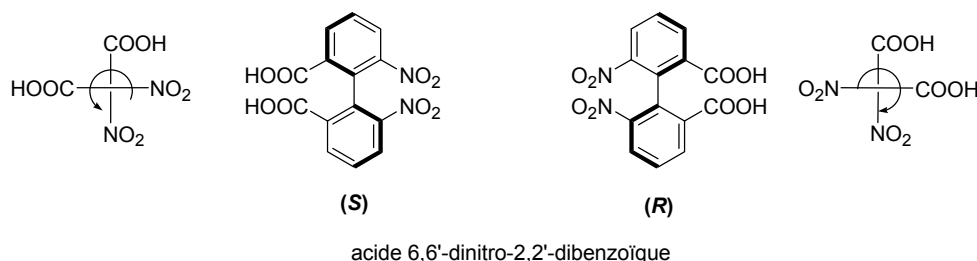


Schéma 16

Il existe de nombreux produits naturels comportant un motif biaryle chiral par atropoisomérisation. On peut citer par exemple le gossypol³⁸ qui est un produit naturel extrait des

³⁵ Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 385.

³⁶ Isaka, M.; Tanticharoen, M.; Kongsaree, P.; Thebtaranonth, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4803.

³⁷ Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 614.

³⁸ a) Structure: Adams, R.; Morris, R.C.; Butterbaugh, D.J.; Kirkpatrick, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2191. b) Synthèse énantiosélective: Meyers, A.I.; Willemsen, J.J. *Chem. Commun.* **1997**, 1573.

graines de coton dont l'énantiomère (*R*) est connu pour ses propriétés contraceptives chez l'homme, ou la steganone,³⁹ un lignane extrait d'une plante d'Afrique (Schéma 17).

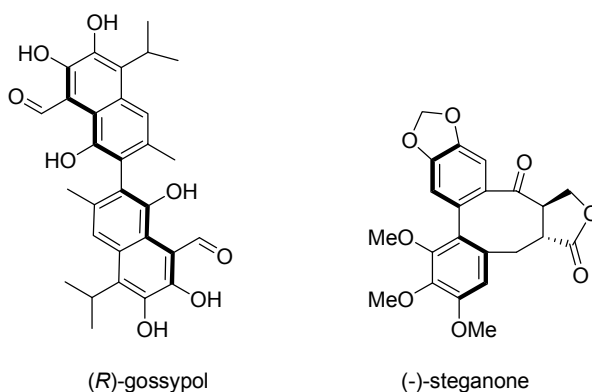


Schéma 17

Le motif biaryle tétrasubstitué, de part sa stabilité configurationnelle, est donc particulièrement approprié pour la synthèse de molécules optiquement actives, et en particulier pour la synthèse de ligands chiraux pour la catalyse asymétrique. Ainsi, des ligands bidentes oxygénés comme le BINOL,⁴⁰ phosphorés comme le BIPHEMP,⁴¹ soufrés ou azotés⁴² sont construits sur un squelette atropoisomère (Schéma 18). De plus, leur grande flexibilité conformationnelle autour de l'axe aryle-aryle permet une chélation aisée avec un grand nombre de métaux de transition.

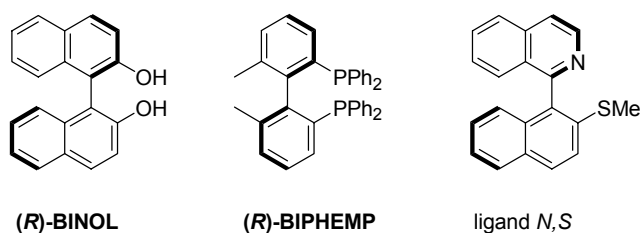


Schéma 18

³⁹ a) Structure : Kupchan, S.M.; Britton, R.W.; Ziegler, M.F.; Gilmore, C.J.; Restivo, R.J.; Bryan, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335. b) Synthèse énantiosélective : Robin, J. P. ; Gringore, O. ; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2709.

⁴⁰ Revue : Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.

⁴¹ Schmid, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schönholzer, P.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897.

⁴² a) De Lucchi, O. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 945. b) Chelucci, G.; Bacchi, A.; Fabbri, D.; Saba, A.; Ulgheri, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 553.

II. Les différentes familles de diphosphines chirales par atropoisomérisation

Les deux premiers exemples de diphosphines chirales par atropoisomérisation sont les ligands NAPHOS⁴³ et BINAPO,⁴⁴ décrits en 1977 par les équipes de Kumada et de Grubbs respectivement (Schéma 19).

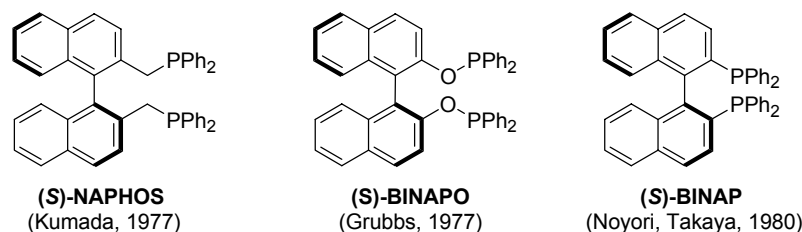


Schéma 19

Les propriétés catalytiques du (S)-NAPHOS ont été évaluées en hydrogénation et en hydrosilylation asymétriques catalysées par des complexes du rhodium, cependant les énantiosélectivités restent modestes (*ee* = 11-54%). Le (S)-BINAPO, quant à lui, a permis d'obtenir des excès énantiomériques encourageants, de l'ordre de 75%, dans l'hydrogénation asymétrique de déhydro- α -aminoesters. Il est à noter que pour ces deux premiers exemples, les groupements diphénylphosphine ne sont pas reliés directement au squelette biaryle, ce qui confère à ces ligands une grande flexibilité, susceptible d'expliquer les faibles sélectivités obtenues.

Depuis la synthèse du BINAP²⁸ par Noyori et Takaya en 1980 (Schéma 19), qui représente le réel point de départ des synthèses et des applications des diphosphines atropoisomères en catalyse asymétrique, un grand nombre de ligands ont été développés, et portent le plus souvent le groupement diaryl- ou dialkyl-phosphine directement sur le squelette biaryle.

La conception rationnelle (ou *design*) de nouvelles diphosphines chirales par atropoisomérisation est guidée par trois objectifs principaux :

- ✓ obtenir des systèmes catalytiques plus performants, c'est-à-dire plus actifs (en terme de *turn over*) et plus sélectifs (en terme d'excès énantiomérique),
- ✓ développer des voies d'accès aux diphosphines chirales plus efficaces (en terme de rendement et de nombre d'étapes) ou exploiter les limitations des brevets protégeant les ligands déjà existants,
- ✓ faciliter la séparation du catalyseur et du produit final de la réaction et éventuellement son recyclage.

Dans cette partie, nous présenterons donc les différentes familles de diphosphines chirales par atropoisomérisation en insistant sur les principales tendances qui prédominent actuellement dans la conception de nouveaux ligands.

⁴³ Tamao, K.; Yamamoto, H.; Matsumoto, H.; Miyake, N.; Hayashi, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389.

⁴⁴ Grubbs, R.; DeVries, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1879.

A. Diphosphines à motif binaphtyle

1. Le BINAP et ses analogues

La diphosphine BINAP, synthétisée en 1980, en collaboration avec la société Takasago, est actuellement le ligand le plus étudié et le plus utilisé comme agent de transfert de chiralité en catalyse asymétrique, au laboratoire et dans l'industrie. Plus de 750 publications (dont plusieurs revues) et près de 250 brevets décrivent et protègent ses voies de synthèses⁴⁵ ou son utilisation comme auxiliaire chiral en catalyse.⁴⁶

La toute première utilisation en catalyse asymétrique du BINAP a été décrite par Noyori et Takaya en 1980.²⁸ Il s'agit de l'hydrogénation asymétrique de déhydro-aminoacides catalysée par des complexes du rhodium. Comme le montre le Schéma 20, les rendements et les excès énantiomériques obtenus sont excellents (*ee* = 92-98%).

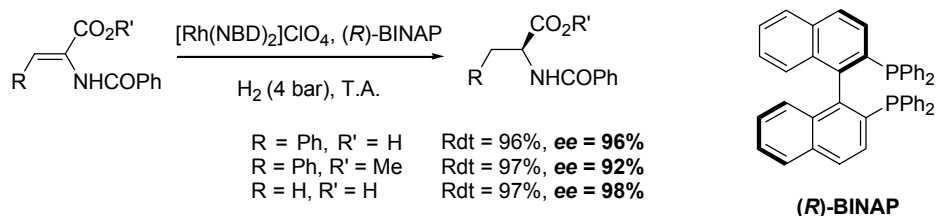


Schéma 20

Dans le but d'améliorer les performances du BINAP en catalyse asymétrique, des modifications des groupements aryles substituant l'atome de phosphore ont été réalisés dès la fin des années 1980. Plus d'une dizaine de diphosphines chirales de la série du BINAP ont été synthétisées par la société Takasago (Schéma 21).⁴⁷ Plus récemment, en 2001, Keay a décrit la synthèse d'un dérivé difurylphosphine particulièrement déficient en électrons, le TetFu-BINAP.⁴⁸

⁴⁵ Revues sur les différentes voies de synthèse du BINAP : a) Kumobayashi, H.; Miura, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Zhang, X. *Synlett*, **2001**, 1055. b) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.

⁴⁶ Revues sur les applications du BINAP en catalyse asymétrique : a) Akutagawa, S. *Appl. Catal. A: General* **1995**, *128*, 171. b) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ Andersen, N.G.; McDonald, R.; Keay, B.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 263.

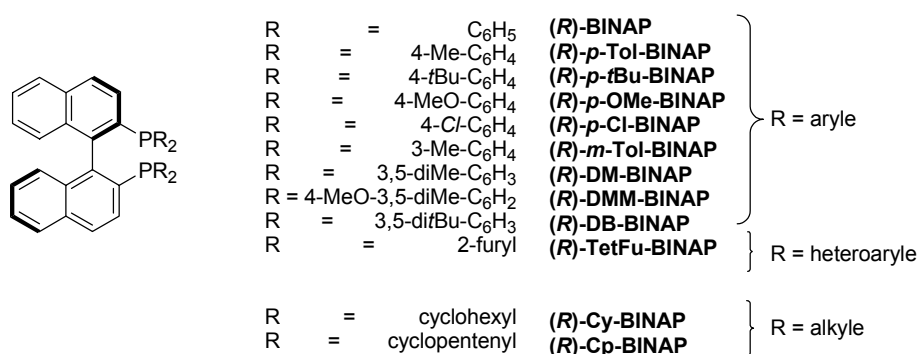


Schéma 21

Ces changements structuraux entraînent une modification des propriétés stériques (encombrement du motif triarylphosphine) et électroniques (basicité du phosphore) du BINAP et se sont révélés particulièrement intéressants pour améliorer les résultats obtenus en catalyse. En particulier, les analogues *p*-Tol-BINAP et DM-BINAP (Xyl-BINAP) ont permis d'obtenir d'excellentes sélectivités dans l'hydrogénation asymétrique de liaisons C=O catalysée par des complexes du ruthénium. Ainsi les complexes de type RuCl₂(DM-BINAP)(diamine)⁴⁹ constituent un système général et performant d'obtention d'alcools benzyliques chiraux avec des excès énantiomériques > 99% à partir d'une large gamme de cétones non fonctionnalisées (Schéma 22, Eq. 1). De même, l'emploi de ce ligand a permis d'améliorer le procédé Takasago d'hydrogénation du 2-(benzamidométhyl)-3-oxobutanoate de méthyle intervenant dans la synthèse des carapabénèmes et d'obtenir de meilleures sélectivités qu'avec le BINAP (*ed* = 91%, *ee* = 98%, Schéma 22, Eq. 2).^{45a}

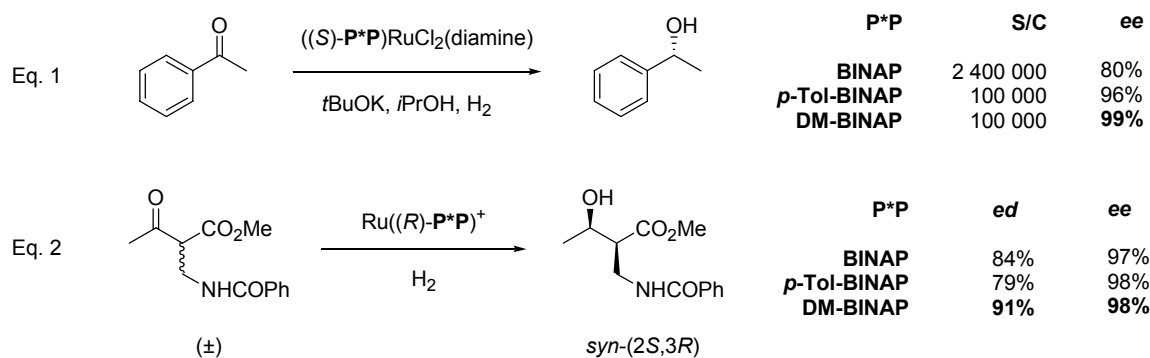


Schéma 22

2. Modifications et substitutions du squelette binaphtyle

Par la suite, de nombreux groupes ont envisagé de modifier le squelette binaphtyle du BINAP. Par exemple, il est possible d'obtenir des ligands à squelette tri-ou tétracyclique basé sur le motif binaphtalène. La société Sumitomo a ainsi breveté en 1995 la synthèse d'un ligand à squelette biphénanthrène⁵⁰ et l'équipe de Mohr⁵¹ a décrit la synthèse et les

⁴⁹ Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kosawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokosawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529.

⁵⁰ Iwakura, K.; Minamii, M. *Japanese Patent JP7118282*, Sumitomo Chemical Co. (**1995**).

⁵¹ 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.

applications en hydrogénation asymétrique d'une diphosphine à motif stéroïde, dérivée de l'estrone (Schéma 23).

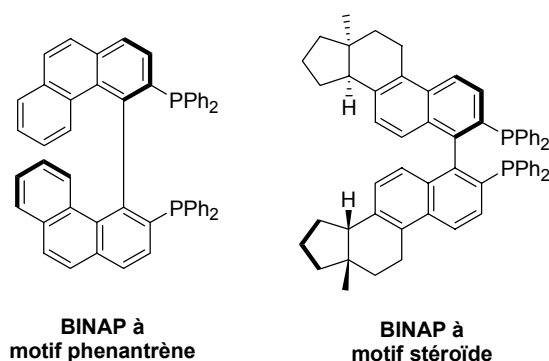


Schéma 23

Une autre stratégie de modification du BINAP consiste à introduire des substituants sur le motif binaphtyle (Schéma 24). L'objectif est ici, soit de modifier les propriétés stériques et électroniques du BINAP (substituants en positions 3,3', 4,4' et 7,7' essentiellement), soit d'améliorer les techniques de séparation et de recyclage du catalyseur en utilisant des systèmes biphasiques ou supportés (modifications en positions 4,4' à 7,7'). Dans ce cas, l'introduction de substituants va permettre de rendre les ligands solubles dans l'eau, les liquides ioniques, le CO₂ supercritique ou les solvants perfluorés, permettant ainsi de travailler en système biphasique.

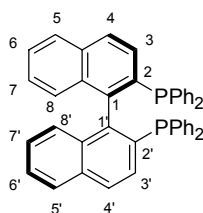


Schéma 24

L'introduction de groupements en positions 7,7' a été réalisée pour la première fois en 1996 par Cai avec la synthèse du 7,7'-bis(methoxy)BINAP (Schéma 25).⁵² L'équipe de Keay a également décrit la synthèse de ce ligand et évalué l'influence des groupements methoxy dans diverses réactions de Heck asymétrique catalysées par des complexes chiraux du palladium. Des sélectivités comparables à celles obtenues avec le BINAP ont été obtenues avec ce ligand légèrement plus riche en électrons.⁵³ Très récemment, deux nouvelles familles de ligands comportant des chaînes étherées ou polyéthylèneglycol reliant les positions 7 et 7' ont été décrites (Schéma 25). Selon la longueur de la chaîne, l'angle dièdre du motif binaphtyle varie et permet d'ajuster les propriétés stériques du ligand à la réaction étudiée. Ces ligands ont été évalués dans des réactions d'hydrogénation et d'addition 1,4 asymétriques.⁵⁴

⁵² Cai, D.; Hughes, D.L.; Levac, S.; Verhoeven, T.R., *Japanese Patent*, JP8311090, Merck & Co., Inc. (1996) ; US Patent, US6333435 (2001).

⁵³ Che, D.; Andersen, N. G.; Lau, S. Y. W.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1919.

⁵⁴ a) Yokozawa, T.; Saito, T. *European Patent* EP1371655, Takasago International Corp. (2003). b) Yuan, W.-C.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.Q.; Jiang, Y.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 509.

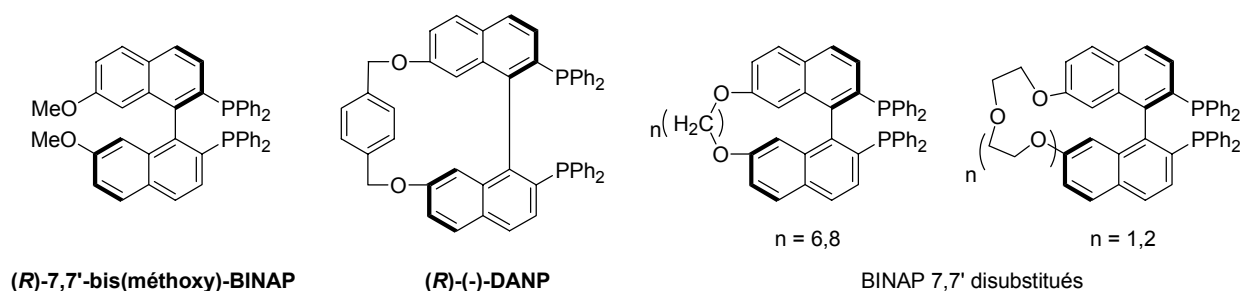


Schéma 25

L'intérêt principal de la substitution du BINAP en positions 3,3' et 4,4' est de restreindre la rotation des groupements aryles portés par les phosphores, créant ainsi un encombrement supplémentaire dans la sphère de coordination du catalyseur. Les diphosphines et diphosphinites chirales par atropoisomérisation substituées en positions 3,3' ont fait l'objet d'un brevet déposé en 2002 par X. Zhang,⁵⁵ mais aucune caractérisation, ni aucun test catalytique ne concerne les ligands de type BINAP 3,3'-disubstitués dans ce brevet. Ce n'est que très récemment, en 2005, que l'équipe de Keay a décrit les premiers dérivés du BINAP substitués par des groupements oxygénés (alkoxy ou ester) en *ortho* du groupement diphenylphosphine.⁵⁶ Cette modification structurale a permis d'augmenter de façon très significative les excès énantiomériques obtenus en hydrogénation asymétrique de dérivés de l'acide 2-acétamidoacrylique catalysée par des complexes du rhodium (Schéma 26).

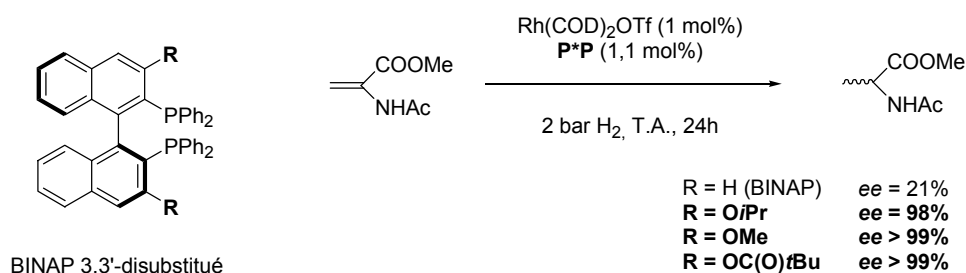


Schéma 26

La substitution du ligand BINAP en position 4,4' n'a été étudiée que très récemment, après la mise au point par l'équipe de Köckritz en 2001 d'une méthode de mono- et di-bromation régiosélective du bisoxyde de BINAP,⁵⁷ permettant d'introduire des groupements phosphonate et acide phosphonique sur le motif binaphtyle. Par la suite, l'équipe de Lin a utilisé cette méthode de fonctionnalisation pour synthétiser une famille de BINAPs 4,4'-mono- et di-substitués et a évalué ces ligands dans diverses réactions catalytiques de formation de liaisons C-H et C-C asymétriques (Schéma 27).⁵⁸

En particulier, le dérivé 4,4'-triméthylsilyl-BINAP a trouvé des applications nombreuses en catalyse homogène et a permis d'améliorer les performances du BINAP, notamment dans l'hydrogénation asymétrique de β -aryl-cétoesters^{58a} et en alkylation allylique catalysée par le palladium⁵⁹ (Schéma 27).

⁵⁵ Zhang, X. *PCT Int. Appl.* WO0240491, The Penn State Research Foundation (2002).

⁵⁶ Hopkins, J.M.; Dalrymple, S.A.; Parvez, M.; Keay, B.A. *Org. Lett.* **2005**, sous presse.

⁵⁷ Kant, M.; Bischoff, S.; Siefken, R.; Gründeman, E.; Köckritz, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 477.

⁵⁸ a) Hu, A.; Ngo, H.L.; Lin, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2501. b) Hu, A.; Ngo, H.L.; Lin, W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2937.

⁵⁹ Ogasawara, M.; Ngo, H.L.; Sakamoto, T.; Takahashi, T.; Lin, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2881.

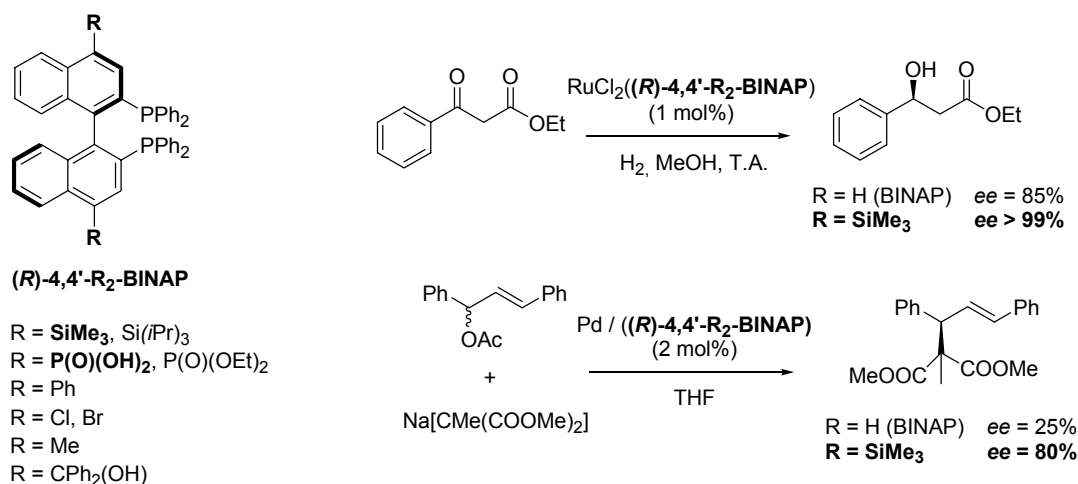


Schéma 27

Le dérivé 4,4'-bis(acide phosphonique)-BINAP (Schéma 27), initialement synthétisé par l'équipe de Köckritz, s'est révélé particulièrement sélectif dans l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters catalysée par des complexes Ru(P*P)(DMF)₂Cl₂ dans des systèmes homogènes méthanol / liquide ionique.⁶⁰ Les énantiosélectivités obtenues (jusqu'à 99%) sont comparables à celles décrites pour le BINAP dans le méthanol. Ce système permet en outre des recyclages successifs du catalyseur et du liquide ionique sans perte de rendement et d'énantiosélectivité.

Ainsi, depuis quelques années, les synthèses de ligands dérivés du BINAP s'orientent de plus en plus vers le développement de ligands recyclables.⁶¹

L'introduction de groupements hydrosolubles ou perfluorés permet un recyclage aisé du catalyseur en milieu biphasique. Le produit organique de la réaction est aisément séparé du catalyseur par une simple procédure d'extraction, et le catalyseur soluble en phase aqueuse ou perfluorée peut être réengagé dans plusieurs réactions successives. Des groupements de type sulfonate, phosphonate, amino ou aminométhyl peuvent ainsi être introduits en positions 4,4', 5,5' ou 6,6' (Schéma 28).^{45b} En particulier, le ligand hydrosoluble *Digm*-BINAP a été synthétisé au laboratoire à partir du 6,6'-*Diam*-BINAP^{62,63a} et évalué dans des réactions d'hydrogénation asymétrique⁶³ et d'addition 1,4 d'acides boroniques sur des énone⁶⁴ dans l'éthylène glycol (Schéma 28).

⁶⁰ Ngo, H.L.; Hu, A.; Lin, W. *Chem. Commun.* **2003**, 1912.

⁶¹ Revue : Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3885.

⁶² 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.; Schulz, E.; Spagnol, M. *PCT Int. Appl.* WO0049028, Rhodia (**2000**).

⁶³ a) Guerreiro, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3423. b) Guerreiro, P.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. *Brevet français* FR2801886, Fournier Ind. & Santé (**2001**).

⁶⁴ Amengual, R.; Michelet, V.; Genêt, J.P. *Synlett* **2002**, 1791.

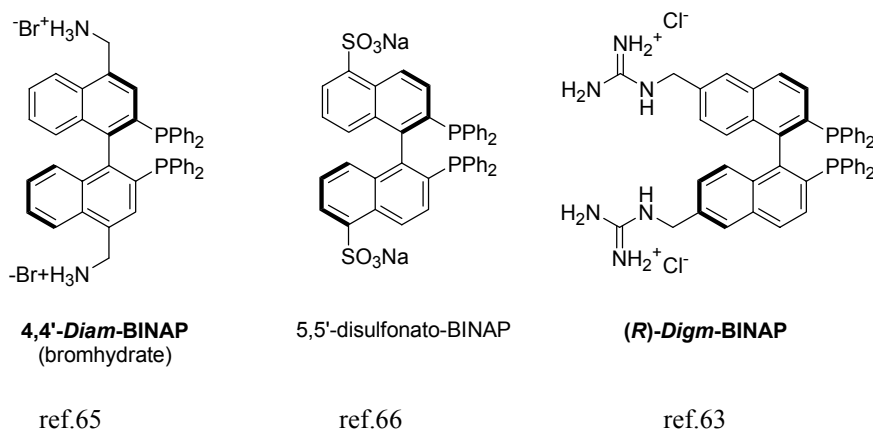


Schéma 28 : BINAP hydrosolubles

L'introduction de chaînes perfluorées⁶⁷ variées en positions 4,4' , 5,5' et 6,6' n'entraîne pas d'effets importants en terme d'activité ou de sélectivité en catalyse. Ces ligands permettent toutefois d'effectuer des réactions en milieu non usuel. Ainsi l'hydrogénation asymétrique du 2-acétamidoacrylate de méthyle catalysée par des complexes de ruthénium a pu être réalisée avec d'excellentes conversions dans le CO₂ supercritique.⁶⁸ Les énantiosélectivités obtenues avec des dérivés du BINAP 4,4'-perfluoroalkylés (Schéma 29) sont supérieures de 14 % à celles obtenues avec le BINAP.

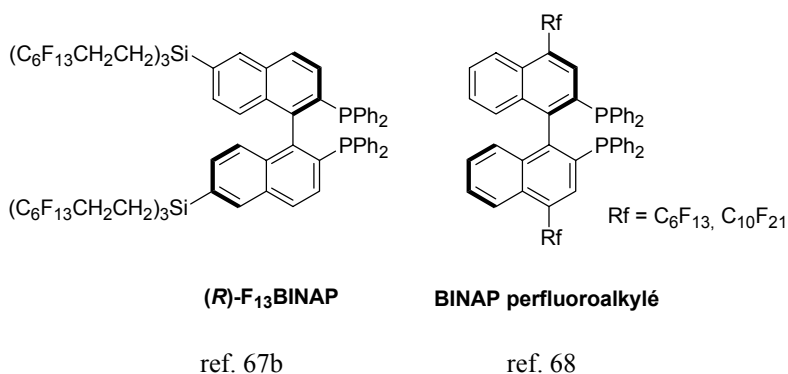


Schéma 29 : BINAP à chaînes perfluoroalkyle

D'autre part, il est possible de greffer le motif BINAP sur des supports organiques ou inorganiques ou de l'inclure dans une structure polymérique.

Ainsi, en 1998, Bayston a décrit le greffage du BINAP sur un support de type polystyrène insoluble, créant ainsi un catalyseur hétérogène parfaitement recyclable (Schéma 30).⁶⁹ Ce nouveau ligand supporté est désormais commercial. Associé à un catalyseur de ruthénium, il 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 ce

⁶⁵ Berthod, M.; Saluzzo, C.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron :Asymmetry* **2004**, *15*, 639.

⁶⁶ Ishizaki, T.; Kumobayashi, H. *European Patent* EP0544455, Takasago International Corp. (1992).

⁶⁷ 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.

⁶⁸ Berthod, M.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron :Asymmetry* **2004**, *15*, 1121.

⁶⁹ Bayston, D. J.; Fraser, J. L.; Baxter, A. D.; Polywka, M. E. C.; Moses, E. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 3137.



L'équipe de Chan a ainsi réalisé la copolymérisation du 5,5'-diamino-BINAP,⁷³ du 2,4-pentanediol chiral et du chlorure de téréphthaloyle pour obtenir un analogue du BINAP à structure polyester (Schéma 31).⁷⁴ Les complexes de ruthénium correspondants se sont révélés efficaces dans l'hydrogénation asymétrique de l'acide 2-(6'-méthoxy-2'-naphtyl)acrylique et ont pu être recyclés sans perte de l'excellente énantiosélectivité obtenue (*ee* = 96%).

Pu a décrit la synthèse de polymères du BINAP, pour lesquels les motifs binaphthalènes sont reliés les uns aux autres par des groupements aromatiques en position 6,6'.⁷⁵ Le poly(BINAP) est ainsi obtenu par une succession de couplages de Suzuki entre un monomère de BINAP et un dérivé phényle *para*-dibromé (Schéma 31). Un analogue bifonctionnel du poly(BINAP), le BINOL-BINAP, a également été décrit par ce groupe.⁷⁶

⁷⁶ Hu, H.-B.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6500.

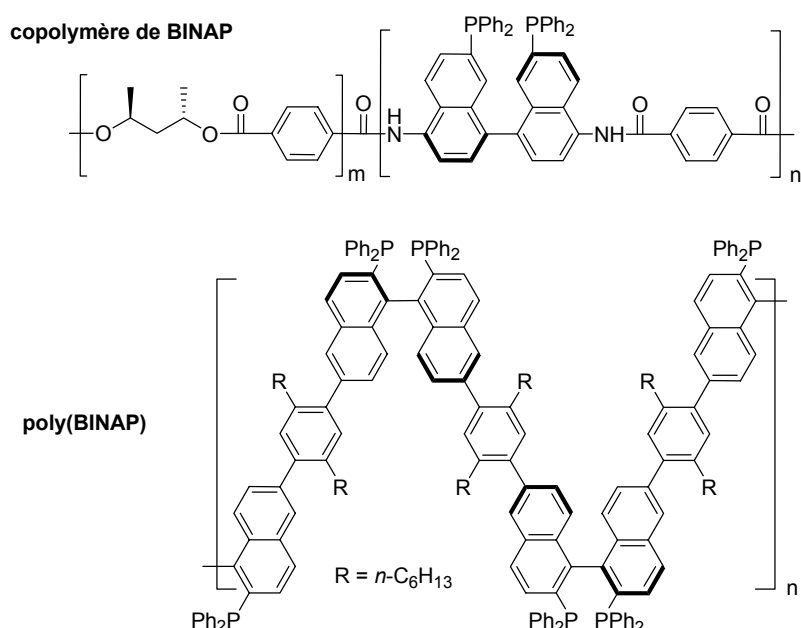


Schéma 31 : BINAP inclus dans une structure polymérique

En 2000, l'équipe de Chan a synthétisé toute une famille d'analogues du BINAP à structure dendrimérique (Schéma 32).⁷⁷ Le BINAP est substitué en positions 5 et 5' par des groupements amides sur lesquels se greffent les dendrons. Ces ligands dendrimériques ont été testés en hydrogénation asymétrique de l'acide 2-[*p*-(2-méthylpropyl)phényl]acrylique, précurseur de l'Ibuprofène. 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, effectués par précipitation et filtration du catalyseur dendrimérique. Plus récemment, les mêmes auteurs ont montré l'efficacité d'un ligand dendrimérique analogue (R = benzyl, Schéma 32) en hydrogénation asymétrique de cétones simples par l'emploi d'un catalyseur de ruthénium et d'une diamine chirale.⁷⁸

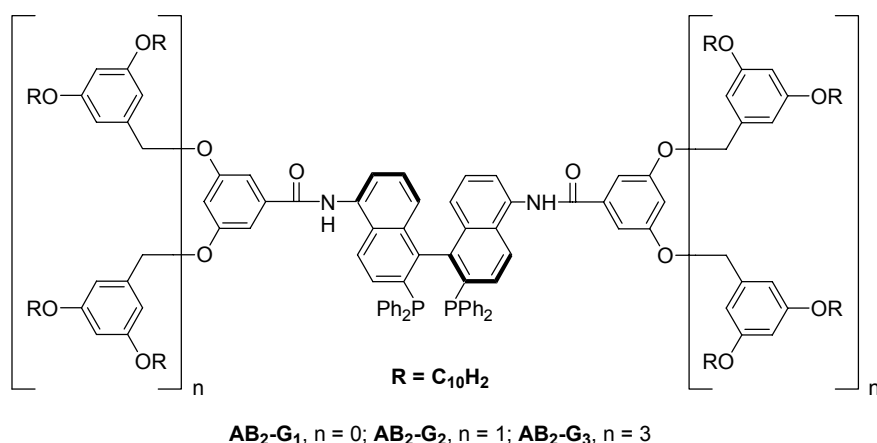


Schéma 32

⁷⁷ 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.

⁷⁸ Deng, G.-J.; Fan, Q.-H.; Chen, X.-M.; Liu, D.-S. *J. Mol. Catal. A* **2003**, 193, 21.

3. Ligands dont le groupement phosphine n'est pas porté par le squelette binaphtyle

Alors que le ligand BINAP donne de très bons résultats en catalyse asymétrique, ses homologues les plus proches, de type NAPHOS ou BINAPO, ont souvent montré une sélectivité plus faible, notamment en hydrogénation asymétrique. En effet, l'introduction d'un groupement méthylène ou d'un atome d'oxygène entre le squelette binaphtyle et le groupement diphenylphosphine a pour effet d'augmenter la mobilité des groupements PPh₂ et la flexibilité des complexes metal-ligand, créant ainsi un environnement chiral moins sélectif. Ce n'est que très récemment, vingt ans après les premières synthèses et applications du NAPHOS et du BINAPO, que des études d'optimisation de cette famille de ligands ont été réalisées.

Les performances du BINAPO ont pu être améliorées par les équipes de Chan⁷⁹ et de Bakos⁸⁰ en introduisant des substituants plus encombrants sur les atomes de phosphore afin de restreindre la mobilité des groupements PPh₂ (Schéma 33). Par exemple, le groupement 3,5-diméthyl-phényle a permis d'améliorer significativement les énantiosélectivités des réactions d'hydrogénation asymétrique d' α -dehydroaminoacides catalysées par des complexes Rh/BINAPO. En outre, Chan a mis au point un analogue de type bisphosphinamidite, le BDPAB,⁸¹ qui s'est révélé beaucoup plus sélectif que son analogue oxygéné le BINAPO dans ces réactions d'hydrogénation asymétrique⁸² (Schéma 33), ainsi qu'en alkylation allylique asymétrique catalysée par le palladium.⁸³

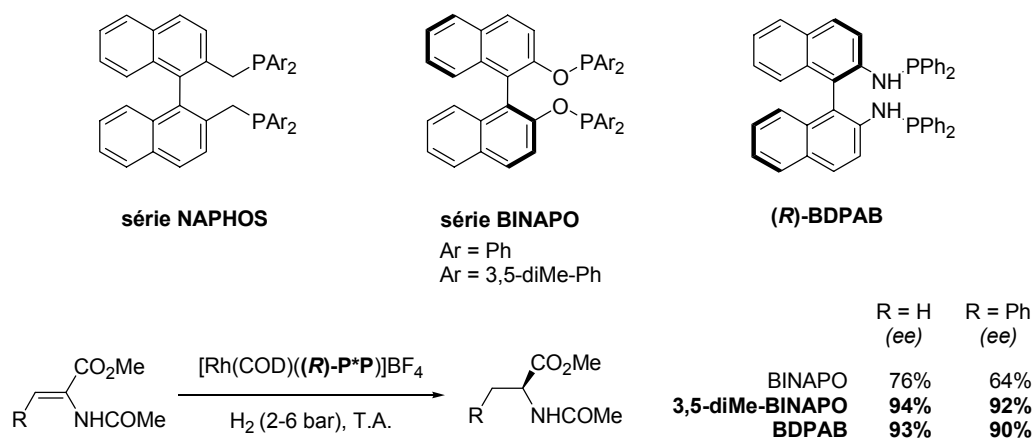


Schéma 33

Une avancée déterminante dans l'optimisation des ligands NAPHOS et BINAPO a été réalisée très récemment en 2002 par l'équipe de Zhang avec la synthèse d'une nouvelle famille de ligands comportant des substituants aryles en *ortho* des groupements phosphine ou phosphinite (Schéma 34).^{55,84}

⁷⁹ Guo, R.; Au-Yeung, T. T.-L.; Wu, J.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2519.

⁸⁰ Gergely, I.; Hegedus, C.; Szöllösy, A.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9025.

⁸¹ Zhang, F.-Y.; Paï, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5808.

⁸² Zhang, F.-Y.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2337.

⁸³ Chen, X.; Guo, R.; Li, Y.; Chen, G.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 213.

⁸⁴ Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2002**, 1124.

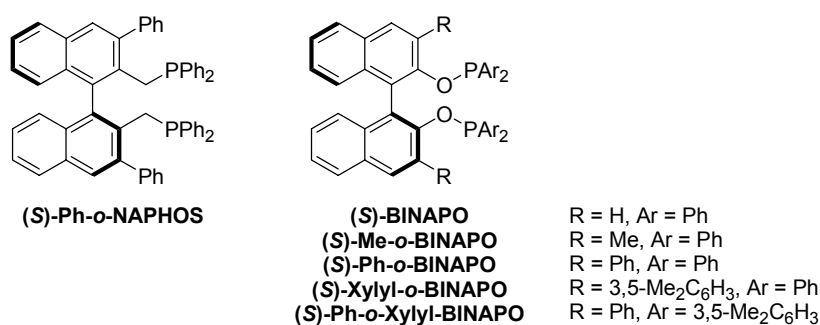


Schéma 34

L'introduction de groupements en position 3 et 3' du squelette binaphthyle permet d'augmenter la rigidité conformationnelle du ligand en contrôlant l'orientation des substituants aromatiques portés par l'atome de phosphore. De ce fait, les excès énantiomériques obtenus en hydrogénation asymétrique d' α -déhydroaminoacides et d'énamides, catalysée par des complexes du rhodium, sont supérieurs à 90% et dépassent ainsi de 20 à 40% ceux obtenus avec le NAPHOS ou le BINAPO. De même, ces ligands ont été utilisés en hydrogénation asymétrique de β -cétoesters et de β -(acylamino)acrylates catalysée par des complexes du ruthénium et les résultats obtenus sont excellents (Schéma 35).⁸⁵

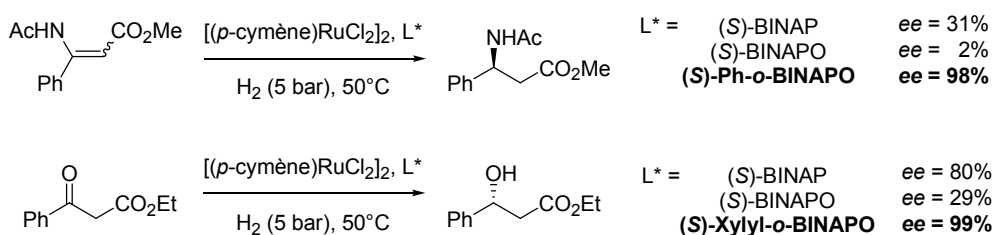


Schéma 35

B. Diphosphines à motif biphenyle

Les diphosphines chirales par atropoisomérisation basées sur un squelette biphenylique sont apparues dans la littérature à la fin des années 1980, après la publication des premières applications du BINAP. Le motif biphenyle comporte deux avantages principaux par rapport à son homologue binaphthyle :

- ✓ L'angle dièdre du squelette biaryle peut être contrôlé précisément par la nature et la taille des substituants en position 6,6' (Schéma 36).
- ✓ La basicité des atomes de phosphore peut être ajustée facilement par l'introduction de substituants avec des propriétés électroniques variées sur le biaryle.

Ces deux caractéristiques structurales du motif biphenyle donnent accès à une grande variété de fonctionnalisations, ainsi qu'à des propriétés stériques et électroniques très différentes pour cette famille de ligands. Ces ligands se classent en deux catégories principales, ceux comportant un atome de carbone et ceux comportant un atome d'oxygène en positions 6,6' (Schéma 36).

⁸⁵ Zhou, Y.-G.; Tang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952.

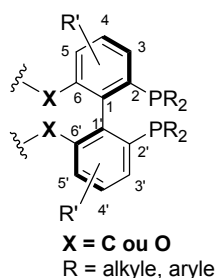


Schéma 36

1. Groupement carboné en positions 6,6' (série BIPHEMP)

Le premier exemple de synthèse d'une diphosphine atropoisomère en série biphényle a été breveté par la société Hoffmann-La Roche en 1983.⁸⁶ Ce ligand, appelé BIPHEMP (Schéma 37), a aussi été synthétisé indépendamment par les équipes de Frejd⁸⁷ et de Takaya et Noyori.⁸⁸ Il donne des résultats comparables au BINAP dans les réactions d'isomérisation d'allylamine catalysées par des complexes du rhodium,^{86b} ainsi qu'en hydrogénation asymétrique d'alcools allyliques et de β -cétoesters catalysée par des complexes du ruthénium.⁸⁹ Des analogues du BIPHEMP 4,4'-disubstitués par des groupements méthyle et méthylamino, ainsi qu'un dérivé ponté en 6,6' par un atome d'oxygène ont aussi été synthétisés par l'équipe de Schmid (Schéma 37).^{86b}

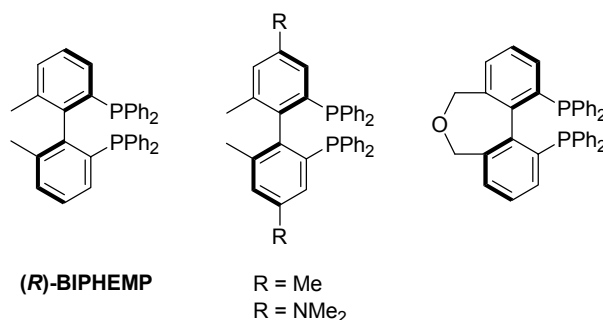


Schéma 37

Plusieurs groupes se sont ensuite penchés sur la modification des propriétés électroniques du squelette biphényle du BIPHEMP. En constatant que l'introduction de groupements électro-donneurs (méthyle ou méthoxy) sur les résidus diphénylphosphino des ligands DIOP et BPPM permettait d'augmenter l'activité des catalyseurs de rhodium correspondants,⁹⁰ Achiwa a synthétisé la famille des ligands BIMOP (Schéma 38).⁹¹ Le BIMOP, plus riche en électrons que le BINAP, a permis d'obtenir des excès énantiomériques

⁸⁶ 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.

⁸⁷ a) Svensson, G.; Albertsson, J.; Frejd, T.; Klingstedt, T. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1986**, *42*, 1324. b) Frejd, T.; Klingstedt, T. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 670.

⁸⁸ Miyashita, A.; Nagano, K.; Abe, T.; Abe, M.; Ojima, T.; Nohira, H.; Takaya, H.; Noyori, R. *51th Annual Meeting of the Chemical Society of Japan*, Kyoto, April 1986, Abstr. 1TO6, 1267.

⁸⁹ Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51.

⁹⁰ a) Takahashi, H.; Achiwa, K. *Chem. Lett.* **1989**, 305. b) Morimoto, T.; Chiba, M.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 735.

⁹¹ a) Yamamoto, N.; Murata, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1085. b) Murata, M.; Yamamoto, N.; Yoshikawa, K.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2894.

légèrement supérieurs dans l'hydrogénation asymétrique de l'acétoacétate de méthyle et de l'acide tiglique catalysée par des complexes du ruthénium. Achiwa a également envisagé l'introduction de groupements électro-attracteurs trifluorométhyle en synthétisant le BIFUP et a montré que les catalyseurs de ruthénium obtenus avec ce ligand étaient beaucoup moins actifs que ceux obtenus avec le BINAP ou le BIMOP en hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées.⁹² La société Takasago a également modifié les propriétés électroniques du 4,4'-diméthyl-BIPHEMP par l'introduction d'atomes de chlore sur le biphenyle pour mettre au point le ligand CM-BIPHEMP (Schéma 38).⁹³

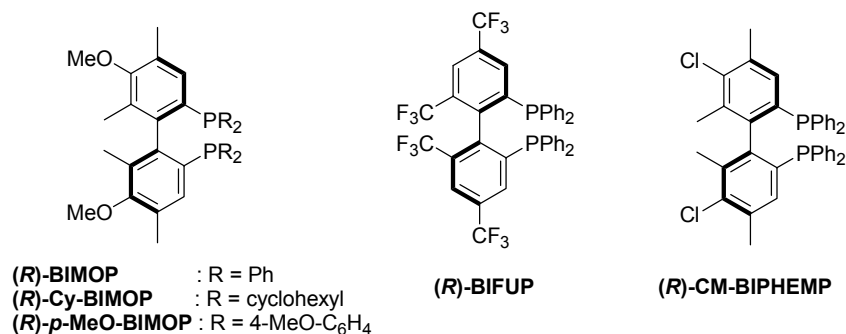


Schéma 38

Compte tenu des résultats intéressants obtenus avec les diphosphines en série biphenyle, Takaya a synthétisé, à partir du ligand BINAP, un ligand atropoisomère possédant un motif 1,1'-bitétraline, le H₈-BINAP représenté sur le Schéma 39.⁹⁴ Ce ligand est obtenu par hydrogénation partielle du motif binaphtyle catalysée par du ruthénium sur charbon, dans des conditions contrôlées de température et de pression. Les excès énantiomériques obtenus en hydrogénation asymétrique d'acides carboxyliques α,β -insaturés catalysée par des complexes du ruthénium(II) sont supérieurs à ceux obtenus avec le BINAP.⁹⁵ Les auteurs attribuent ce gain de sélectivité à l'angle dièdre du squelette biaryle du H₈-BINAP qui est supérieur à celui du BINAP à cause de la répulsion stérique des atomes de carbone sp^3 des motifs tétraline, et qui permettrait d'augmenter la rigidité (et donc l'encombrement) des groupements PPh₂ (Schéma 39).

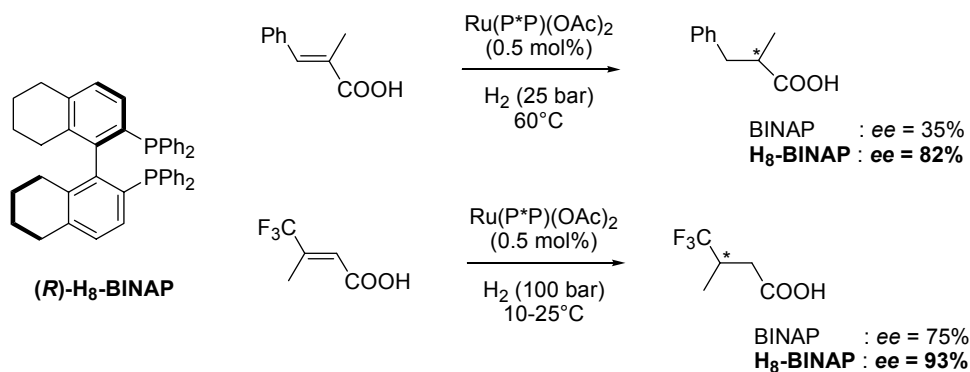


Schéma 39

⁹² Murata, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Synlett* **1991**, 827.

⁹³ Yokozawa, T.; Sayo, N.; Matsumura, K.; Kumobayashi, H. *European Patent* EP0826691, Takasago Perfumery Co. Ltd (1998).

⁹⁴ Zhang, X.; Mashima, K.; Koyano, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7283.

⁹⁵ Zhang, X.; Uemura, T.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *Synlett* **1994**, 7, 501.

Les groupes d'Imamoto⁹⁶ et de Burk ont synthétisé indépendamment des analogues du BIPHEMP comportant des groupements méthyle supplémentaires sur le biaryle, afin d'augmenter l'encombrement du squelette biphenyle et son influence sur la sélectivité en catalyse asymétrique (Schéma 40). En particulier, en collaboration avec les sociétés Solvias AG et Chirotech Technology, Burk a mis au point et évalué les propriétés catalytiques du ligand HexaPHEMP et de ses analogues (Schéma 40).⁹⁷ Ceux-ci sont obtenus par couplage oxydant du 3,4,5-triméthylphénol commercial catalysé par un complexe de vanadium(IV),⁹⁸ ce qui permet d'obtenir le motif biphenyle avec de très bon rendements.

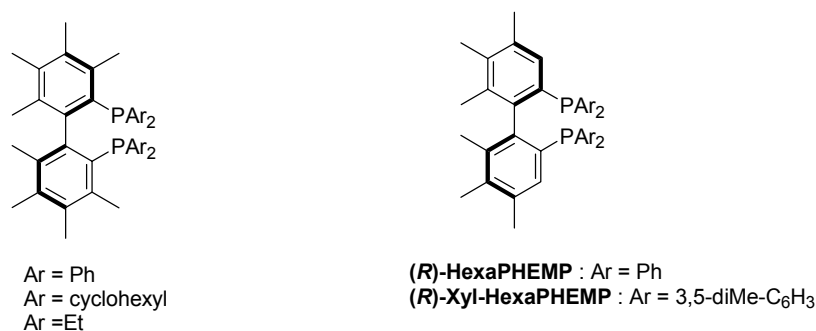


Schéma 40

Les propriétés catalytiques de l'HexaPHEMP ont été évaluées en hydrogénation asymétrique de β -déhydroaminoesters, d'imines et de cétones aromatiques catalysée par des complexes de ruthénium. Les sélectivités obtenues sont souvent meilleures que celles obtenues avec les ligands à motif binaphtyle ou de type DuPHOS (Schéma 41).^{97b,99}

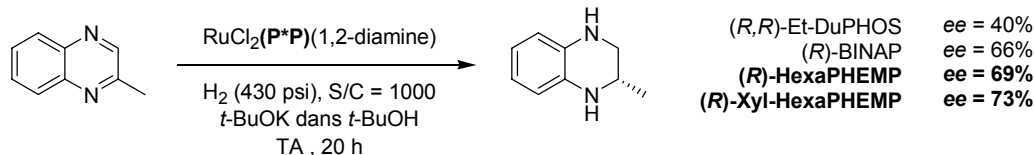


Schéma 41

2. Groupement oxygéné en positions 6,6' (série MeO-BIPHEP)

En 1991, la société Hoffmann-La Roche a développé et breveté une nouvelle diphosphine atropoisomère comportant un squelette biphenylique. En remplaçant les groupements méthyle du BIPHEMP par des groupements méthoxy, les auteurs obtiennent le MeO-BIPHEP, ou (6,6'-diméthoxybiphényl-2,2'-diyl)bis(diphénylphosphine).¹⁰⁰ Deux autres analogues possédant deux ou quatre groupements méthoxy supplémentaires ont également été synthétisés par cette équipe (Schéma 42).

⁹⁶ Shibata, T.; Tsuruta, H.; Danjo, H.; Imamoto, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 196, 117.

⁹⁷ a) Burk, M.J.; Malan, C.G. *PCT Pat. Appl.* WO0194359, Chirotech Technology Ltd (**2001**). b) Henschke, J. P.; Burk, M. J.; Malan, C. G.; Herzberg, D.; Peterson, J. A.; Wildsmith, A. J.; Cobley, C. J.; Casy, G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 300.

⁹⁸ Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **1999**, 1207.

⁹⁹ Cobley, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 195.

¹⁰⁰ Schmid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schönholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 370.

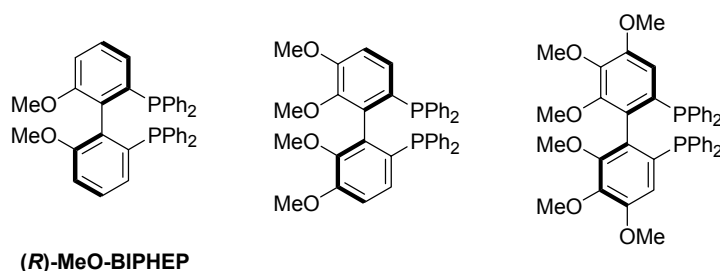


Schéma 42

Cette famille de ligands a été particulièrement étudiée et de nombreux analogues du MeO-BIPHEP ont vu le jour grâce, en partie, à la facilité de synthèse du motif biphenyle 6,6'-dioxigéné qui est obtenu par une séquence lithiation / couplage aryle-aryle, rendue possible par la présence du groupement alkoxy *ortho*-directeur.

Le ligand MeO-BIPHEP a été beaucoup utilisé en hydrogénation asymétrique et fournit des sélectivités comparables, voire dans certains cas supérieures, à celles obtenues avec le BINAP. La synthèse et l'utilisation industrielle de ce ligand ont été réalisées avec succès.¹⁰¹ Les premières variations structurales autour du ligand MeO-BIPHEP ont été effectuées au sein de la société Hoffmann-La Roche par Schmid en 1996. Plus de 60 analogues du MeO-BIPHEP comportant des groupements divers sur les atomes de phosphore (alkyle, aryle, hétéroaryle, phospholane...) ont été décrits et brevetés (Schéma 43).¹⁰² Les auteurs ont ainsi montré que les sélectivités observées lors des réactions d'hydrogénation asymétrique étaient très sensiblement influencées par les propriétés stériques et électroniques des substituants du phosphore.

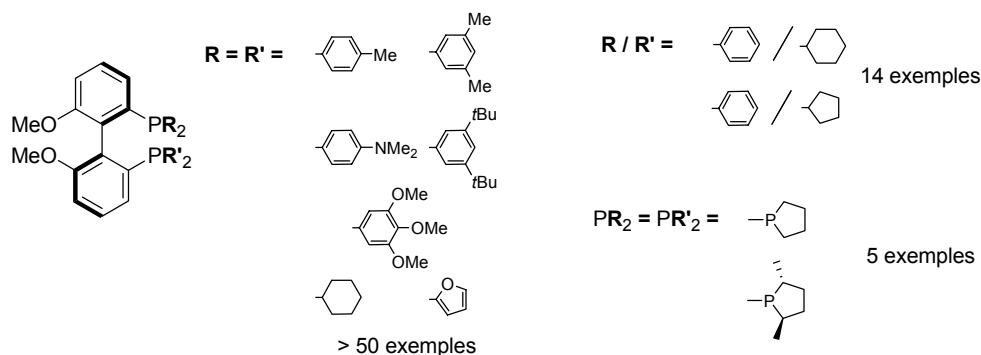


Schéma 43

Des analogues du MeO-BIPHEP de type 6,6'-carbonyloxy, non protégés par les brevets de la société Hoffmann-La Roche, ont été développés par PPG-Sipsy. Il s'agit de la famille des SoniPHOS qui donnent d'excellents résultats en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium (Schéma 44).¹⁰³ Un analogue chloré du MeO-BIPHEP a été synthétisé par la société Bayer, qui a développé différentes voies de synthèse pour ce ligand, le Cl-MeO-BIPHEP, et ses analogues.¹⁰⁴ Cette diphosphine donne de bons

¹⁰¹ Bulliard, M.; Laboue, B.; Lastennet, J.; Roussiasse, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5, 438.

¹⁰² 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 et brevets cités.

¹⁰³ Bulliard, M.; Laboue, B.; Roussiasse, S. *PCT Pat. Appl.* WO0212253, PPG-SIPSY (**2002**).

¹⁰⁴ a) Laue, C.; Schröder, G.; Arlt, D. *US Patent* US5710339, Bayer (**1998**). b) Drießen-Holscher, B.; Kralik, J.; Ritzkopf, I.; Steffens, C.; Giffels, G.; Dreisbach, C.; Prinz, T. *US Patent* US2003181736, Bayer (**2003**).

résultats (*ee* > 95%) dans l'hydrogénation asymétrique de l'itaconate de diméthyle catalysée par des complexes Ru(OOCCCF₃)₂(diphosphine) avec de faibles taux catalytiques (S/C > 5000).¹⁰⁵ Ces deux ligands sont parmi les rares diphosphines atropoisomères à motif biphenyle à être disponibles dans le commerce.¹⁰⁶

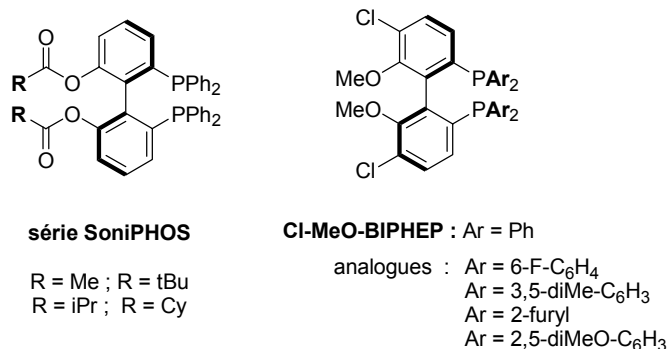


Schéma 44

Comme nous l'avons vu en série binaphtyle, la substitution du biaryle en position 3,3' permet d'augmenter sensiblement les performances des ligands atropoisomères en catalyse asymétrique, en restreignant la rotation des groupements PPh₂. Ce type de modification structurale a également été envisagé en série biphenylique. Ainsi, très récemment, l'équipe de Zhang a mis au point la synthèse d'analogues 3,3'-disubstitués du MeO-BIPHEP, le *o*-Ph-MeO-BIPHEP¹⁰⁷ et le *o*-Ph-hexaMeO-BIPHEP,¹⁰⁸ des diphosphines particulièrement efficaces dans l'hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées catalysée par des complexes du rhodium. Par exemple, l'hydrogénation asymétrique d'énamides cycliques a pu être réalisée avec d'excellents excès énantiomériques en utilisant le *o*-Ph-hexaMeO-BIPHEP (Schéma 45). La substitution de ce ligand en 3,3' par des groupements phényle permet d'augmenter très significativement les excès énantiomériques obtenus avec les diphosphines analogues non substituées (BINAP, MeO-BIPHEP, hexaMeO-BIPHEP).

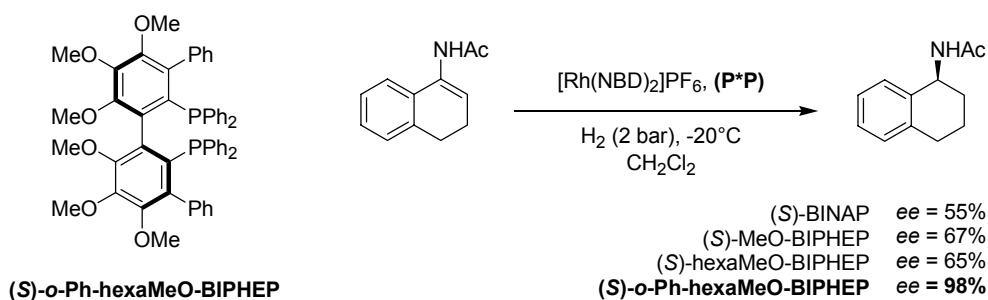


Schéma 45

Bien avant de développer cette stratégie de substitution en série binaphtyle,⁵⁶ l'équipe de Keay avait conçu une famille de dérivés 3,3'-disubstitués du MeO-BIPHEP, comportant des groupements alkoxy variés. L'évaluation de cette famille de ligands en réaction de Heck intermoléculaire entre le phényltriflate et le 2,3-dihydrofurane catalysée par le palladium a permis de montrer une fois de plus la nette amélioration de sélectivité apportée par ce type de

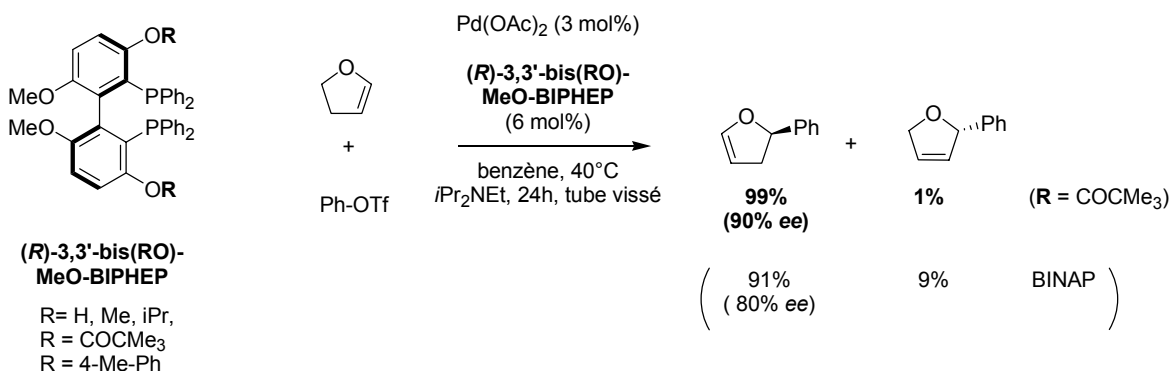
¹⁰⁵ Drießen-Holscher, B.; Kralik, J.; Agel, F.; Steffens, C.; Hu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 979.

¹⁰⁶ Avec les diphosphines MeO-BIPHEP, TunePHOS, SYNPHOS et DIFLUORPHOS (Strem Chemicals).

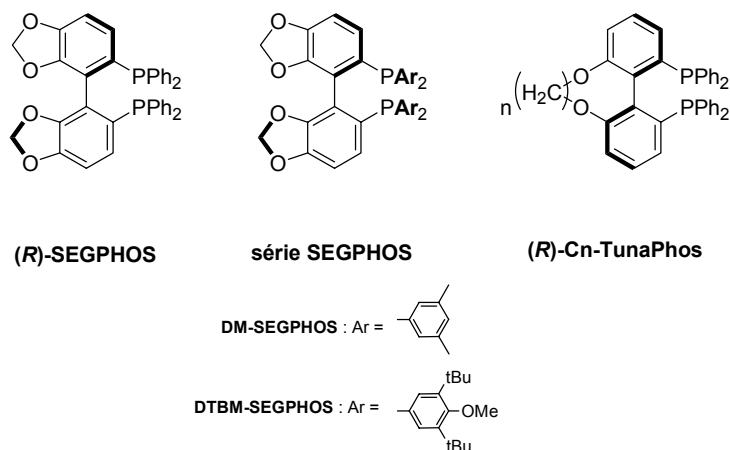
¹⁰⁷ Wu, S.; He, M.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2177.

¹⁰⁸ Tang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1695.

ligand comparativement au BINAP et au MeO-BIPHEP. Une régiosélectivité de 99% et une énantiosélectivité de 90% sont obtenus pour le produit de Heck représenté sur le Schéma 46 avec le ligand comportant un groupement pivalate en 3,3'.¹⁰⁹ Récemment, Keay a enrichi cette famille de MeO-BIPHEP 3,3'-disubstitués de trois nouveaux membres à l'aide d'une méthode de synthèse plus générale et a montré que le *o*-Ph-MeO-BIPHEP, initialement mis au point par Zhang,¹⁰⁷ donnait une régiosélectivité (99%) et une énantiosélectivité (> 99%) parfaites dans la réaction de Heck intermoléculaire citée précédemment.¹¹⁰



Compte tenu des propriétés catalytiques remarquables du MeO-BIPHEP, plusieurs groupes se sont intéressés à la synthèse de ligands possédant des groupements oxygénés sur le squelette biphenyle. Ainsi, l'équipe de Saito a mis au point en collaboration avec la société Takasago le ligand SEGPHOS¹¹¹ comportant un motif bi(benzodioxole) et l'équipe de Zhang a développé la série des Cn-TunaPhos,¹¹² synthétisés à partir du MeO-BIPHEP. Ces diphosphines ont été spécialement conçues car l'angle dièdre de leur squelette biaryle est faible (SEGPHOS) ou modifiable (Cn-TunaPhos).



¹⁰⁹ Gorobets, E.; Sun, G.-R.; Wheatley, B.M.M.; Parvez, M.; Keay, B.A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3597.

¹¹⁰ Gorobets, E.; Wheatley, B.M.M.; Hopkins, J.M.; McDonald, R.; Keay, B.A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3843.

¹¹¹ Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 264.

¹¹² Zhang, Z.; Qian, H.; Longmire, J.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6223.

Le SEGPHOS et ses analogues DM-SEGPHOS et DTBM –SEGPHOS (Schéma 47) ont montré une efficacité impressionnante dans les réactions d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du ruthénium,¹¹¹ ainsi qu'en cyclisation ène-yne catalysée par des complexes du palladium (Schéma 48).¹¹³

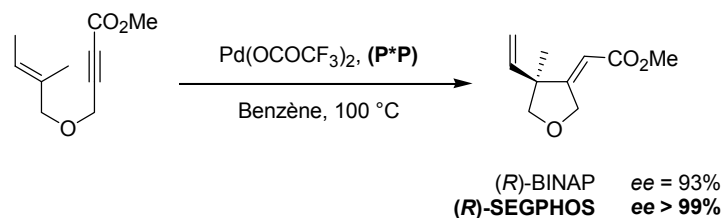


Schéma 48

Plus récemment, le champ d'application des ligands de la série SEGPHOS s'est encore étendu à d'autres réactions de formation énantiosélective de liaisons C-H,¹¹⁴ C-C, comme l'addition 1,4 d'acides arylboroniques sur des coumarines catalysée par le rhodium,¹¹⁵ ou de liaisons C-F, comme l' α -fluoruration de β -cétoesters catalysée par le palladium.¹¹⁶

La longueur de la chaîne étherée des Cn-TunaPhos permet d'ajuster l'angle dièdre du motif biphenyle aux différentes réactions étudiées. Par exemple, en hydrogénation asymétrique, le ligand qui permet d'obtenir les meilleures sélectivités dépend du substrat : le C₄-TunaPhos pour les β -cétoesters,¹¹² les C₁- et C₂-TunaPhos pour les acétates d'énol,¹¹⁷ le C₃-TunaPhos pour les α -phthalimidocétone et les C₂ à C₅-TunaPhos pour les β -acylaminoacrylates cycliques.¹¹⁸ Les Cn-TunaPhos ont également prouvé leur efficacité dans des réactions de type Alder-ène intramoléculaires catalysées par des complexes du rhodium (Schéma 49).¹¹⁹

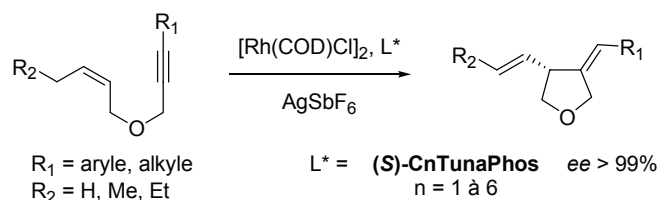


Schéma 49

Par analogie avec le SEGPHOS et les TunaPhos, l'équipe de Chan a décrit deux nouveaux ligands possédant des centres stérogènes sur les chaînes oxygénées représentés sur le Schéma 50.¹²⁰ Cette source de chiralité supplémentaire présente sur le biaryle permet dans

¹¹³ 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.

¹¹⁴ a) Revue sur l'hydrosilylation d'aryle cétones catalysées par le cuivre : Lipshutz, B.H.; Noson, K.; Chrisman, W.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779. b) Lipshutz, B.H.; Shimizu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2227.

¹¹⁵ Chen, G.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2285.

¹¹⁶ Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamàs, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530.

¹¹⁷ Wu, S.; Wang, W.; Tang, W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *125*, 4495.

¹¹⁸ Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9570.

¹¹⁹ Lei, A.; He, M.; Wu, S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3457.

¹²⁰ 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. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5815.

les deux cas de réaliser des synthèses diastéréosélectives sans étape de dédoublement d'énantiomères et peut avoir dans certains cas une influence sur les excès énantiomériques obtenus en hydrogénation asymétrique.^{120a}

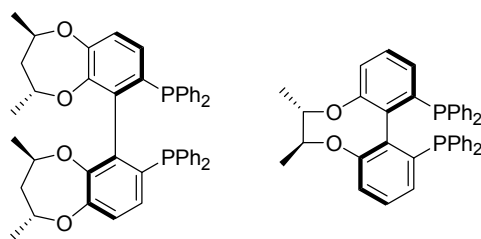


Schéma 50

Les excellents résultats obtenus en catalyse asymétrique avec les ligands de type SEGPHOS et le large champ d'application des catalyseurs associés a conduit d'autres équipes de recherche à synthétiser des analogues de ce ligand, comme par exemple les diphosphines représentées sur le Schéma 51, mises au point récemment par l'équipe de Zhang et comportant des substituants alkyle sur le carbone du motif 1,3-dioxole.¹²¹

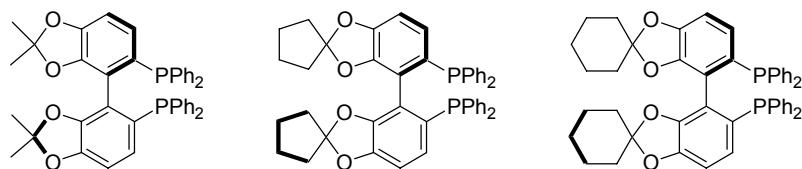


Schéma 51

C. Diphosphines à motif bihétéroaromatique¹²²

Depuis le début des années 1990, une nouvelle famille de diphosphines chirales par atropoisomérisation est apparue dans la littérature. Ces ligands sont basés sur un squelette bihétéroaromatique et offrent un certain nombre d'avantages par rapport à leurs analogues en série carbocyclique (squelettes binaphtyle et biphenyle) pour plusieurs raisons :

✓ Les propriétés électroniques de l'atome de phosphore peuvent être ajustées en changeant le motif hétérocyclique. Il est possible d'obtenir des ligands particulièrement riches en électrons grâce à des motifs pyrrole, furane, thiophène, pyridine, ou bien des ligands plus pauvres en électrons grâce à des motifs thiazole ou triazole. D'autre part, les propriétés électroniques du phosphore peuvent être modulées en changeant la position des groupements phosphine ou bien celle des liaisons reliant les hétérocycles.

✓ Un système bihétéroaromatique correctement fonctionnalisé satisfait les conditions de symétrie C_2 et de stabilité configurationnelle, nécessaires à l'obtention de ligands chiraux sélectifs.

¹²¹ Sun, Y.; Wan, X.; Guo, M.; Wang, D.; Dong, X.; Pan, Y.; Zhang, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2185.

¹²² Revues : a) Benincori, T.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 471. b) Au-Yeung, T.T.L.; Chan, A.S.C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2151.

✓ Chaque système hétérocyclique possède des propriétés stériques bien particulières qui les distinguent de leurs analogues en série carbocyclique. En particulier, la géométrie des biaryles à cinq chaînons en série hétérocyclique diffère des systèmes de type biphenyle ou binaphtyle à 6 chaînons et donne à ces diphosphines une structure nouvelle et originale.

✓ Les approches synthétiques des noyaux hétéroaromatiques sont bien souvent plus flexibles et offrent des voies d'accès aux ligands diphosphines assez simples. Les réactions de métallation régiosélectives¹²³ de ces motifs peuvent être un outil très performant pour introduire les groupements phosphine ou pour former des liaisons sp^2-sp^2 entre deux hétérocycles.

1. Squelette biphenyle

Les premières diphosphines atropoisomères à motif hétéroaromatique étaient basées sur un motif biphenyle à 6 chaînons. Il s'agit de ligands du type BIPHEMP ou MeO-BIPHEP comportant des motifs furane, thiophène, carbazole ou pyrrole sur les atomes de phosphore.¹²⁴

En 1995, la société Bayer a breveté une diphosphine comportant un squelette dibenzofurane, le BIBFUP représenté sur le Schéma 52.¹²⁵ Par la suite, l'équipe de Hiemstra a également synthétisé dans cette série les ligands BIFAP¹²⁶ et BICAP¹²⁷ (Schéma 52). Les propriétés géométriques de ces diphosphines sont relativement proches des ligands à motif binaphtyle ou biphenyle et il n'est donc pas étonnant que leur évaluation en hydrogénation asymétrique de β -cétoesters et de déhydro- α -aminoacides donne des résultats comparables avec ceux déjà obtenus avec le BINAP.

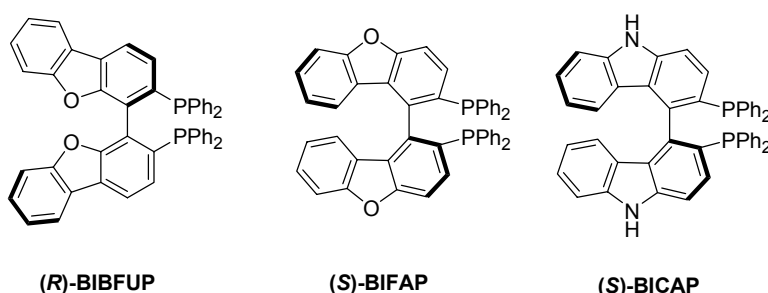


Schéma 52

2. Squelette bihétéroaromatique à 5 chaînons

Sannicolò fut le premier, en 1996, à développer des systèmes atropoisomères caractérisés par une liaison directe entre deux noyaux hétéroaromatiques à cinq chaînons.¹²⁸

¹²³ 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.

¹²⁴ Broger, E.; Foricher, J.; Heiser, B.; Schmid, R. *US Patent* US5274125, Hoffmann-La Roche (**1993**).

¹²⁵ Laue, C.; Schroder, G.; Grosser, R. *Eur. Pat. Appl.* EP0643065, Bayer AG (**1995**).

¹²⁶ Gelpke, A. E.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Hiemstra, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2472.

¹²⁷ 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.

¹²⁸ Antognazza, P.; Benincori, T.; Brenna, E.; Cesarotti, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L. *PCT Int. Appl.* WO9601831, Italfarmaco Sud (**1996**).

Les deux premiers exemples de cette série de ligands, le BITIANP et le tetraMe-BITIANP, font intervenir le même squelette bi(benzothiophène) (Schéma 53).¹²⁹

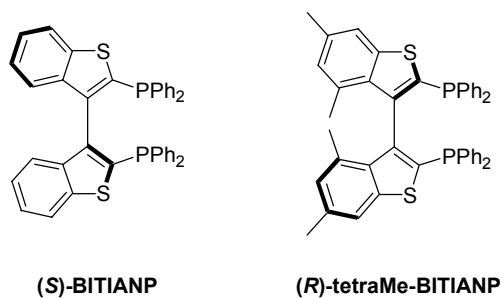


Schéma 53

Ces ligands ont donné d'excellents résultats en hydrogénation asymétriques de liaisons C=O et C=C. C'est pourquoi, les mêmes auteurs ont choisi d'étudier de façon plus approfondie cette famille de ligands et se sont intéressés à d'autres systèmes bihétéroaromatiques analogues en série thiophène,¹³⁰ furane^{129b}, imidazole¹³¹ et indole,^{131,132} représentés sur le Schéma 54. Il est à noter que le ligand BIMIP est le seul de cette série à ne pas posséder de liaison carbone-carbone entre les deux noyaux aromatiques. Les auteurs ont montré que ce ligand était cependant stable configurationnellement et que les deux énantiomères pouvaient être dédoublés.¹³³ Le BISCAP diffère également des ligands de cette famille par la présence de groupements phosphinamidite à la place des groupements phosphines. Ce ligand n'a pas encore pu être dédoublé efficacement, en raison de la faible densité électronique des atomes de phosphore.

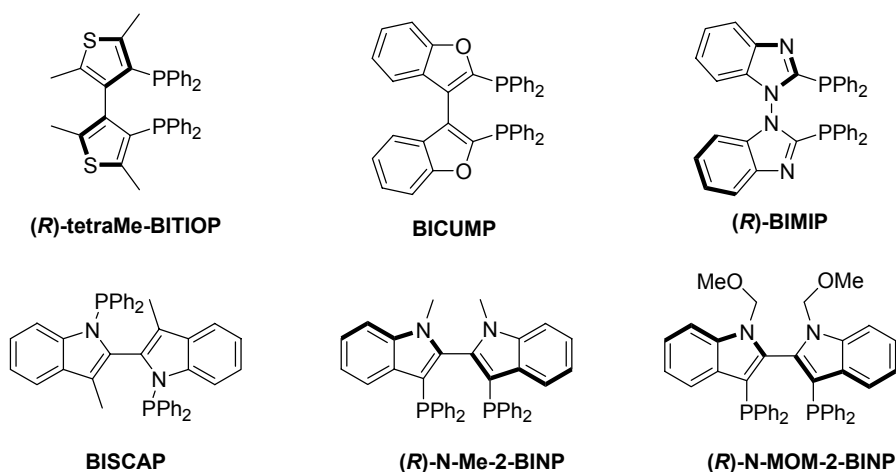


Schéma 54

¹²⁹ 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.

¹³⁰ Benincori, T.; Cesarotti, E.; Piccolo, O.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2043.

¹³¹ Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T.; Zotti, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 445.

¹³² Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8340.

¹³³ Antognazza, P.; Benincori, T.; Mazzoli, S.; Sannicolò, F.; Pilati, T. *Phosphorus Sulfur Silicon* **1999**, 144, 405.

Tous ces ligands ont été évalués en catalyse asymétrique dans des réactions d'hydrogénation,¹²⁹⁻¹³⁰ de Heck¹³⁴ et de cycloaddition de Diels-Alder.¹³⁵ 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.

En 2000, l'équipe de Keay a synthétisé une nouvelle diphosphine possédant un motif binaphtofurane, le BINAPFu¹³⁶ (Schéma 55), en se basant sur le fait que la trifurylphosphine, plus pauvre en électrons que la triphénylphosphine, permettait d'obtenir de meilleures activités catalytiques dans les réactions de couplage de Heck et de Stille catalysées par le palladium.¹³⁷ En effet, cette diphosphine moins basique que le BINAP, associée à un catalyseur de palladium, s'est révélée plus active et plus sélective dans la réaction de Heck asymétrique entre le 2,3-dihydrofurane et le phényltriflate. Selke a également décrit une diphosphine basée sur un squelette bisindole (Schéma 55),¹³⁸ qui contrairement à son analogue oxygéné le BICUMP,^{129b} a pu être dédoublé efficacement. Mais aucune application catalytique n'a été décrite à ce jour avec ce ligand.

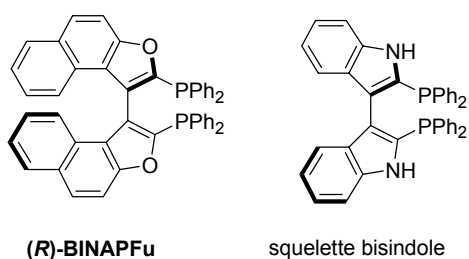


Schéma 55

3. Squelette bihétéroaromatique à 6 chaînons

Enfin, Chan a récemment développé une nouvelle famille de diphosphines atropoisomères basées sur un motif bipyridine, dont le P-PHOS est le premier exemple.¹³⁹ Deux analogues de ce ligand ont été synthétisés par la suite, comportant des groupements 4-méthylphényle (Tol-P-PHOS) et 3,5-diméthylphényle (Xyl-P-PHOS).¹⁴⁰ Très récemment, le Cy-P-PHOS comportant des groupements cyclohexyles sur les atomes de phosphore a été synthétisé par cette équipe par hydrogénation des groupements phényle du bis(oxyde) de P-PHOS.¹⁴¹

¹³⁴ a) Tietze, L. F.; Thede, K.; Sannicolò, F. *Chem. Commun.* **1999**, 1811. b) Tietze, L. F.; Thede, K. *Synlett* **2000**, 1470.

¹³⁵ Celentano, G.; Benincori, T.; Radaelli, S.; Sada, M.; Sannicolò, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643, 424.

¹³⁶ Andersen, N. G.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2817.

¹³⁷ a) Farina, V.; Krishnan, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585. b) Kojima, A.; Honzawa, S.; Boden, C.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3455.

¹³⁸ Berens, U.; Brown, J. M.; Long, J.; Selke, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 285.

¹³⁹ Pai, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Chen, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11513.

¹⁴⁰ 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.

¹⁴¹ Wu, J.; Au-Yeung, T. T.-L.; Kwok, W.-H.; Ji, J.-X.; Zhou, Z.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 507.

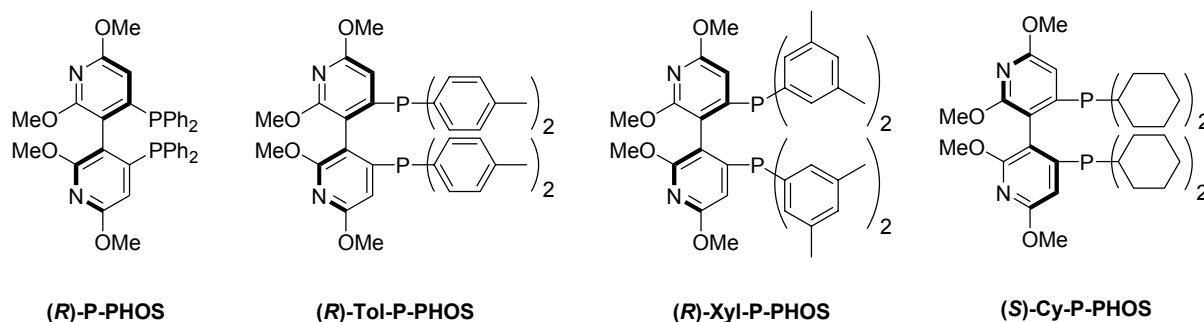


Schéma 56

De nombreuses publications ont montré que les complexes du ruthénium formés avec ces ligands bihétéroaromatiques étaient hautement efficaces en hydrogénation asymétrique de β -cétoesters,^{139,140} de α - et β -déhydroaminoacides,¹⁴² de cétones aromatiques¹⁴³ et même en formation énantiosélective de liaisons carbone-carbone.¹⁴⁴ La caractéristique principale de ces ligands est l'étonnante stabilité des complexes de ruthénium correspondants qui, même après dix heures d'agitation en solution et à l'air, permettent d'obtenir des sélectivités identiques en hydrogénation asymétrique. Cette stabilité les démarque nettement des autres diphosphines atropoisomères comme le BINAP, dont les catalyseurs sont particulièrement sensibles à l'oxydation ou à la dégradation en solution.¹⁴⁰

D. Diphosphines dépourvues de symétrie C_2

La majorité des diphosphines chirales par atropoisomérisation possèdent un axe de symétrie C_2 , ce qui signifie que leur structure reste inchangée après rotation de 180° ($360^\circ/2$) autour de cet axe (Schéma 57). Cette caractéristique permet de limiter le nombre d'intermédiaires ou d'états de transition diastéréomériques dans les cycles catalytiques où elles interviennent.¹⁴⁵ 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. D'autre part, il existe certains systèmes catalytiques pour lesquels la dissymétrie géométrique et/ou électronique des ligands bidentes est nécessaire à l'obtention de bonnes sélectivités.

Les diphosphines atropoisomères de symétrie C_1 se divisent en deux catégories : celles possédant des groupements différents sur les deux atomes de phosphore et celles dont le squelette biaryle est dissymétrique (Schéma 57).

¹⁴² 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.

¹⁴³ Wu, J.; Chen, H.; Kwok, W.; Guo, R. W.; Zhou, Z.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7908.

¹⁴⁴ a) Shi, Q.; Xu, L.; Li, X.; Jia, X.; Wang, R.; Au-Yeung, T.T.-L.; Chan, A.S.C.; Hayashi, T.; Cao, R.; Hong, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6505. b) Chen, G.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2285.

¹⁴⁵ Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581.

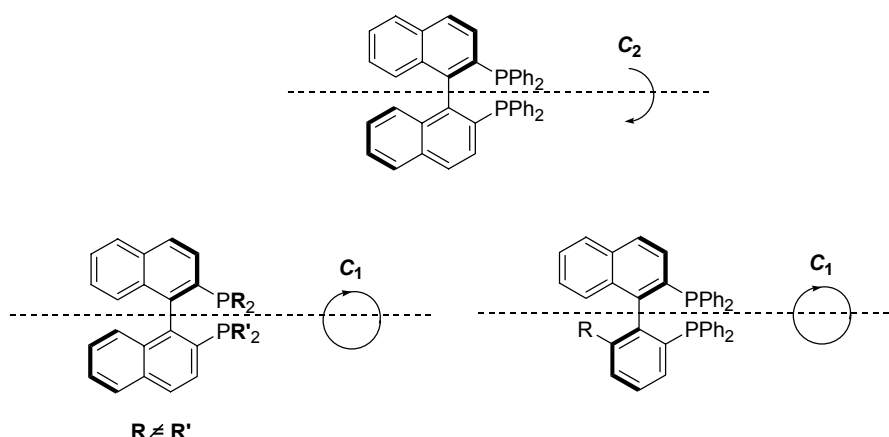


Schéma 57

1. Groupements différents sur les atomes de phosphore

L'équipe d'Achiwa fut la première à étudier l'influence de la désymétrisation des ligands de type diphosphine.¹⁴⁶ 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.¹⁴⁷ Comme indiqué sur le Schéma 58, le ligand dissymétrique MOC-BIMOP induit une meilleure énantiosélectivité ($ee = 93\%$) que les ligands symétriques correspondants BIMOP et Cy-BIMOP dans cette réaction ($ee = 8\%$ et 55% respectivement).

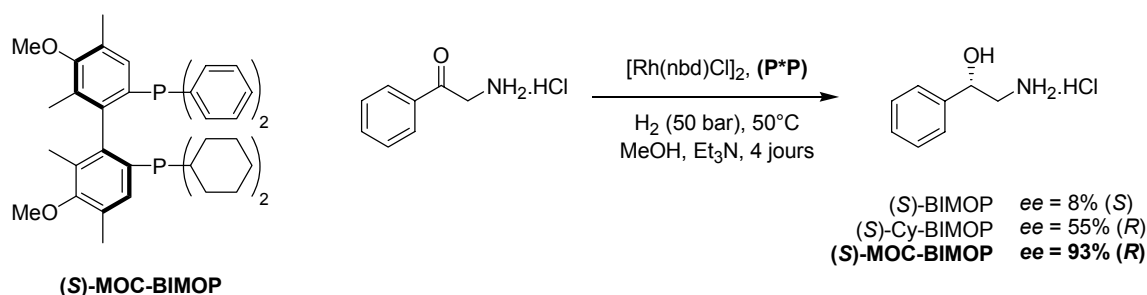


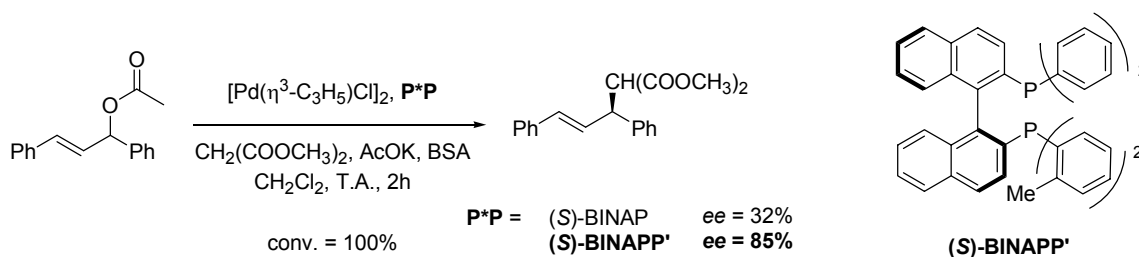
Schéma 58

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.¹⁴⁸ Ces ligands appelés BINAPP' ont été testés dans les réactions d'hydrogénation de l'acide acétamidoacrylique et de substitution allylique. C'est dans cette dernière que la comparaison avec le BINAP montre que l'emploi d'une phosphine dissymétrique apporte une réelle amélioration (Schéma 59).

¹⁴⁶ Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett* **1992**, 169.

¹⁴⁷ Yoshikawa, K.; Yamamoto, N.; Murata, M.; Awano, K.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 13.

¹⁴⁸ Gladiali, S.; Dore, A.; Fabbri, D.; Medici, S.; Pirri, G.; Pulacchini, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 16, 2861.



2. Squelette biaryle dissymétrique

En 1991, Achiwa a décrit la synthèse d'un nouveau ligand dépourvu de symétrie C_2 . Le FUPMOP,⁹² représenté sur le Schéma 60, est une combinaison des fragments aromatiques du BIMOP⁹¹ et du BIFUP,⁹² et possède des noyaux aromatiques avec des propriétés électroniques opposées. Les résultats de catalyse obtenus par Achiwa dans l'hydrogénation asymétrique de β -cétocarbonyls suggèrent que les propriétés stériques du squelette atropoisomère sont majoritairement responsables de l'énantiosélectivité, alors que ses propriétés électroniques semblent jouer un rôle majeur sur l'activité du catalyseur.

Sannicolò a développé une série de ligands de symétrie C_1 basés sur un squelette mixte hétéroaryle-phényle dont la structure est représentée sur le Schéma 60. En série soufrée, ce biaryle tri-*ortho*substitué est stable configurationnellement et a été dédoublé pour être utilisé comme ligand chiral dans une réaction de Diels-Alder asymétrique. La méthode de synthèse développée pour cette série de diphosphines est particulièrement efficace et économique.¹⁴⁹

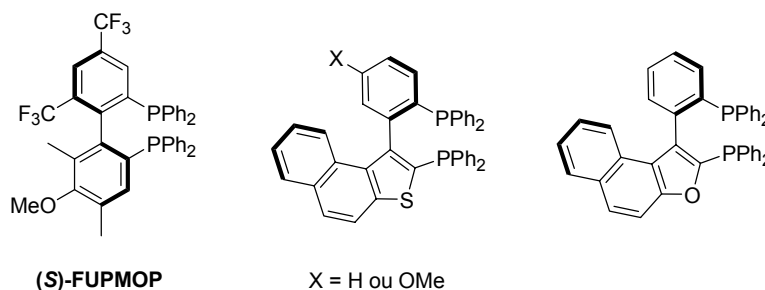


Schéma 60

Une tendance récente dans ce domaine est de synthétiser des ligands dissymétriques basés sur une combinaison des motifs aryles de diphosphines connues qui se sont révélées particulièrement efficaces, comme par exemple le H₄-BINAP,¹⁵⁰ qui combine les fragments du BINAP et du H₈-BINAP.

Au laboratoire, deux nouvelles diphosphines hétérotopiques, le MeO-NAPhePHOS¹⁵¹ et le TriMe-NAPhePHOS¹⁵² ont été synthétisées selon une méthode générale de couplage intramoléculaire diastéréosélectif et sont basées sur les groupements triaryldiphosphine des

¹⁴⁹ a) Sannicolò, F.; Benincori, T.; Antognazza, P.; Gladiali, S. *PCT Int. Appl.* WO9822484, Chemi (1998). b) Benincori, T.; Gladiali, S.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5940. c) Sannicolò, F.; Benincori, T.; Rizzo, S.; Gladiali, S.; Pulacchini, S.; Zotti, G. *Synthesis*, **2001**, 2327.

¹⁵⁰ Kuiling, D.; Xiaoqiang, S. *Chinese Patent* CN1356333, Shangai Inst. Organic Chem. (2002).

¹⁵¹ Michaud, G.; Bulliard, M.; Ricard, L.; Genet, J.-P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3327.

¹⁵² Madec, J.; Michaud, G.; Genet, J.-P.; Marinetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2253.

ligands BINAP, MeO-BIPHEP et HexaPHEMP. Ces diphosphines dissymétriques ont été testées dans des réactions d'hydrogénation asymétrique de cétones et d'oléfines fonctionnalisées catalysées par le ruthénium, ainsi qu'en addition 1,4 d'acides arylboroniques sur des énone catalysée par des complexes du rhodium.¹⁵² Les sélectivités obtenues sont comparables à celles obtenues avec les ligands homotopiques BINAP et MeO-BIPHEP ou comprises entre les résultats de ces deux ligands, comme l'indique le Schéma 61.

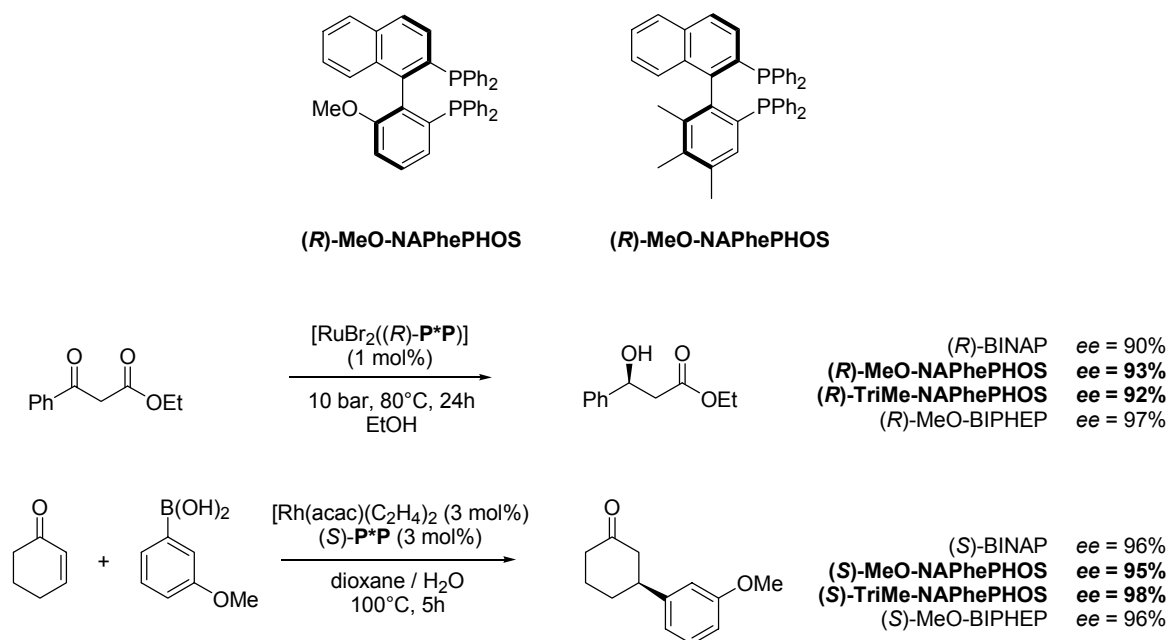


Schéma 61

Cette présentation des différentes familles de diphosphines chirales par atropoisomérisation montre la grande diversité des structures mises au point par les chimistes dans ce domaine, afin d'adapter les propriétés stériques et électroniques des ligands chiraux aux caractéristiques des systèmes catalytiques (métaux, substrats) et d'améliorer leur efficacité en terme d'activité et de sélectivité.

C'est cependant grâce au développement de méthodes de synthèse efficaces et sélectives pour ces ligands que cette variété structurale a pu être atteinte. Dans la suite de cette étude bibliographique, nous nous attacherons à décrire les principales stratégies mises en œuvre pour la synthèse et le dédoublement des diphosphines atropoisomères.

III. Méthodes de synthèse des diphosphines chirales par atropoisomérisation

Il existe deux stratégies principales de rétrosynthèse des diphosphines chirales par atropoisomérisation :

✓ la première stratégie, de loin la plus utilisée, passe par la formation d'un biphenyle, binaphtyle ou hétérobiaryle fonctionnalisé, avant d'introduire les deux groupements phosphorés. Cette méthode de synthèse consiste à préparer un biaryle portant en 2,2' les groupements fonctionnels qui permettent l'introduction des phosphores. Ces groupements sont soit des triflates, ce qui implique de préparer le biphenol correspondant, soit des halogénures (Schéma 62, voie A).

✓ la seconde stratégie, décrite sur le Schéma 62, prévoit la synthèse d'un motif monoaryle phosphorylé, correctement fonctionnalisé pour permettre une réaction de couplage carbone-carbone qui conduit au biaryle bisphosphorylé (voie B).

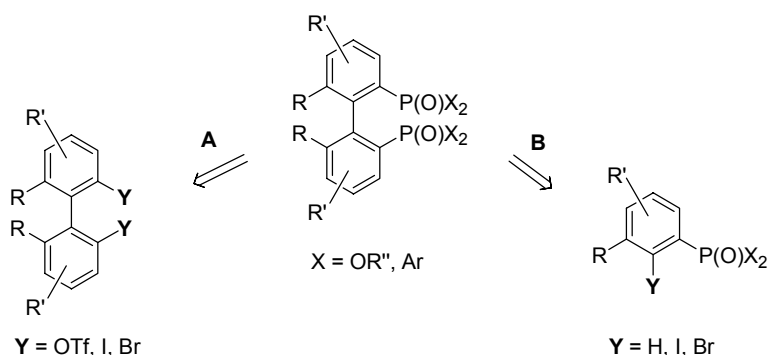


Schéma 62

Quelque soit la voie de synthèse envisagée, les trois étapes clés sont le couplage aryle-aryle (d'un monoaryle de type naphthol, phénol ou aryle phosphorylé), la phosphorylation et le dédoublage du motif atropoisomère afin d'accéder aux ligands énantiopurs. Par la suite, nous présenterons donc les principales méthodes de couplage aryle-aryle, de dédoublement et de modification des substituants du phosphore utilisés pour la synthèse des ligands de cette famille.

A. Méthodes de couplage aryle-aryle

La plupart des méthodes de formation de biaryles phosphorylés font appel à des réactions de couplage par voie organométallique. Nous ne chercherons pas à détailler ici toutes les réactions de couplage de type sp^2 - sp^2 , mais nous nous focaliserons sur celles qui ont été utilisées pour la synthèse de diphosphines chirales par atropoisomérisation.

1. Couplage de type Ullmann

La réaction de Ullmann, publiée en 1901,¹⁵³ fait partie des principales réactions de formation de liaison carbone-carbone entre deux noyaux aromatiques. Typiquement, deux équivalents d'un dérivé aryle halogéné réagissent en présence d'un équivalent de cuivre en poudre à haute température pour former un biaryle et un halogénure de cuivre. Depuis la publication initiale, de nombreuses améliorations sont apparues (dont des versions catalytiques et asymétriques), et cette réaction est maintenant une des réactions classiques et faciles à mettre en œuvre pour la formation de biaryles.¹⁵⁴

La société Hoffmann-La Roche a été la première à utiliser cette méthodologie pour la synthèse de diphosphines atropoisomères, notamment la famille MeO-BIPHEP.¹⁰⁰ L'ortho-lithiation¹⁵⁵ dirigée en position C₂ des oxydes de phosphine substitués en *méta* par un groupement méthoxy a été mise à profit pour la synthèse des dérivés halogénés nécessaires à la réaction de Ullmann. Cette dernière est conduite selon les conditions de Kornblum et Kendall¹⁵⁶ dans le diméthylformamide en présence de poudre de cuivre à 140°C. Cette stratégie d'obtention des bisoxydes de phosphine MeO-, diMeO- et triMeO-BIPHEPO₂ est décrite dans le Schéma 63.

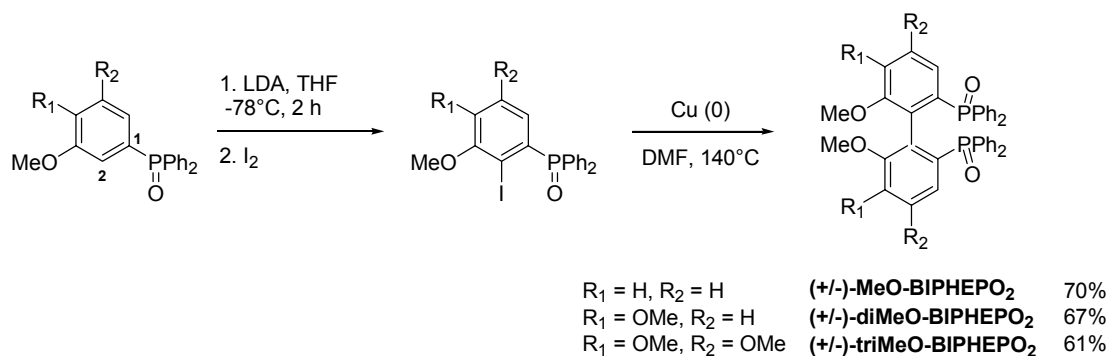


Schéma 63

D'autres diphosphines chirales par atropoisomérisation, comme par exemple le P-PHOS¹³⁹ ou le *o*-Ph-hexaMeO-BIPHEP¹⁰⁸ ont également été préparées selon cette méthodologie. L'équipe de Chan a même développé une version diastérosélective du couplage de Ullmann^{120a} pour la préparation d'un ligand comportant un squelette biphenylique tétraoxygéné (Schéma 64).

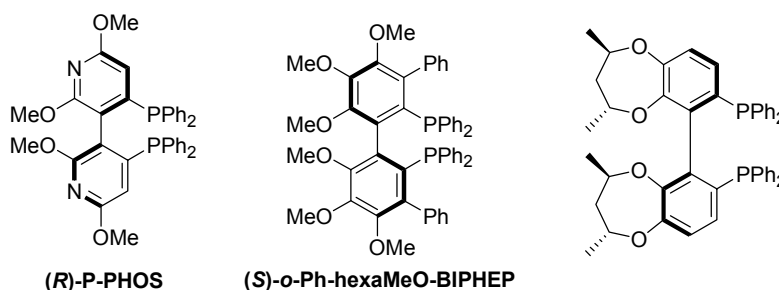


Schéma 64

¹⁵³ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2174.

¹⁵⁴ Revue : Hassan, J.; Seignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359.

¹⁵⁵ Revue : Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.

¹⁵⁶ Kornblum, N.; Kendall, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5782.

2. 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. En particulier, des réactions de couplages oxydants peuvent être réalisées, soit à partir de naphthols ou de phénols, soit à partir de dérivés aromatiques lithiés.

a. Couplage oxydant de 2-naphtols et de phénols

Les réactions de couplage oxydant mettant en jeu des dérivés de type 2-naphtol sont traditionnellement réalisées en utilisant des quantités stoechiométriques d'oxydants qui sont des complexes de métaux de transition comme le manganèse(III),¹⁵⁷ le fer(III),¹⁵⁸ le titane(IV)¹⁵⁹ et le cuivre(II).¹⁶⁰ Les dimères correspondants de type 1,1'-bi-2-naphtol sont généralement obtenus avec de bons rendements, supérieurs à 90%. La liaison aryle-aryle se forme systématiquement en *ortho* du groupement hydroxyle.

Un exemple particulièrement performant a été décrit par l'équipe de Villemain en utilisant le trichlorure de fer(III) comme oxydant en phase solide. Ainsi, l'irradiation à 50°C par des micro-ondes du 2-naphtol et de deux équivalents de trichlorure de fer sous forme de poudres permet d'obtenir le BINOL avec un excellent rendement de 95% (Schéma 65).^{158d}

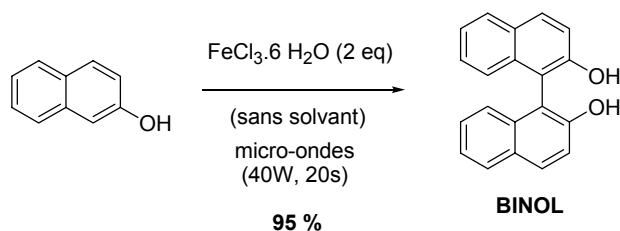


Schéma 65

Ces méthodes ont par la suite été développées en version catalytique en utilisant le dioxygène comme oxydant primaire et des catalyseurs de fer(III),¹⁶¹ de cuivre(II)¹⁶², de

¹⁵⁷ **Mn(III) en quantité stoechiométrique** : a) Dewar, M. J. S.; Nakaya, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7134. b) Yamamoto, K.; Fukushima, H.; Okamoto, Y.; Hatada, K.; Nakazaki, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1111. c) Mastroianni, P.; Muscio, F.; Suranna, G.P.; Nobile, C.F.; Latronico, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *165*, 81.

¹⁵⁸ **Fe(III) en quantité stoechiométrique** : a) Pummerer, R.; Rieche, A.; Prell, E. *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2159. b) Feringa, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547. c) Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007. d) Villemain, D.; Sauvaget, F. *Synlett* **1994**, 435. e) Ding, K.; Wang, Y.; Zhang, L.; Wu, Y.; Matsuura, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005. f) Rasmussen, M. O.; Axelsson, O.; Tanner, D.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4027.

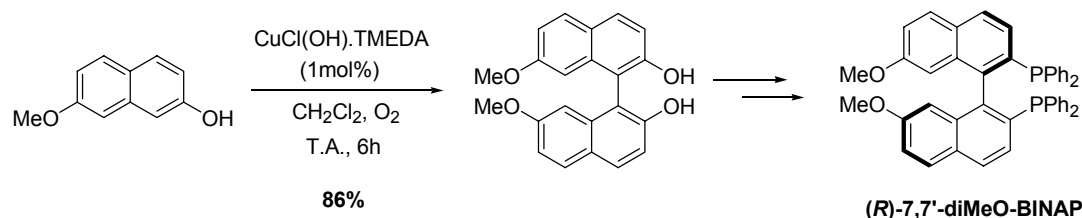
¹⁵⁹ Doussot, J.; Guy, A.; Ferroud, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2545.

¹⁶⁰ **Cu(II) en quantité stoechiométrique** : a) Feringa, B.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4447. b) Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Kocovsky, P. *Synlett* **1991**, 231. c) Hovorka, M.; Scigel, R.; Gunterova, J.; Tichy, M.; Zavada, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9503. d) Hovorka, M.; Zavada, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9517.

¹⁶¹ **Fe(III) en quantité catalytique** : a) Love, B.E.; Bills, R.A. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2067. b) Ji, S.J.; Lu, J.; Zhu, X.; Yang, J. P.; Wu, L. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3069. c) Li, T.S.; Duan, H.Y.; Li, B.Z.; Tewari, B.B.; Li, S.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 291. d) Armengol, E.; Corma, A.; Garcia, H.; Primo, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1915.

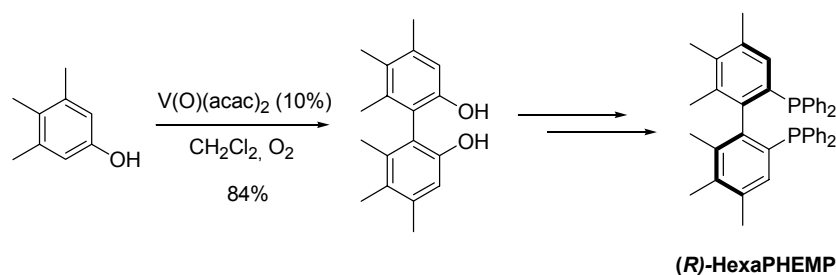
¹⁶² **Cu(II) en quantité catalytique** : a) Kushioka, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4948. b) Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983. c) Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6859. d) Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3194. e) Kantam, M.L.; Santhi, P.L. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3075.

vanadium(IV)¹⁶³ ou de rhénium.¹⁶⁴ Un exemple récent de couplage oxydant catalytique d'un dérivé du 2-naphtol est décrit dans le Schéma 66 : dans sa synthèse du 7,7'-bis(méthoxy)BINAP, l'équipe de Keay⁵³ a utilisé une réaction d'homocouplage du 7-méthoxy-2-naphtol catalysée par un complexe Cu(II)/diamine en présence de dioxygène comme oxydant, selon une méthode mise au point par Koga.^{162b}



Ces méthodes de couplage oxydant, souvent utilisées en série binaphtyle, ont été rarement appliquées pour le couplage de phénols. Il existe cependant quelques méthodes décrites dans la littérature pour le couplage oxydant des phénols et qui ont été appliquées à la synthèse de ligands phosphorés.

Par exemple, lorsque le phénol est substitué par un ou plusieurs groupements méthyle, il est possible d'envisager une réaction d'homocouplage oxydant sans fonctionnalisation préalable de l'aromatique en position C2. Ainsi, le couplage oxydant du 3,4,5-triméthylphénol en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de vanadium VO(acac)₂ (acac = acétylacétonate) sous atmosphère de dioxygène a été réalisé avec succès par Burk dans la première étape de la synthèse du ligand HexaPHEMP,¹⁶⁵ selon une méthode initialement décrite par Uang.¹⁶⁶ (Schéma 67).



Lorsque le phénol est préalablement activé par la formation du phénolate d'aluminium correspondant, le couplage oxydant peut être réalisé aisément en présence d'une quantité stoechiométrique de trichlorure de fer comme oxydant. Cette méthode, décrite par Sartori,¹⁶⁷ est relativement tolérante vis-à-vis des groupements présents sur le phénol et donne de bonnes régiosélectivités et de bons rendements en 1,1'-biphénols comme le montre le Schéma 68 avec l'exemple du 5-hydroxy-1,3-benzodioxole.

¹⁶³ **V(IV) en quantité catalytique** : a) Hwang, D.R.; Chen, C.P.; Uang, B.J.; *Chem. Commun.* **1999**, 1207. b) Rocha, G.M.S.R.O.; Johnstone, R.A.W.; Neves, M.G.P.M.S. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2002**, 187, 95.

¹⁶⁴ Sharma, V.B.; Jain, S.L.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2655.

¹⁶⁵ Henschke, J. P.; Burk, M. J.; Malan, C. G.; Herzberg, D.; Peterson, J. A.; Wildsmith, A. J.; Cobley, C. J.; Casy, G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 300.

¹⁶⁶ Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **1999**, 1207.

¹⁶⁷ Sartori, G.; Maggi, R.; Bigi, F.; Arienti, A.; Casnati, G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2207.

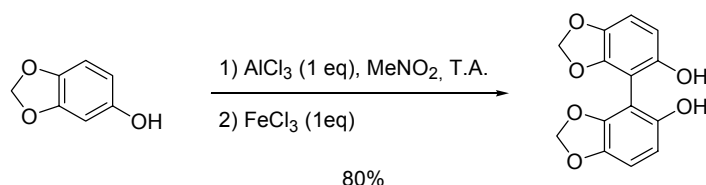


Schéma 68

D'autre part, les couplages aryle-aryle réalisés de façon intramoléculaire permettent souvent d'obtenir d'excellents rendements. En série biphenyle, un exemple particulièrement performant a été décrit par Drießen-Hölscher en collaboration avec la société Bayer.¹⁶⁸ La synthèse du 5,5'-dichloro-6,6'-diméthoxy-biphényl-2,2'-diol débute par la réaction de deux équivalents de 4-chloro-3-méthoxyphénol avec le diiodométhane en présence d'hydruure de sodium pour former l'acétal correspondant. L'agraphe méthylène-dioxy ainsi formée entre les deux noyaux aromatiques permet de réaliser une séquence *ortho*-lithiation / couplage oxydant au cuivre(II) en version intramoléculaire qui fournit le biaryle avec un rendement de 77%. L'agraphe est ensuite clivée par simple traitement acide de l'acétal qui fournit le biphenol attendu avec un bon rendement global de 63% sur trois étapes (Schéma 69). Le 5,5'-dichloro-6,6'-diméthoxy-biphényl-2,2'-diol a ensuite été dédoublé et utilisé par cette équipe pour la synthèse du Cl-MeO-BIPHEP et de ses analogues (voir Schéma 44).

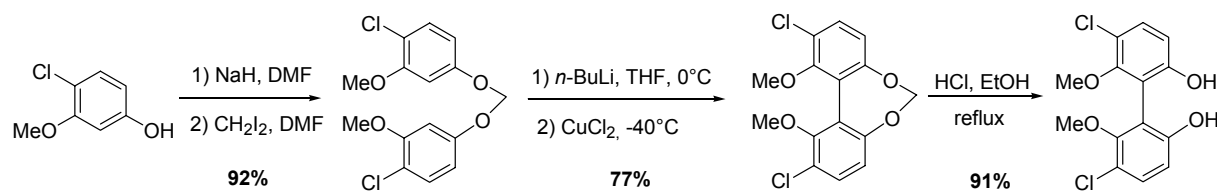


Schéma 69

b. Couplage oxydant d'aryles phosphorylés

Une variante de la réaction de couplage de type Ullmann est la réaction de couplage oxydant d'un dérivé aromatique lithié à l'aide d'un oxydant métallique de cuivre, de nickel ou de fer présent en quantités stoechiométriques.

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de diphosphines atropoisomères par la société Hoffmann-La Roche et un nouveau procédé de préparation du MeO-BIPHEP a été breveté en 1999.¹⁶⁹ Le Schéma 70 montre l'efficacité de cette réaction pour l'obtention du MeO-BIPHEPO₂, avec un rendement de couplage de 85% à partir du l'oxyde de (3-méthoxyphényl)diphénylphosphine.

¹⁶⁸ Drießen-Hölscher, B.; Kralik, J.; Agel, F.; Steffens, C.; Hu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 979.

¹⁶⁹ Foricher, J.; Schmid, R. *Eur. Pat. Appl.* EP0926152, Hoffmann-La Roche (1999).

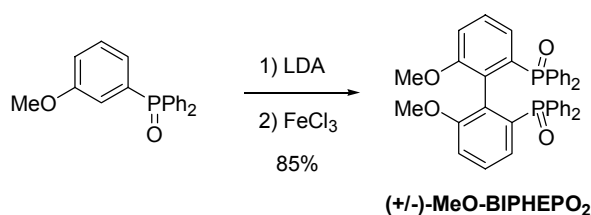


Schéma 70

Cette réaction est particulièrement intéressante du point de vue de l'économie d'atomes, car elle évite le passage par un dérivé iodé comme dans la réaction de Ullmann, mais aussi du fait du faible coût du trichlorure de fer. De ce fait, la société Takasago a appliqué cette stratégie pour la synthèse d'une diphosphine à motif bi(benzodioxole), le SEGPHOS (Schéma 71).¹⁷⁰

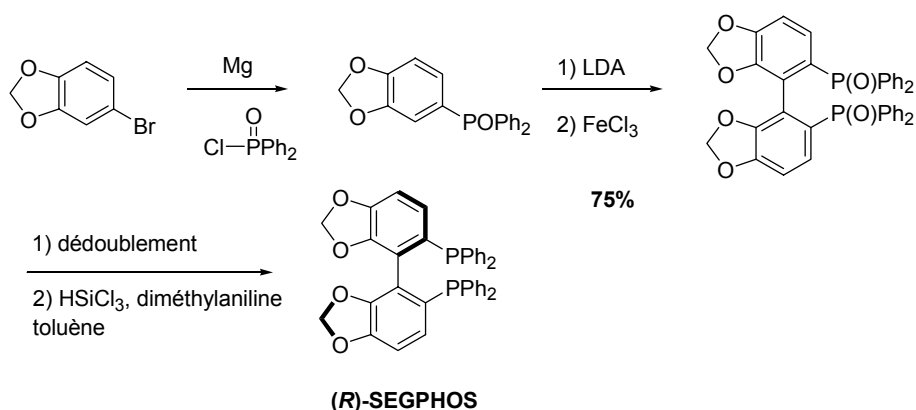


Schéma 71

De même, des complexes de nickel(II) et de cuivre(II) ont été utilisés pour ce type de couplage, notamment par Sannicolò en série bihétéroaromatique. La voie de synthèse utilisée dans le cas du BITIANP, du tetraMe-BITIANP et du BICUMP est décrite dans le Schéma 72.^{129b}

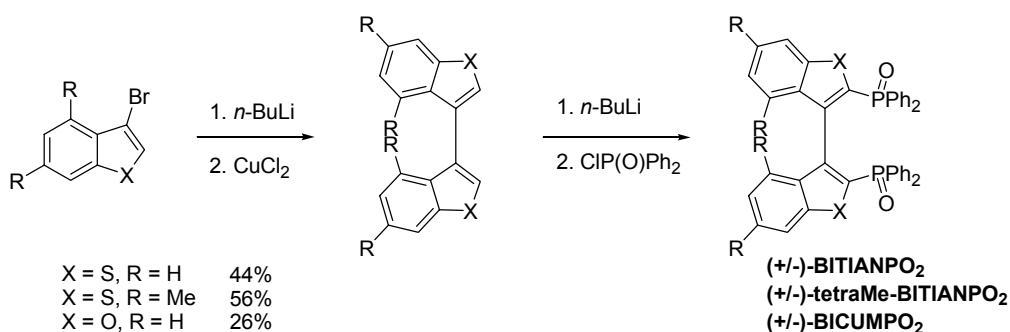


Schéma 72

La synthèse passe ici par un dérivé bromé qui est ensuite engagé dans une réaction d'échange brome-lithium. L'intermédiaire lithié ainsi formé réagit avec du chlorure de cuivre(II) pour former le motif bihétéroaromatique. Celui-ci est ensuite soumis à une réaction de lithiation régiosélective, et la condensation de l'oxyde de chlorodiphénylphosphine permet la formation du bis(oxyde de phosphine). Grâce à la réactivité particulière du squelette

¹⁷⁰ Saito, T.; Yokozawa, T.; Zhang, X.; Sayo, N. *U.S. Pat. Appl.* 5872273, Takasago Int. Corp. (1999).

bihétéroaryle, l'étape de phosphorylation ne nécessite pas l'introduction préalable d'un groupement triflate ou halogéné. En revanche, les rendements des réactions de couplage sont moins élevés dans ce cas par rapport aux synthèses utilisant le chlorure de fer(III).

3. Méthodes de couplage spécifiques des dérivés hétéroaromatiques

Comme nous venons de le voir, les propriétés structurales des dérivés hétéroaromatiques permettent des réactions de lithiation régiosélective et de couplage aryle-aryle aisées. Des méthodes de couplage spécifiques et particulièrement originales ont donc été développées pour les diphosphines atropoisomères de cette famille.

Un premier exemple a été décrit par l'équipe de Keay en 2000 avec la synthèse du ligand BINAPFu comportant un squelette binaphtofurane.¹³⁶ La stratégie de synthèse est représentée sur le Schéma 73. Le motif bihétéroaromatique est préparé par un couplage de type MacMurry d'une naphthocétone en présence de tétrachlorure de titane (TiCl_4) et de zinc (Zn) au reflux du diméthyléther (DME), suivi d'une oxydation par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-quinone (DDQ) de l'oléfine intermédiaire. La réaction de Mac Murry est un couplage réducteur entre deux dérivés carbonylés (aldéhyde ou cétone) qui permet d'accéder à une oléfine. Le mélange entre TiCl_4 et Zn permet de former du titane de bas degré d'oxydation qui conduit au couplage réducteur.¹⁷¹

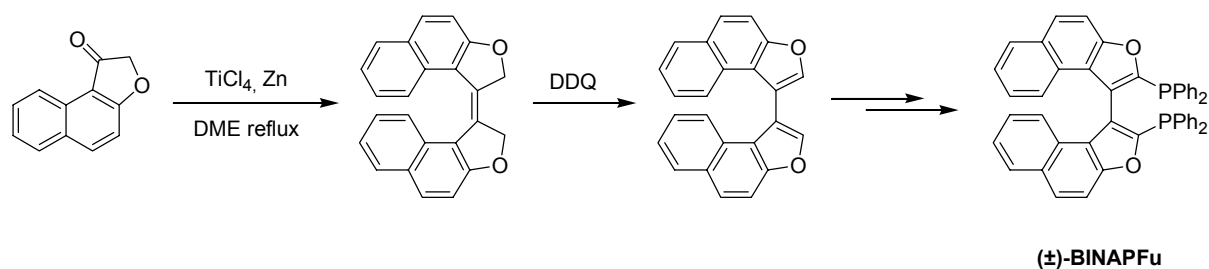


Schéma 73

Une voie de synthèse originale a également été développée par Sannicolò en 2001 pour la synthèse d'une diphosphine mixte hétéroaryle-phényle (Schéma 74).

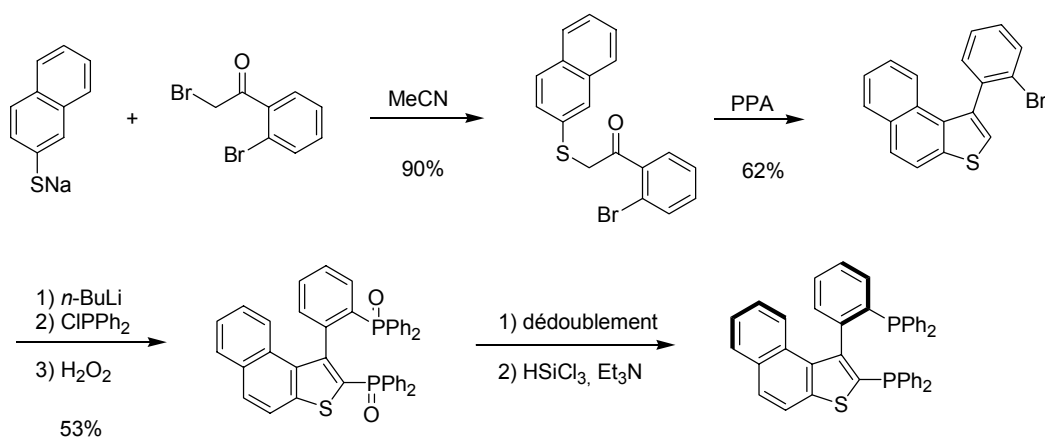


Schéma 74

¹⁷¹ a) Stahl, M.; Pidun, U.; Frenking, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 2234. b) Lenoir, D. *Synthesis* **1989**, 883.

La formation du biaryle est réalisée par cyclodéshydratation d'une thiocétone 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. Une oxydation *in situ* par l'eau oxygénée permet d'obtenir le bis(oxyde de phosphine) hétéroaromatique racémique. La diphosphine optiquement pure est ensuite obtenue, classiquement, par dédoublement et réduction des fonctions oxyde de phosphine. Cette voie de synthèse se caractérise par sa simplicité de mise en œuvre et le fait de pouvoir accéder par cette méthode à une famille de diphosphines atropoisomères dissymétriques possédant des propriétés géométriques et électroniques variées.

4. Couplages stéréosélectifs

Le couplage aryle-aryle et le dédoublement du biaryle sont deux étapes clés de la synthèse des diphosphines chirales par atropoisomérisation. C'est pourquoi les méthodes de couplage énantiosélectives, permettant de former en une seule étape le squelette biaryle sous la forme d'un unique énantiomère, sont particulièrement intéressantes pour réduire le nombre d'étapes et le coût de synthèse d'un ligand. Ces couplages sp^2 - sp^2 stéréosélectifs peuvent être effectués soit en version intermoléculaire en utilisant un agent de couplage ou un catalyseur chiral, soit en version intramoléculaire, les deux groupements aryles à coupler étant préalablement reliés par une agraphe chirale.

En série binaphtyle, il existe peu de méthodes efficaces de couplage énantiosélectif du 2-naphtol permettant d'accéder à des dérivés du BINOL énantion purs. Les agents de couplage oxydant les plus fréquemment utilisés font intervenir un complexe de cuivre(II) associé à une amine chirale (α -benzylamine ou spartéine).¹⁷² Des rendements satisfaisants et de bonnes énantiosélectivités sont obtenues mais des quantités importantes d'amine chirale sont nécessaires (1 à 8 équivalents par rapport au naphtol). Des versions catalytiques ont été développées par les équipes de Nakajima¹⁷³ et de Kozlowski.¹⁷⁴ Elle sont souvent peu sélectives avec le 2-naphtol et de hautes énantiosélectivités ne sont obtenues qu'avec certains types de substrats comme les 3-carboalkoxy-2-naphtols (*ee* jusqu'à 93%, Schéma 75).

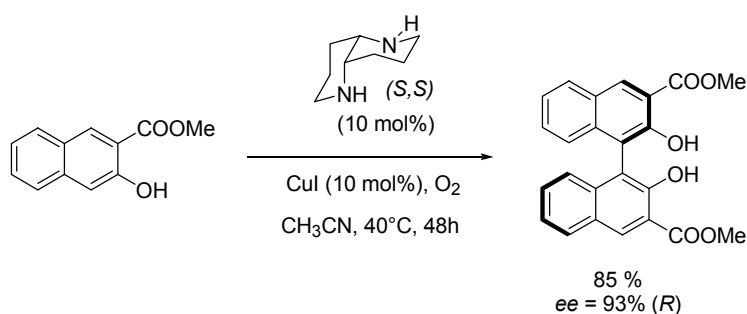


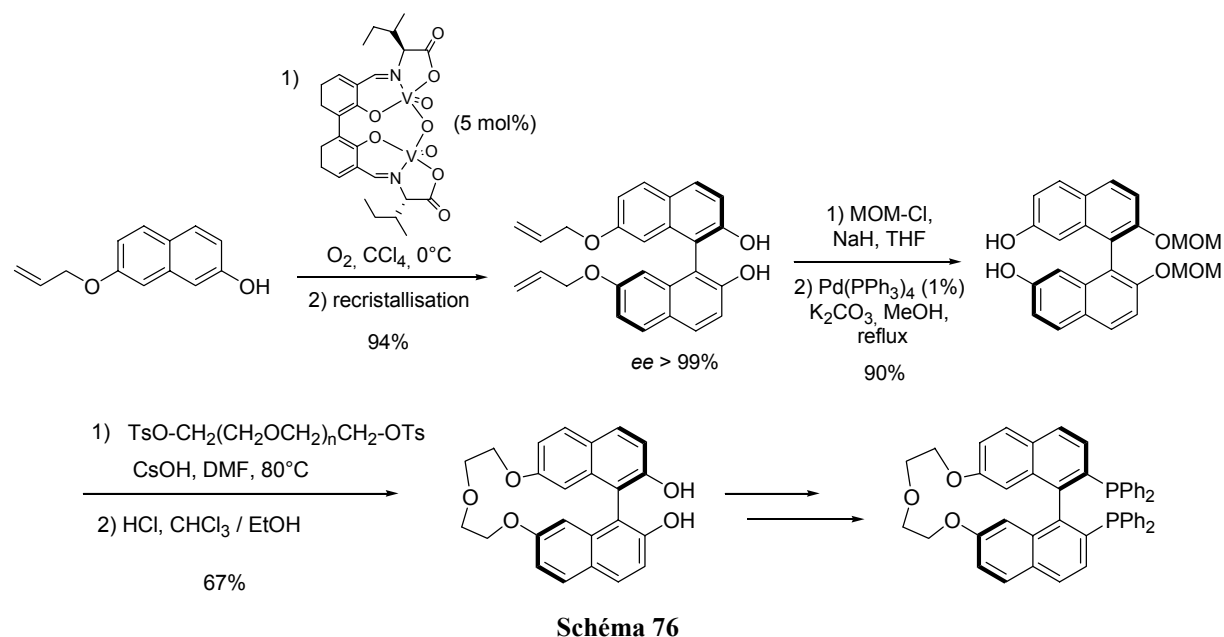
Schéma 75

¹⁷² **Cu(II) / amine chirale en quantités stoechiométriques :** a) Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 397. b) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; te Koppele, J. M.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3313. c) Yamamoto, K.; Fukushima, H.; Nakasaki, M. *Chem. Commun.* **1984**, 1490. d) Smrcina, M.; Polakova, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534.

¹⁷³ Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S.-i.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2264.

¹⁷⁴ a) Li, X.; Yang, J.; Kozlowski, M.C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1137. b) Li, X.; Hewgley, J.B.; Mulrooney, C.A.; Yang, J.; Kozlowski, M.C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500.

Plus récemment, de nouveaux catalyseurs chiraux de type oxovanadium ont été spécialement synthétisés pour le couplage oxydant asymétrique des 2-naphtols en présence de dioxygène.¹⁷⁵ Des excès énantiomériques allant jusqu'à 98% sont obtenus avec des dérivés 7-méthoxy-2-naphtols en utilisant des complexes oxovanadium(IV) ou (V) contenant des résidus binaphtoxy et amino-acides chiraux.¹⁷⁶ Cette méthodologie a été appliquée très récemment par l'équipe de Gong à la synthèse d'analogues du BINAP, dont les deux moitiés naphthalène sont reliées par une agrafe étherée de longueur variable.^{54b} Le motif binaphtalène énantio-pur est synthétisé en une seule étape par une réaction de couplage oxydant catalysée par un complexe chiral de vanadium représenté sur le Schéma 76.¹⁷⁷



Les couplages aryle-aryle stéréosélectifs sont souvent plus efficaces en terme d'énantiosélectivité lorsqu'ils sont effectués en version intramoléculaire. Dans ce cas, les deux groupements aryles à coupler sont reliés par une agrafe chirale avant l'étape de couplage diastéréosélectif. Cette méthodologie s'inspire des travaux de Lipschutz sur le couplage aryle-aryle *via* des cuprates d'ordre supérieur ($\text{ArAr}'\text{CuCNLi}_2$) en série intermoléculaire¹⁷⁸ ou intramoléculaire¹⁷⁹. Cette méthodologie a été étendue aux couplages intramoléculaires diastéréosélectifs et a permis la synthèse de biphénols optiquement purs, en

¹⁷⁵ a) Chu, C.-Y.; Hwang, D.-R.; Wang, S.-K.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 980. b) Hon, S.-W.; Li, C.-H.; Kuo, J.-H.; Barhate, N.B.; Liu, Y.-H.; Wang, Y.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 869. c) Barhate, N.B.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2529.

¹⁷⁶ a) Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 914. b) Chu, C.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 53.

¹⁷⁷ a) Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4532. b) Liu, Q.-Z.; Xie, N.-S.; Luo, Z.-B.; Cui, X.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7921.

¹⁷⁸ a) Lipshutz, B. H.; Siegmman, K.; Garcia, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 115, 8161. b) Lipshutz, B. H.; Siegmman, K.; Garcia, E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2579. c) Lipshutz, B. H.; Siegmman, K.; Garcia, E.; Kayser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 117, 9276.

¹⁷⁹ Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Maullin, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 815.

utilisant des agrafes chirales, comme le 1,2-diphényléthane-1,2-diol,¹⁸⁰ le 1,4-di-*O*-benzyl-*D*-thréitol¹⁸¹ ou le pentan-2,4-diol,¹⁸² illustrées dans le Schéma 77.

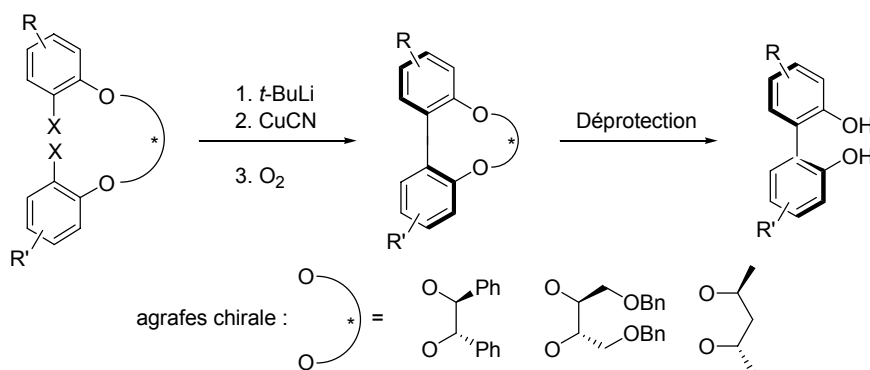


Schéma 77

En s'inspirant de cette méthodologie, une nouvelle voie de synthèse de diphosphines atropoisomères a été envisagée très récemment dans notre laboratoire et a permis la synthèse d'un nouveau type de diphosphines, dépourvues de symétrie C_2 , dont les deux premiers représentants sont le MeO-NAPhePHOS¹⁵¹ et le TriMe-NAPhePHOS.¹⁵² Plus récemment, l'équipe de Chan a utilisé cette stratégie pour la synthèse d'une diphosphine à motif biphenyle comportant une agrafe chirale étherée en 7,7' (Schéma 78).^{120b}

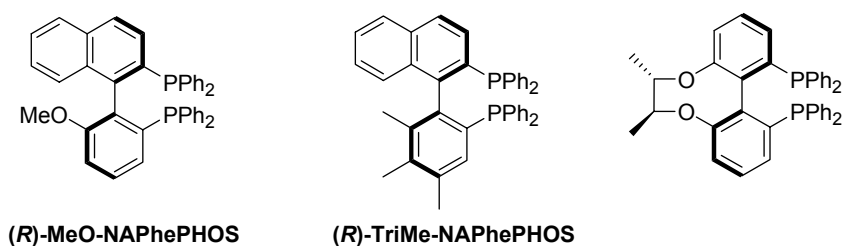


Schéma 78

Cette méthode de couplage aryle-aryle intramoléculaire possède l'avantage de fournir d'excellentes diastéréosélectivités. Mais le principal inconvénient de cette stratégie pour la synthèse de ligands atropoisomères est que chaque synthèse diastéréosélective doit être réalisée deux fois pour l'obtention des deux énantiomères d'un même ligand.

¹⁸⁰ Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5567.

¹⁸¹ 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.

¹⁸² 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.

B. Méthodes de dédoublement

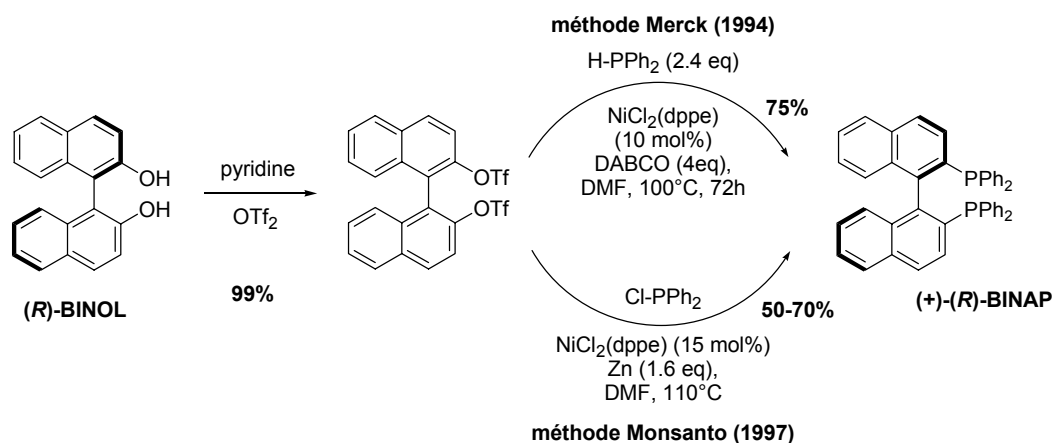
Nous venons de voir que les couplages aryle-aryle stéréosélectifs sont souvent difficiles à mettre en œuvre et qu'il n'existe pas de méthode générale d'obtention des biaryles énantipurs compatibles avec la diversité des motifs aromatiques utilisés pour la synthèse des diphosphines chirales par atropoisomérisation. Le dédoublement du motif biaryle racémique est donc souvent une étape clé, souvent délicate, de la synthèse de ces ligands. Selon la méthode de synthèse choisie, cette étape de dédoublement peut intervenir au niveau du biphenol, de la diphosphine ou du bis(oxyde de phosphine).

1. Dédoublement au niveau du biphenol

a. Intérêt du BINOL énantipur en synthèse

Sous sa forme énantipure, le BINOL, ou 1,1'-bi-2-naphtol, est un diol qui a été largement utilisé comme réactif ou ligand chiral en synthèse et en catalyse asymétrique.¹⁸³ En particulier, le BINOL est l'intermédiaire clé des différentes synthèses de la diphosphine BINAP et d'un certain nombre de ses analogues comme par exemple le BINAPO⁴⁴ et les BINAPO *ortho*-arylés⁸⁴ récemment synthétisés par Zhang (Me-*o*-BINAPO et Ph-*o*-BINAPO, Schéma 34).

On dénombre dans la littérature quatre synthèses différentes pour l'obtention du ligand BINAP à l'échelle industrielle. Toutes font intervenir le BINOL racémique¹⁸⁴ ou énantipur^{185,186,187} comme produit de départ. Par exemple, les voies de synthèse industrielles du BINAP, brevetées par les sociétés Merck (1994) et Monsanto (1997) présentent une séquence réactionnelle courte et efficace (2 étapes, rendement global 50-74%) à partir du BINOL énantipur (Schéma 79).



¹⁸³ Revue : Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857.

¹⁸⁴ Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumabayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629.

¹⁸⁵ a) Cai, D.; Payack, J.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7180. b) Cai, D. *US Patent* US252306, Merck (1994).

¹⁸⁶ a) Ager, D. J.; East, M. B.; Eisenstadt, A.; Laneman, S. A. *Chem. Commun.* **1997**, 2359. b) Laneman, S. A.; Ager, D. J.; Eisenstadt, A. *US Patent* US5902904, Monsanto (1999).

¹⁸⁷ Wächter, A.; Derwenskus, K.-H.; Meudt, A. *PCT Int. Appl.* WO9936397, Merck (1999).

Ces synthèses sont basées sur l'estérification du (*R*)- ou du (*S*)-BINOL par l'anhydride triflique en présence de pyridine, suivie d'une étape de phosphinylation. La méthode Merck, développée par l'équipe de Cai,¹⁸⁵ utilise une réaction de couplage avec la diphenylphosphine catalysée par un complexe de nickel(II), alors que la méthode Monsanto¹⁸⁶ utilise la chlorodiphenylphosphine, beaucoup moins toxique, comme agent de phosphorylation. Dans ce cas, le couplage avec le bis(triflate) est également réalisé à l'aide d'un complexe de nickel(II) en présence de zinc. Les rendements obtenus sont sensiblement inférieurs (50-70%) à ceux de la méthode Merck (75%), mais les temps de réaction sont plus courts. Les avantages de cette méthode, en termes de disponibilité des réactifs ((*R*)-BINOL, NiCl₂(dppe) et ClPPh₂ notamment) et de sécurité des procédés permettent actuellement à la société Rhodia de produire les trois formes du BINAP ((*R*), (*S*) et racémique) selon cette méthode à l'échelle industrielle dans son usine de Oldbury en Angleterre.¹⁸⁸

Les méthodes de dédoublement des binaphtols ou biphénoles chiraux par atropoisomérisation sont très nombreuses. On peut les classer en trois catégories : les méthodes enzymatiques, les méthodes par complexation avec des auxiliaires chiraux et les méthodes par formation d'intermédiaires covalents diastéréomères. Nous ne détaillerons essentiellement que celles qui ont été employées pour la synthèse de ligands phosphorés.

b. Méthodes de dédoublement enzymatiques

Une méthode de catalyse enzymatique très efficace a été développée en 1989 par Kazlauskas pour le dédoublement du BINOL.¹⁸⁹ Elle est basée sur l'hydrolyse énantiosélective d'un diester de BINOL racémique catalysée par une cholestérol esterase. Cette procédure simple peut être réalisée à l'échelle de 200g et permet d'obtenir les deux énantiomères du BINOL avec des excès énantiomériques supérieurs à 99% et de bons rendements. Le biocatalyseur utilisé est un extrait pancréatique brut de bovin peu coûteux (PAP : *bovine pancreatic acetone powder*) (Schéma 80).

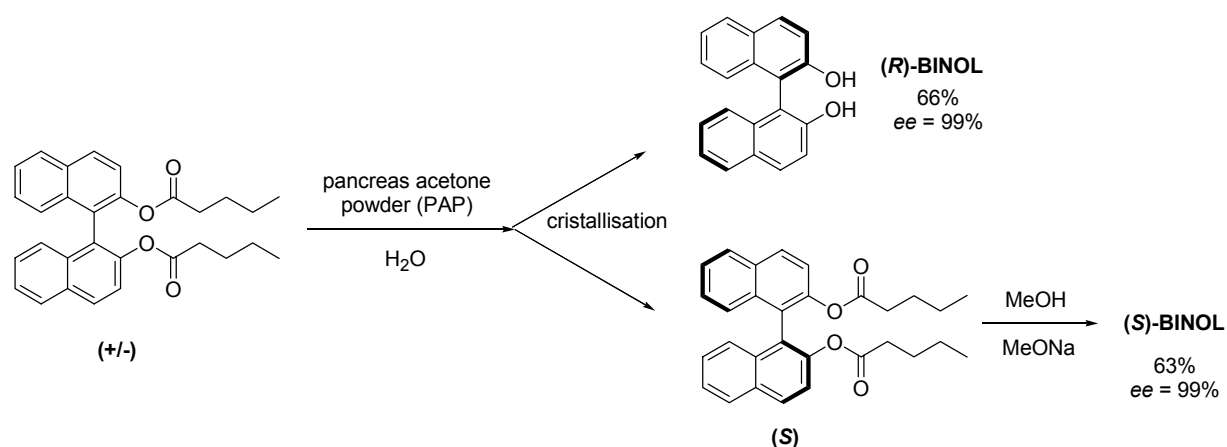


Schéma 80

Cette méthode a également été appliquée avec succès par la même équipe pour l'obtention d'un dérivé spirobiindanol dont la structure est représentée sur le Schéma 81. Ces stratégies biocatalytiques n'ont été appliquées que très récemment aux diols à motif

¹⁸⁸ Aspinall, G.M.; Docherty, G.F. *Speciality Chemicals Magazine* **2005**, January-February, 34-35.

¹⁸⁹ Kazlauskas, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953.

biphénylique par l'équipe de Sanfilippo et Delogu¹⁹⁰ qui ont réalisé le dédoublement du 2,2'-dihydroxy-6,6'-diméthoxy-1,1'-biphényle (Schéma 81) en utilisant une lipase extraite de *Pseudomonas cepacia* (PSL) et l'acétate de vinyle comme donneur d'acyle. Les excès énantiomériques obtenus sont cependant plus faibles qu'en série binaphtyle (*ee* = 90-98% selon la lipase) et cette méthode ne permet pas d'obtenir les deux énantiomères du biphenol.

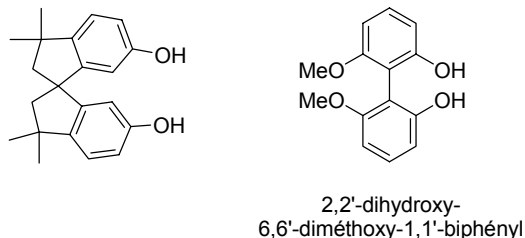


Schéma 81

c. Formation de complexes d'inclusion avec des auxiliaires chiraux

Contrairement aux méthodes enzymatiques, le dédoublement chimique des binaphtols a été particulièrement étudié et bien documenté dans la littérature.^{183,191} Le principe de base est la formation puis la séparation de diastéréomères dérivés du biaryle à l'aide d'auxiliaires chiraux.

Depuis les premiers résultats de Jacques et Fouquey en 1971 sur le dédoublement de l'acide phosphonique dérivé du BINOL par formation de deux complexes diastéréomères en présence de cinchonine,¹⁹² de nombreux auxiliaires chiraux ont été utilisés pour dédoubler directement le BINOL par cristallisation sélective des complexes diastéréomères correspondants. Parmi eux on trouve des amino-alcools,¹⁹³ des sulfoxydes chiraux,¹⁹⁴ des dérivés de l'acide tartrique,¹⁹⁵ le (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane,¹⁹⁶ des dérivés de la (*S*)-proline,¹⁹⁷ la (*R*)- α -méthylbenzylamine,¹⁹⁸ et plus récemment des sels dérivés de la choline,¹⁹⁹ et un sel dérivé de la cinchonidine, le chlorure de (8*S*,9*R*)-*N*-benzylcinchonidinium,²⁰⁰ représentés dans cet ordre sur le Schéma 82.

¹⁹⁰ Sanfilippo, C.; Nicolosi, G.; Delogu, G.; Fabbri, D.; Dettori, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3267.

¹⁹¹ Revue : Periasamy, M. *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 89.

¹⁹² Jacques, J.; Fouquey, C. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4617.

¹⁹³ Tamai, Y.; Heung-Cho, P.; Iisuka, K.; Okamura, A.; Miyano, S. *Synthesis* **1990**, 222.

¹⁹⁴ Toda, F.; Tanaka, K.; Nagamatsu, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4929.

¹⁹⁵ Toda, F.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3607.

¹⁹⁶ a) Kawashima, M.; Hirata, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2002. b) Schanz, H.-J.; Linseis, M.A.; Gilheany, D.G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2763. c) en série biphénylique : Tanaka, K.; Moriyama, A.; Toda, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1192.

¹⁹⁷ Periasamy, M.; Prasad, A.S.B.; Kanth, J.V.B.; Reddy, C.K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 341.

¹⁹⁸ Periasamy, M.; Venkatraman, L.; Sivakumar, S.; Sampathkumar, N.; Ramanathan, C.R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7643.

¹⁹⁹ Toda, F.; Yoshizawa, K.; Hyoda, S.; Toyota, S.; Chatziefthimiou, S.; Mavridis, I.M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 449.

²⁰⁰ a) Tanaka, K.; Okada, T.; Toda, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1147. b) Hu, Q.-S.; Vitharana, D.; Pu, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2123.

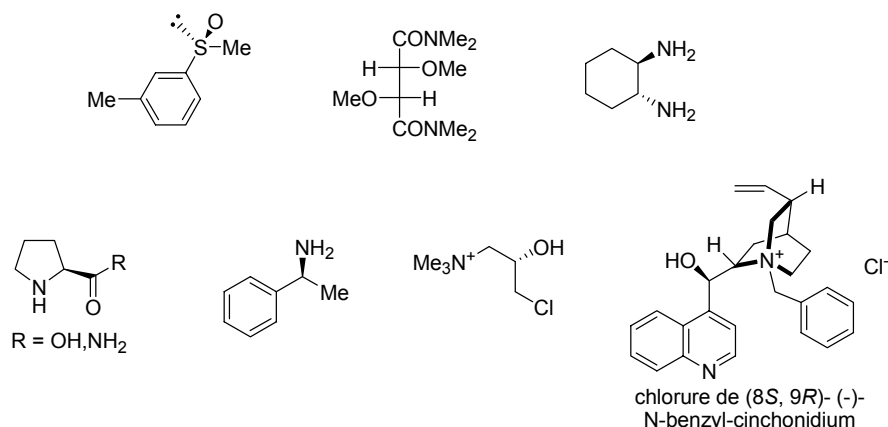


Schéma 82 : agents de dédoublement du BINOL

Par exemple, la synthèse du BINOL énantiomériquement pur décrite par Pu est particulièrement efficace.^{200b} Cette méthode utilise le chlorure de (8*S*,9*R*)-*N*-benzylcinchonidinium pour complexer sélectivement le (*R*)-BINOL. Le complexe formé est récupéré par filtration et le (*R*)-BINOL énantiopur est obtenu par simple traitement acide du complexe isolé. L'énantiomère (*S*) est quant à lui récupéré après cristallisation cinétique du filtrat. Cette synthèse des deux énantiomères du BINOL a été réalisée à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes (Schéma 83).

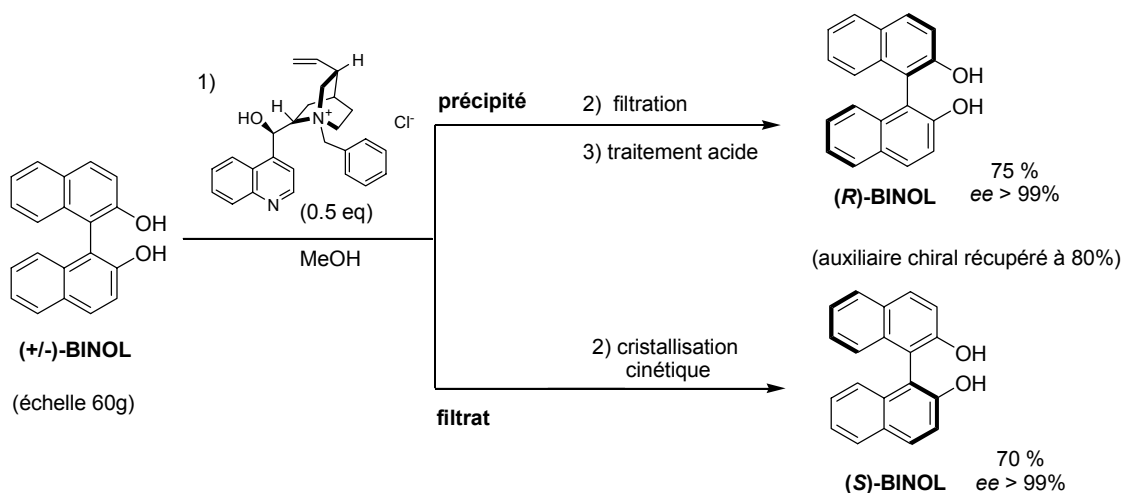


Schéma 83

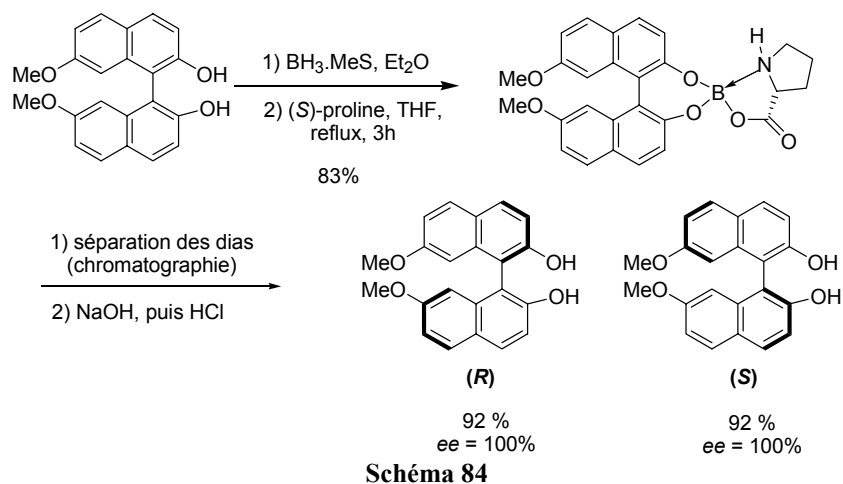
d. Méthodes par formation d'intermédiaires covalents diastéréomères

La dernière stratégie de dédoublements de binaphtols ou biphenols utilise la synthèse d'un intermédiaire contenant une copule chirale qui peut être clivée après séparation des diastéréomères.

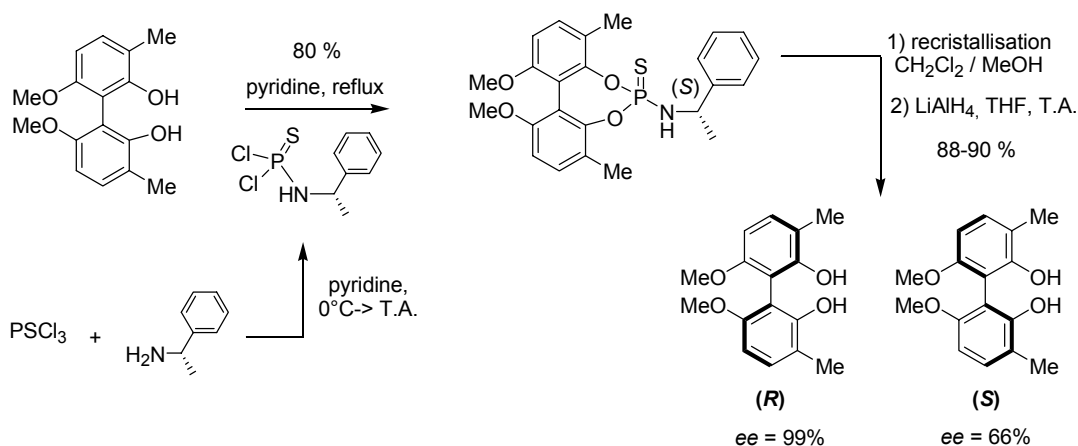
Par exemple, l'équipe de Shan²⁰¹ a mis au point une procédure de dédoublement de binaphtols qui repose sur la formation de borates cycliques chiraux. L'équipe de Keay a récemment utilisé cette méthodologie pour dédoubler le 7,7'-dimethoxy-1,1'-bi-2-naphtol lors

²⁰¹ a) Shan, Z.; Cheng, F.; Huang, S.; Zhao, D.; Jing, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1175. b) Shan, Z.; Xiong, Y.; Zhao, D. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3893.

de sa synthèse de la diphosphine 7,7'-bis(méthoxy)-BINAP.⁵³ Le 7,7'-diméthoxy-1,1'-bi-2-naphtolborane, obtenu par ajout d'une solution de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ dans l'éther, réagit avec la proline dans le tétrahydrofur au reflux pour donner un mélange 1 : 1 de deux complexes diastéréomères, qui peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice. Les deux binaphtols énantiopurs correspondants sont obtenus par traitement basique, suivi d'une réacidification (Schéma 84).



L'équipe de Delogu²⁰² a mis au point une méthode de dédoublement de biphénoles dérivés du 2,2'-dihydroxy-6,6'-diméthoxy-1,1'-biphényle, basée sur la formation de phosphorothioamidates diastéréomères,²⁰³ comme indiqué sur le Schéma 85. L'inconvénient de cette méthode est que seul l'énantiomère (*R*) du biphénole est obtenu ici avec une bonne énantiosélectivité ($ee = 99\%$) alors que l'énantiomère (*S*) est obtenu avec un excès énantiomérique de seulement 66% (Schéma 85).



D'autre part, il existe de nombreux exemples de dédoublement de biphénoles ou binaphtols qui utilisent la formation de diesters ou de dicarbonates diastéréomères. Les copules chirales les plus fréquemment utilisées sont dérivées du menthol ou de l'acide camphanique.

²⁰² a) Delogu, G.; Fabbri, D. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1997**, 8, 759. b) Delogu, G.; Fabbri, D.; Dettori, M.A.; Forni, A.; Casalone, G. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2000**, 11, 4417.

²⁰³ Fabbri, D.; Delogu, G.; De Lucchi, O. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1748.

Ainsi, l'équipe de Fabbri et Delogu²⁰⁴ a décrit, par exemple, la réaction du chloroformate de (-)-menthyl avec le BINOL racémique en présence de triéthylamine dans le benzène qui fournit le dicarbonate correspondant sous la forme de deux diastéréomères qui peuvent être séparés par cristallisation fractionnée dans l'hexane à chaud. Après déprotection des groupements hydroxyle par LiAlH₄ dans le THF, les deux énantiomères du BINOL sont obtenus sous leur forme énantio pure (Schéma 86).

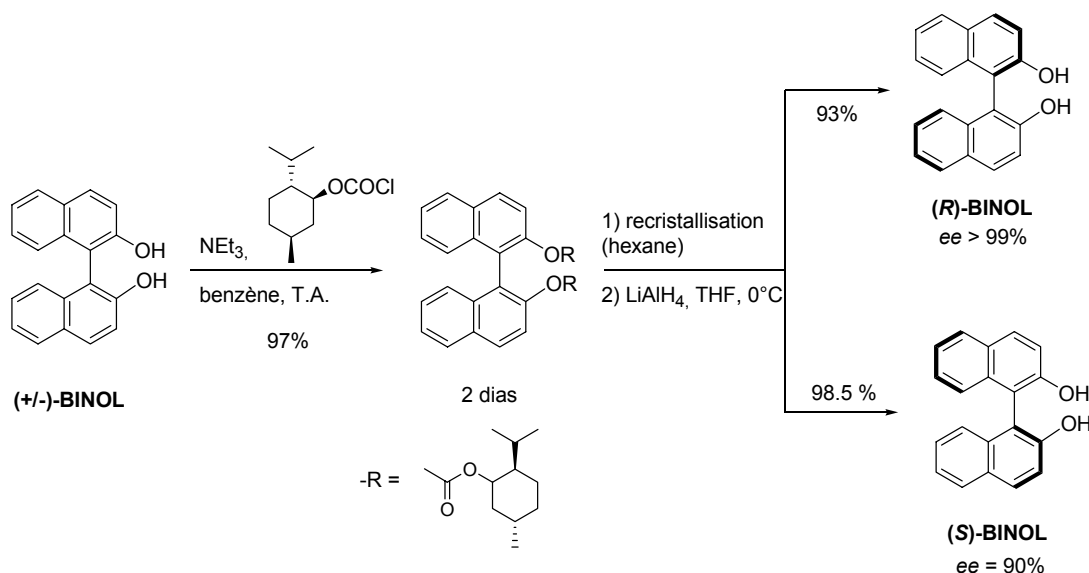


Schéma 86

Récemment, l'étape de déprotection de la copule chirale a été réalisée par l'équipe de Wan²⁰⁵ dans des conditions de saponification beaucoup plus douces (potasse, éthanol/eau : 4/1, reflux) pour cette réaction de dédoublement du BINOL. D'autre part, cette stratégie a été employée avec succès par d'autres groupes²⁰⁶ pour le dédoublement d'autres binaphtols ou biphenols, dont quelques exemples sont représentés dans le Schéma 87.

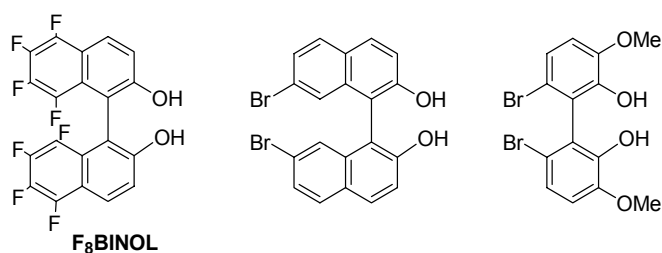


Schéma 87

Comme indiqué sur le Schéma 88, l'équipe de Hua²⁰⁷ a utilisé le chlorure d'acyle camphanique comme agent de dédoublement du 8,8'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl. Les deux camphanates diastéréomères sont obtenus à partir du binaphtol en présence de chlorure d'acide (-)-(1S)-camphanique, de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP dans

²⁰⁴ Fabbri, D.; Delogu, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6599.

²⁰⁵ Li, Z.; Liang, X.; Wu, F.; Wan, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 665.

²⁰⁶ a) Yudin, A.K.; Martin, L.J.P.; Pandiaraju, S.; Zheng, J.; Lough, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 41. b) Bandin, M.; Casolari, S.; Cozzi, P.G.; Proni, G.; Schmohel, E.; Spada, G.P.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 491. c) Delogu, G.; Fabbri, D.; Dettori, M.A.; Casalone, G.; Forni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1827.

²⁰⁷ Hua, D.H.; Nguyen, T.X.C.; McGill, J.W.; Chen, Y.; Robinson, P.D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1999.

le dichlorométhane. Les deux diastéréomères sont séparés par recristallisation dans l'éther et chromatographie sur gel de silice. Les deux binaphtols (*R*) et (*S*) énantionipurs sont obtenus après saponification avec des rendements de 62 % et 74 % respectivement sur les deux étapes (Schéma 88).

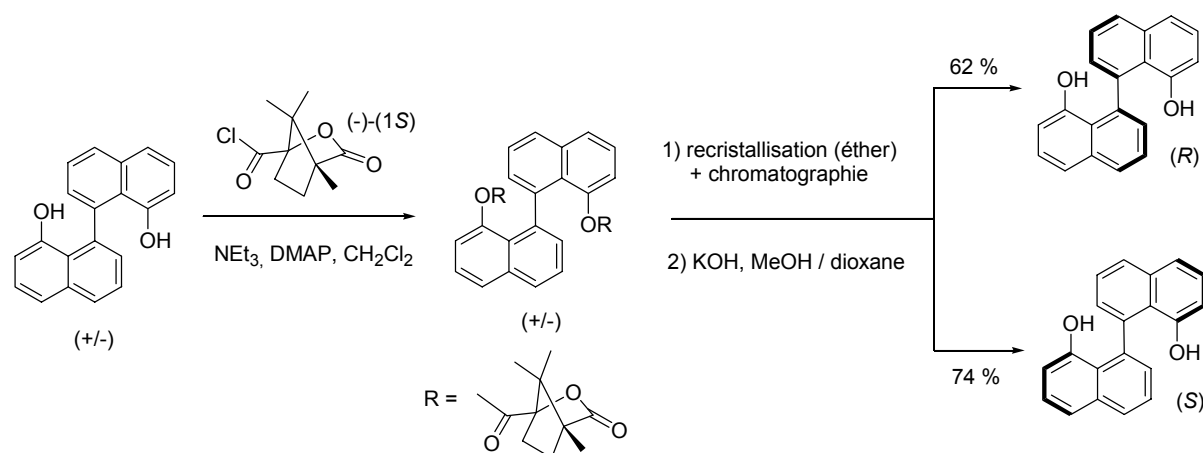


Schéma 88

Lorsque la stratégie envisagée pour la synthèse d'une diphosphine chirale par atropoisomérisation ne prévoit pas le passage par un intermédiaire binaphtol ou biphenol, le motif biaryle peut être dédoublé au stade de la diphosphine ou du bis(oxyde de phosphine).

2. Dédoublage au niveau de la diphosphine

A partir de 1971, des méthodes de dédoublage de phosphines sont apparues. Ces méthodes étaient basées sur la formation de complexes diastéréomères du palladium. Tout d'abord, l'équipe de Nakamura et d'Otsuka a préparé les complexes du palladium dérivés des espèces **A**, **B** et **C** décrits dans le Schéma 89 et les a utilisés comme agent de dédoublage de monophosphines tertiaires.²⁰⁸

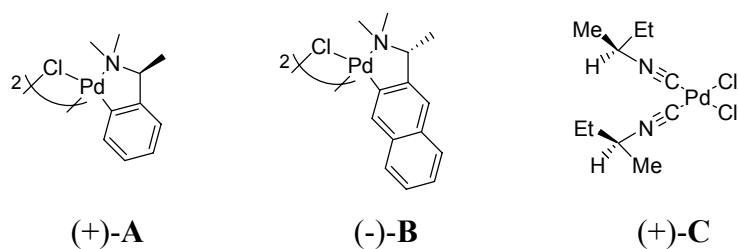
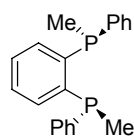


Schéma 89

Quelques années plus tard, l'agent de dédoublage **A** a été utilisé avec succès par Wild pour le dédoublage d'une diphosphine portant la chiralité sur les atomes de phosphore, le diphos (Schéma 90).²⁰⁹

²⁰⁸ a) Otsuka, S.; Nakamura, A.; Kano, T.; Tani, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4301. b) Tani, K.; Brown, L. D.; Ahmed, J.; Ibers, J. A.; Yokota, M.; Nakamura, A.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7876.

²⁰⁹ Roberts, N. K.; Wild, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6254.



(S,S)-diphos

Schéma 90

Cette méthode a ensuite été utilisée pour le dédoublement des diphosphines atropoisomères. Ainsi, la première synthèse du BINAP décrite en 1980 par Noyori et Takaya,²⁸ utilise ce procédé. Deux complexes cationiques du palladium(II) diastéréomères sont formés à partir du BINAP racémique et du complexe A dérivé de la (S)-diméthyl(α-méthylbenzyl)amine dans le méthanol, suivi d'un traitement aqueux en présence de sels de bore. Les deux énantiomères du BINAP sont alors obtenus en procédant à des cristallisations fractionnées des espèces palladiées diastéréoisomères, suivies d'un traitement par LiAlH₄ pour libérer les diphosphines énantiopures (Schéma 91).

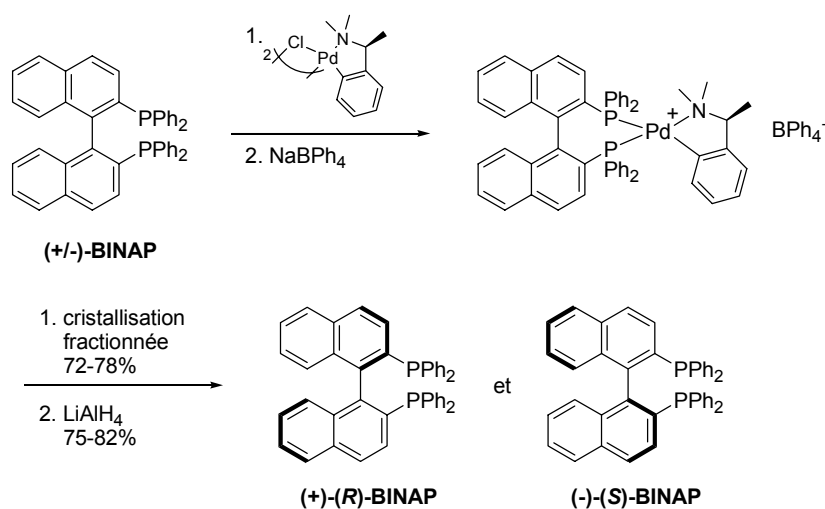
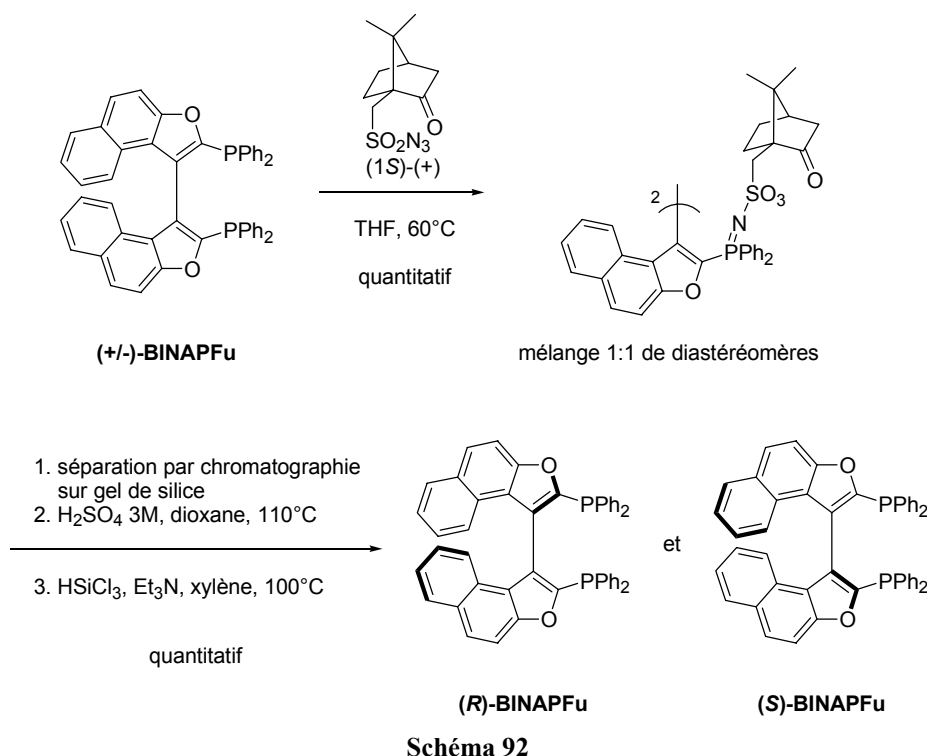


Schéma 91

Une réaction de formation de phosphinimines, initialement mise au point par Keay pour le dédoublement de monophosphines,²¹⁰ a été appliquée par la même équipe au dédoublement d'une diphosphine atropoisomère, le BINAPFu.¹³⁶ Comme le montre le Schéma 92, le BINAPFu racémique réagit avec l'azoture dérivé du chlorure de l'acide (1S)-(+)-camphorsulfonique pour donner avec un rendement quantitatif les deux phosphinimines diastéréoisomères. Celles-ci 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. Ces oxydes sont finalement réduits en présence de trichlorosilane et les deux énantiomères du BINAPFu sont obtenus avec un rendement quantitatif.

²¹⁰ Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2009.



Le champ d'action de ces agents de dédoublement a été étendu à plusieurs mono- et diphosphines, comme le BITIANP, précédemment décrit par Sannicolò, ou le TetFuBINAP (tetrafuryl-BINAP).⁴⁸ Par contre, cette méthode de dédoublement s'est révélée inefficace avec les ligands BINAP et MeO-BIPHEP.²¹¹

Ces différentes méthodes de dédoublement de diphosphines ont prouvé leur efficacité dans de nombreux exemples mais elles présentent parfois quelques inconvénients. Tout d'abord, les phosphines sont souvent sensibles à l'oxydation et leur manipulation peut devenir délicate en vue d'une application industrielle. Ensuite, la plupart des agents de dédoublement sont utilisés en quantité stœchiométrique, et leur coût devient donc un facteur déterminant de la voie de synthèse s'il est impossible ou difficile de les recycler. Enfin, ces méthodes de dédoublement ne sont pas généralisables à une grande variété de diphosphines atropoisomères. De ce fait, plusieurs équipes se sont attachées à développer des méthodes de dédoublement des bis(oxydes de phosphine), plus stables et plus faciles à manipuler.

3. Dédoublement au niveau du bis(oxyde de phosphine)

La principale méthode de dédoublement d'un mélange racémique de bis(oxydes de phosphine) atropoisomères utilise les propriétés basiques de l'atome d'oxygène des groupements P=O. À l'aide d'un acide organique chiral, il est possible de synthétiser, à partir du bis(oxyde de phosphine), des complexes acido-basiques dans lesquels il y a formation de liaisons hydrogène entre le proton des fonctions acides et l'oxygène des oxydes de phosphine. Les deux complexes diastéréomères ainsi formés peuvent alors être séparés par cristallisation fractionnée.

²¹¹ Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7478.

Dans un premier temps, l'acide α -bromocamphorsulfonique a été utilisé, selon la procédure de Meisenheimer,²¹² lors du dédoublement d'oxydes de phosphine portant la chiralité sur l'atome de phosphore. Une quantité équimolaire d'acide α -bromocamphorsulfonique était alors utilisée pour dédoubler un oxyde de monophosphine.

Ensuite, Noyori et Takaya ont montré, dans une des premières synthèses industrielles du BINAP,¹⁸⁴ que le dédoublement du bis(oxyde) de BINAP, le BINAPO₂, était possible en utilisant un seul équivalent d'acide camphorsulfonique pour deux fonctions oxyde de phosphine. L'acide camphorsulfonique étant disponible sous ses deux formes (1*S*)-(+) et (1*R*)-(-), chacun des deux énantiomères du BINAPO₂ est accessible, comme le montre le Schéma 93. L'acide chiral peut être récupéré par simple traitement aqueux.

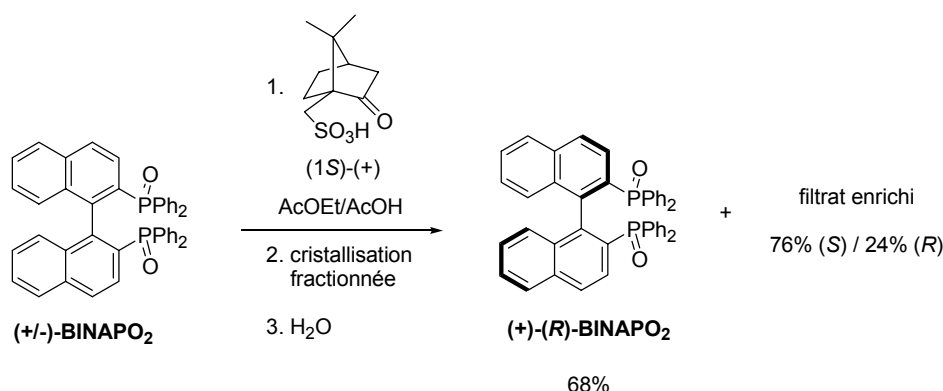


Schéma 93

Un autre acide organique chiral s'est révélé particulièrement efficace dans le dédoublement des bis(oxydes de phosphine), il s'agit de l'acide (2*R*,3*R*)-(-)- ou (2*S*,3*S*)-(+)-2,3-*O*-dibenzoyltartrique.²¹³ Cet agent de dédoublement a été utilisé pour la séparation des bis(oxydes) du BINAP,¹⁸⁴ du MeO-BIPHEP,¹⁰⁰ du tetraMe-BITIANP,^{129b} du BIFUP,⁹² du BIFAP,¹²⁶ du BICHEP,²¹⁴ du P-PHOS,¹³⁹ du *o*-Ph-hexaMeO-BIPHEP,¹⁰⁸ du SEGPPOS,¹¹¹ et d'une diphosphine atropoisomère dissymétrique, le FUPMOP.⁹² L'exemple du BINAP est décrit dans le Schéma 94.

²¹² a) Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 356. b) Meisenheimer, J.; Casper, J.; Höring, M.; Lauter, W.; Lichtenstadt, L.; Samuel, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449*, 213.

²¹³ Brunner, H.; Pieronczyk, W.; Schönhammer, B.; Streng, K.; Bernal, I.; Korp, J. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1137.

²¹⁴ Miyashita, A.; Karino, H.; Shimamura, J.; Chiba, T.; Nagano, K.; Nohira, H.; Takaya, H. *Chem. Lett.* **1989**, 1849.

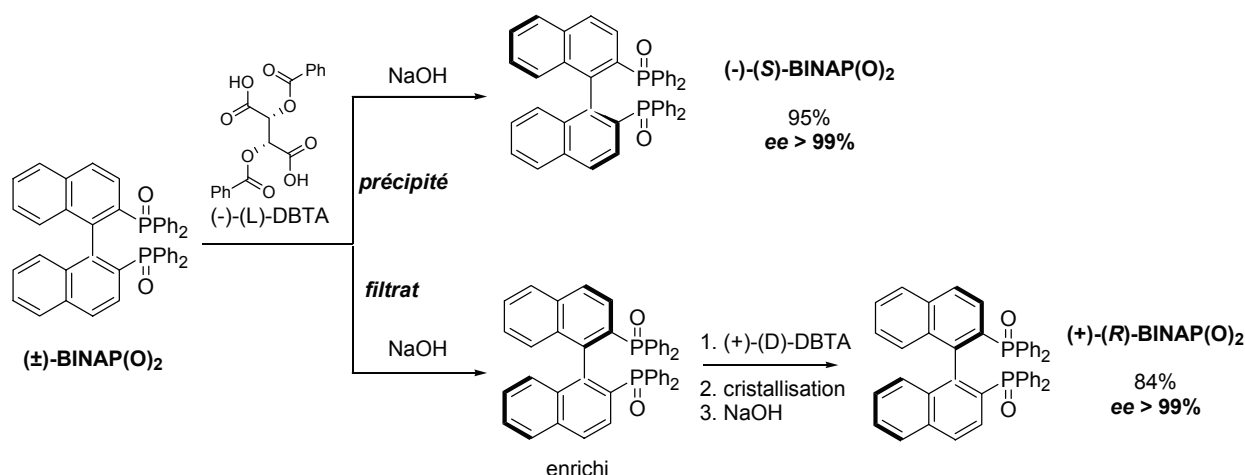


Schéma 94

Une solution d'acide dibenzoyltartrique optiquement pur est ajoutée à une solution de bis(oxyde de phosphine) racémique. Un précipité blanc se forme aussitôt en quelques minutes. Ce précipité est un enchaînement polymérique de bis(oxydes de phosphine) optiquement purs et de tartrates reliés entre eux par des liaisons hydrogène. Il est parfois nécessaire de procéder à plusieurs recristallisations afin d'isoler le complexe bis(oxyde de phosphine) / acide tartrique sous la forme d'un seul diastéréomère. Le bis(oxyde de phosphine) énantiopur est alors isolé par simple traitement basique du complexe. L'accès à chacun des deux énantiomères est ainsi rapide et aisé, puisque les deux énantiomères de l'acide 2,3-*O*-dibenzoyltartrique sont disponibles dans le commerce.

Si aucune de ces méthodes de dédoublement ne se révèle efficace, il est toujours possible d'envisager une séparation des deux énantiomères du bis(oxyde de phosphine) par HPLC préparative chirale. Cette méthode suppose de trouver la phase chirale, très coûteuse, et les conditions opératoires qui permettront d'obtenir le meilleur rendement en produit optiquement pur.

C. Modifications des substituants du phosphore

Nous avons vu précédemment que la mise au point d'un système catalytique actif et sélectif nécessite souvent un ajustement des propriétés stériques et électroniques du ligand chirale utilisé. Les méthodes de couplage aryle-aryle et de dédoublement que nous venons de présenter permettent de construire une grande variété de squelettes atropoisomères. Une autre façon de moduler ces propriétés intrinsèques de la diphosphine est de modifier les groupements aryles portés par les atomes de phosphore.

1. Méthodes de synthèse linéaires

Le premier type de synthèse qui a été utilisé dans la littérature pour obtenir des diphosphines chirales par atropoisomérisation modifiées au niveau des groupements PPh₂ utilise

des réactifs de phosphorylation du type chlorodiarylphosphine ($\text{Cl-P}(\text{Ar})_2$, $\text{Cl-P}(\text{O})(\text{Ar})_2$), oxyde de diarylphosphine ($\text{H-P}(\text{O})\text{Ar}_2$) ou diarylphosphine (H-PAr_2 protégé par complexation avec BH_3). L'introduction du groupement aryle (Ar) désiré est réalisée relativement tôt dans la synthèse, souvent avant les étapes clés de couplage et de dédoublement.

Par exemple, le ligand Tol-P-PHOS a été synthétisé selon la méthode décrite sur le Schéma 95.^{140a} Le groupement *p*-tolyl est introduit sur le noyau pyridine par l'intermédiaire d'un réactif de type chlorodiarylphosphine synthétisé selon une procédure connue.²¹⁵ La phosphorylation est réalisée avant le couplage de Ullmann et l'étape de dédoublement. La synthèse du Xyl-P-PHOS suit exactement la même voie de synthèse et nécessite également la synthèse préalable du réactif phosphorylé correspondant $\text{Cl-P}(3,5\text{-diMe-C}_6\text{H}_3)_2$.^{140b}

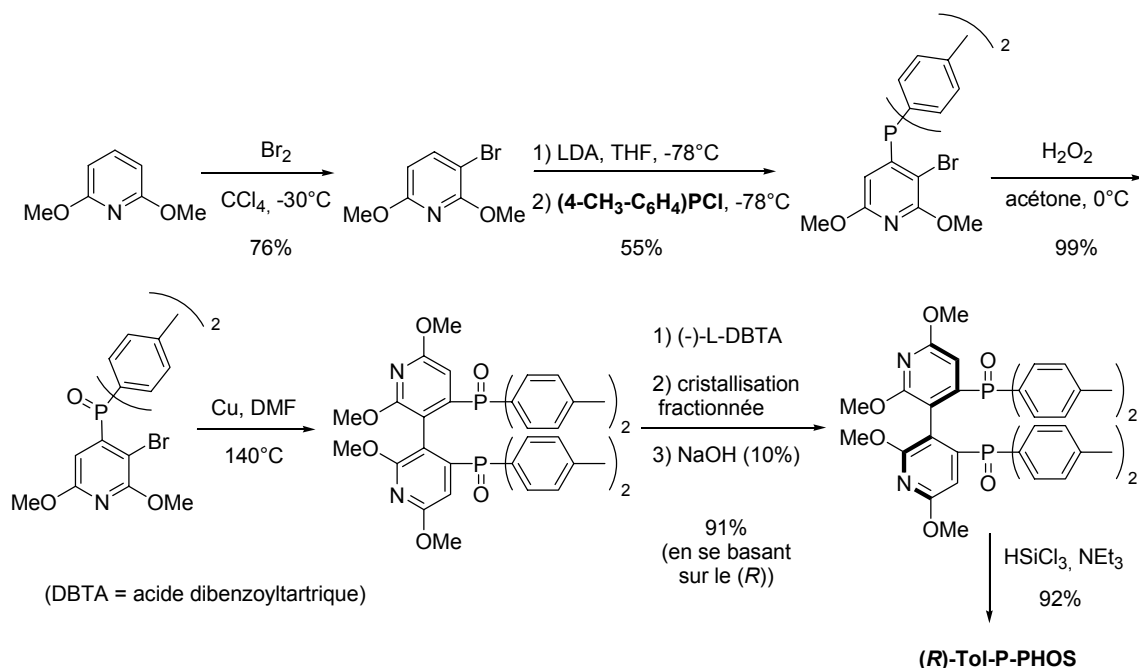
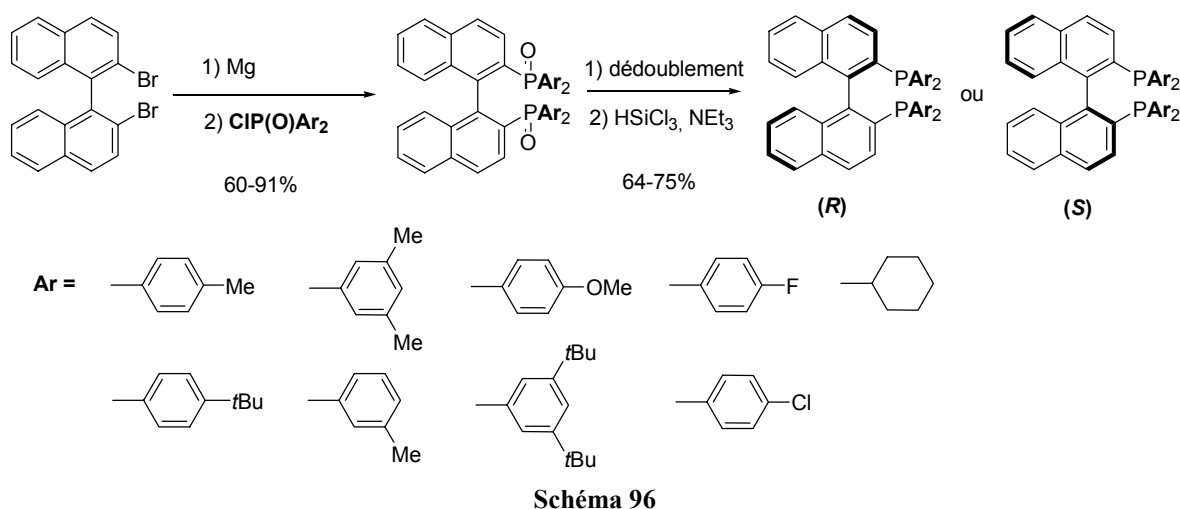


Schéma 95

La toute première synthèse d'analogues du ligand BINAP a été réalisée par Noyori en 1987 avec les ligands *p*-Tol-BINAP et *p*-*t*Bu-BINAP.²¹⁶ L'introduction des groupements $\text{P}(\text{Ar})_2$ est effectuée sur le squelette binaphtyle déjà formé, en utilisant le 2,2'-dibromo-1,1'-binaphtyle et les chlorures de diarylphosphinoyl correspondants. Cette stratégie évite la réalisation d'une étape de couplage pour chaque analogue synthétisé. En revanche, les trois analogues synthétisés selon cette méthode ont dû être dédoublés indépendamment (Schéma 96).

²¹⁵ Casalnuovo, A.L.; Rajanbabu, T.V.; Ayers, T.A.; Warren, T.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869.

²¹⁶ Takaya, H.; Ohta, T.; Noyori, R.; Yamada, N.; Akutagawa, S.; Takezawa, T.; Sayo, N.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *European Patent* EP0245959, Takasago Perfumery Co. Ltd. (1987).



Plus tard cette même méthode a été utilisée pour synthétiser d'autres analogues représentés sur le Schéma 96 comportant des groupements aryle variés sur les atomes de phosphore, en particulier des groupements riches (*p*-OMe-BINAP, Cy-BINAP)) et pauvres (*p*-F-BINAP, *p*-Cl-BINAP) en électrons et des groupements encombrants (Xyl-BINAP, 3,5-*t*Bu)₂-BINAP).²¹⁷

Les principaux inconvénients de cette méthode directe de synthèse d'analogues des diphosphines atropoisomères sont :

- ✓ l'obligation de synthétiser le réactif de phosphorylation correspondant au groupement aryle désiré pour chaque analogue.
- ✓ l'étape de dédoublement, souvent fastidieuse, qui doit être répétée pour chacun des analogues de la même famille.

L'avantage principal de cette voie de synthèse est sa grande tolérance vis-à-vis des divers groupements aryles que l'on désire introduire sur le phosphore, qui permet d'avoir accès à un grand nombre de ligands analogues différents.

Une variante de cette méthode de synthèse a vu le jour très récemment pour la synthèse de diphosphines chirales par atropoisomérisation comportant trois groupements aryles identiques sur chaque atome de phosphore. Les deux exemples de cette nouvelle famille de diphosphines sont représentés sur le Schéma 97 en séries BIPHEMP et SEGPHOS.²¹⁸

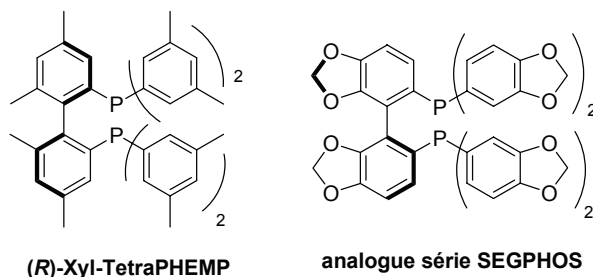


Schéma 97

²¹⁷ 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.

²¹⁸ a) Henschke, J.P.; Zanotti-Gerosa, A.; Moran, P.; Harrison, P.; Mullen, B.; Casy, G.; Lennon, I.C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4379. b) Wan, X.; Sun, Y.; Luo, Y.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1070.

Les synthèses de ces deux diphosphines ont l'avantage d'être particulièrement courtes et directes, puisqu'un seul type de substituant doit être introduit sur le phosphore. Ainsi, la synthèse du Xyl-TetraPHEMP, représentée sur le Schéma 98, débute par la triarylation de PCl_3 par action du bromure de 3,5-diméthyl-magnésium, immédiatement suivie de l'oxydation de la phosphine. L'oxyde de phosphine obtenu et alors mono-iodé puis une réaction de Ullmann permet d'obtenir le bis(oxyde de phosphine) racémique avec un excellent rendement de couplage de 94%. La réduction des oxydes de phosphine, suivie d'un dédoublement classique de la diphosphine racémique permet d'obtenir les deux énantiomères du ligand Xyl-TetraPHEMP (Schéma 98).

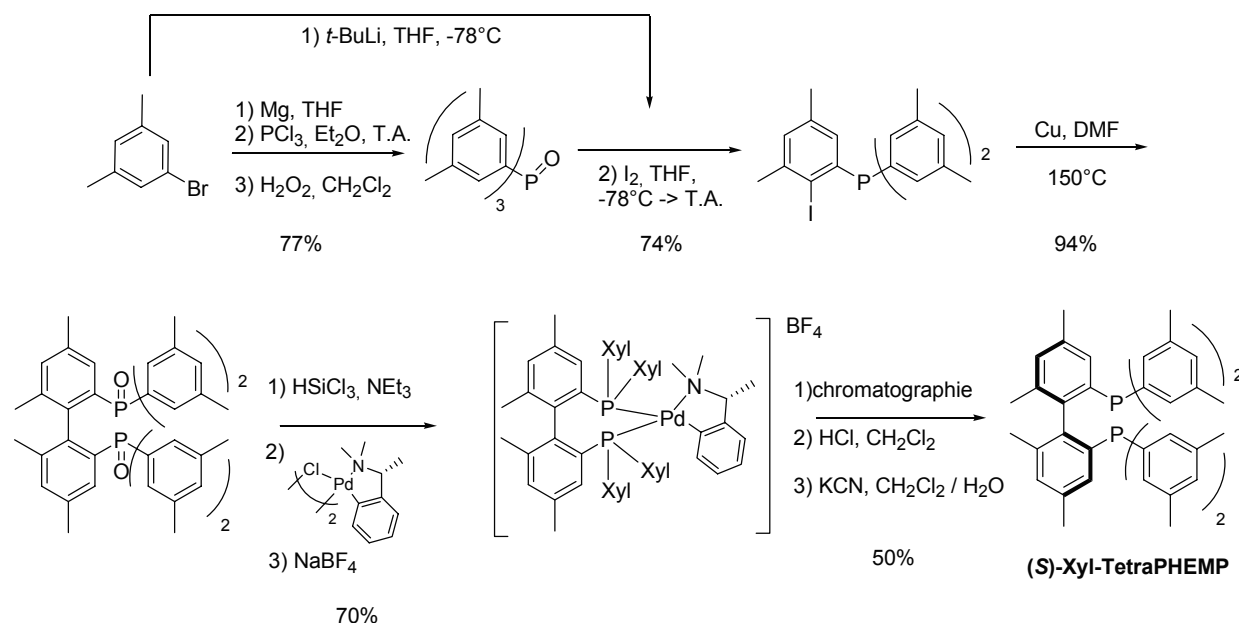


Schéma 98

Il semble évident que dans ce cas, un seul analogue peut être obtenu, ce qui représente un inconvénient majeur si l'on désire synthétiser une librairie de ligands.

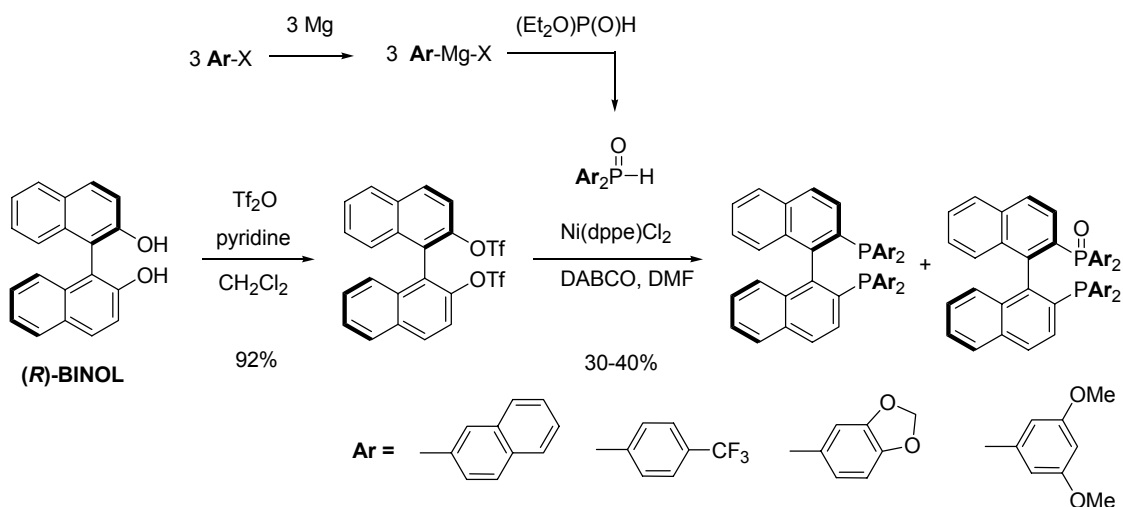
2. Intermédiaire binaphtol ou biphenol énantiopur

L'utilisation d'un intermédiaire de type binaphtol ou biphenol déjà dédoublé présente l'avantage de pouvoir obtenir un grand nombre d'analogues des diphosphines chirales par atropoisomérisation en n'effectuant qu'une seule étape de couplage et de dédoublement pour toute la famille de ligands considérée. Cette stratégie nécessite la maîtrise des stratégies de phosphorylation des phénols.

La méthode de phosphorylation du BINOL développée par l'équipe de Cai en 1994^{185a} pour le procédé Merck de synthèse du BINAP a été appliquée par la société Takasago à la synthèse de différents analogues du BINAP²¹⁹ comme indiqué sur le Schéma 99. La seule modification apportée par Takaya est l'utilisation des oxydes de diarylphosphine comme

²¹⁹ Sayo, N.; Zhang, X.; Oh, T.; Yoshida, A.; Yokozawa, T. *European Patent* EP0771812, Takasago International Corp. (1997).

agents de phosphorylation, qui sont beaucoup plus stables que les diarylphosphines du procédé Merck.



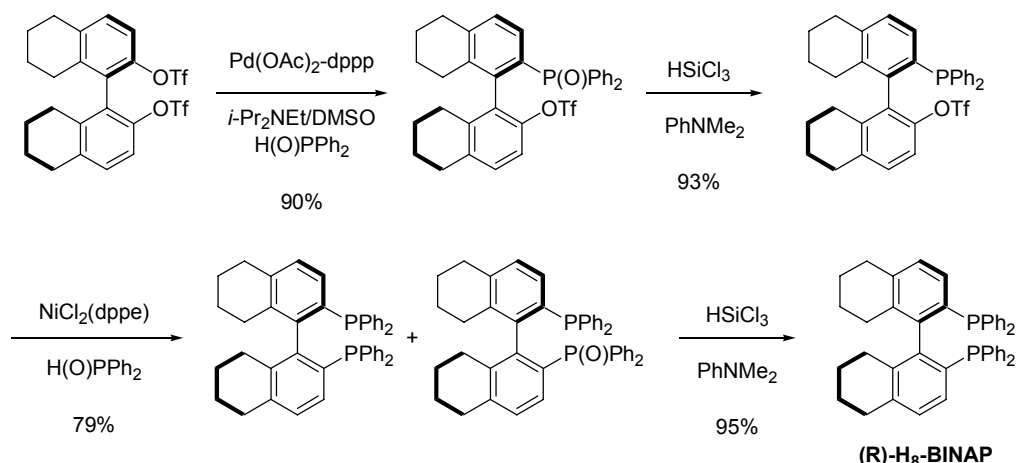
Le principal avantage de cette méthode est l'utilisation du BINOL énantio pur comme composé de départ. Sa principale limitation est l'obligation de synthétiser au préalable les différents oxydes de diarylphosphine par action d'un arylmagnésien sur le diéthylphosphonate (Schéma 99). D'autre part les rendements de phosphorylation restent moyens (30-40%) et le dérivé mono-oxydé est obtenu en mélange avec la diphosphine dans la majorité des cas, ce qui nécessite une étape supplémentaire de réduction.

Le principal inconvénient de la méthode de phosphorylation de Cai catalysée par le nickel est que les rendements dépendent énormément du squelette biaryle utilisé. En série binaphtyle, les rendements sont bons, voire très bons dans le cas du BINAP, alors qu'en série biphényle, cette méthode donne souvent des résultats très décevants. En particulier, lorsque cette méthode est appliquée à la synthèse du H₈-BINAP, aucun couplage carbone-phosphore n'est observé.

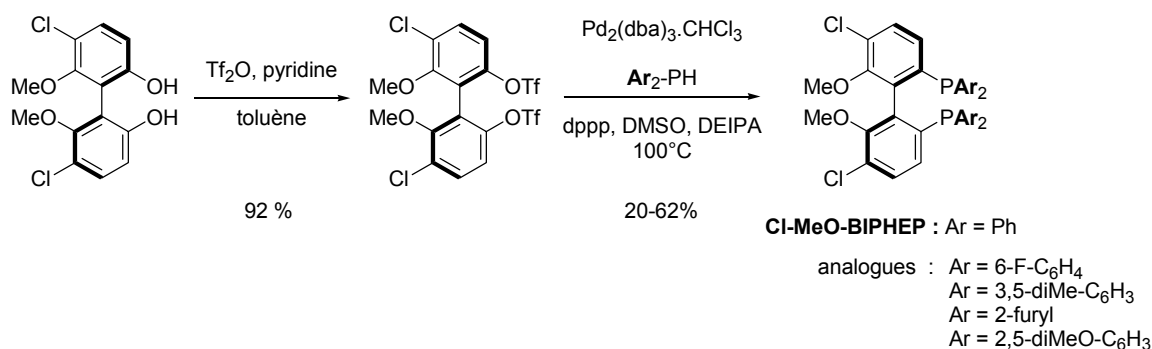
Takaya a montré que l'introduction des groupements phosphorés sur le squelette biaryle du H₈-BINAP pouvait se faire en deux temps,²²⁰ comme indiqué sur le Schéma 100. Pour la synthèse de ce ligand, la société Takasago a procédé à une séquence de deux couplages carbone-phosphore à partir du bis(triflate) du (R)-H₈-BINOL. Le premier est catalysé au palladium selon un protocole mis au point par Hayashi²²¹ et permet d'obtenir le mono-oxyde de phosphine, qui doit d'abord être réduit en monophosphine avant d'être engagé dans le deuxième couplage, catalysé au nickel. Le (R)-H₈-BINAP est obtenu en mélange avec son mono-oxyde, qui subit une dernière étape de réduction, conduisant à la diphosphine désirée. Les rendements obtenus sont bons (63% sur 4 étapes), mais cette méthode nécessite d'effectuer quatre étapes pour passer du bis(triflate) à la diphosphine.

²²⁰ a) Zhang, X.; Mashima, K.; Koyano, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7283. b) Zhang, X.; Mashima, K.; Koyano, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2309.

²²¹ Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1945.



Cette méthode de couplage carbone-phosphore catalysée par le palladium a été utilisée très récemment en série biphenyle pour la synthèse d'analogues du Cl-MeO-BIPHEP comme indiqué sur le Schéma 101.²²² Les auteurs ont également choisi d'utiliser un intermédiaire biphenol énantiopur, qui est converti en bis(triflate) par une méthode classique. La bis(phosphorylation) est ici réalisée en une seule fois à l'aide d'un complexe de palladium(0) associé à la diphosphine dppp (1,3-bis(diphénylphosphino)propane) en présence de (diéthyl)isopropylamine (DEIPA) dans le diméthylsulfoxyde. Différentes diarylphosphines sont utilisées pour obtenir plusieurs analogues différents du Cl-MeO-BIPHEP. Les rendements obtenus dans cette étape de phosphorylation sont moyens (20-62%), mais les analogues sont obtenus en une seule étape à partir du bis(triflate) énantiopur.



3. Intermédiaire phosphorylé énantiopur

Enfin, la dernière stratégie de synthèse d'analogues des diphosphines chirales par atropoisomérisation utilise un intermédiaire biaryle phosphorylé énantiopur commun à toutes les synthèses d'une même famille d'analogues. Différents groupements aryles différents peuvent donc être introduits sur cet intermédiaire commun par simple substitution nucléophile sur les atomes de phosphore.

Cette méthode a été initialement développée par la société Hoffmann-La Roche pour la synthèse d'une librairie d'analogues du MeO-BIPHEP. L'équipe de Schmid a ainsi

²²² Drießen-Holscher, B.; Kralik, J.; Agel, F.; Steffens, C.; Hu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 979.

développé une méthode efficace d'obtention de bis(phosphonates) énantiomériquement purs selon le schéma réactionnel décrit sur le Schéma 102.¹⁰²

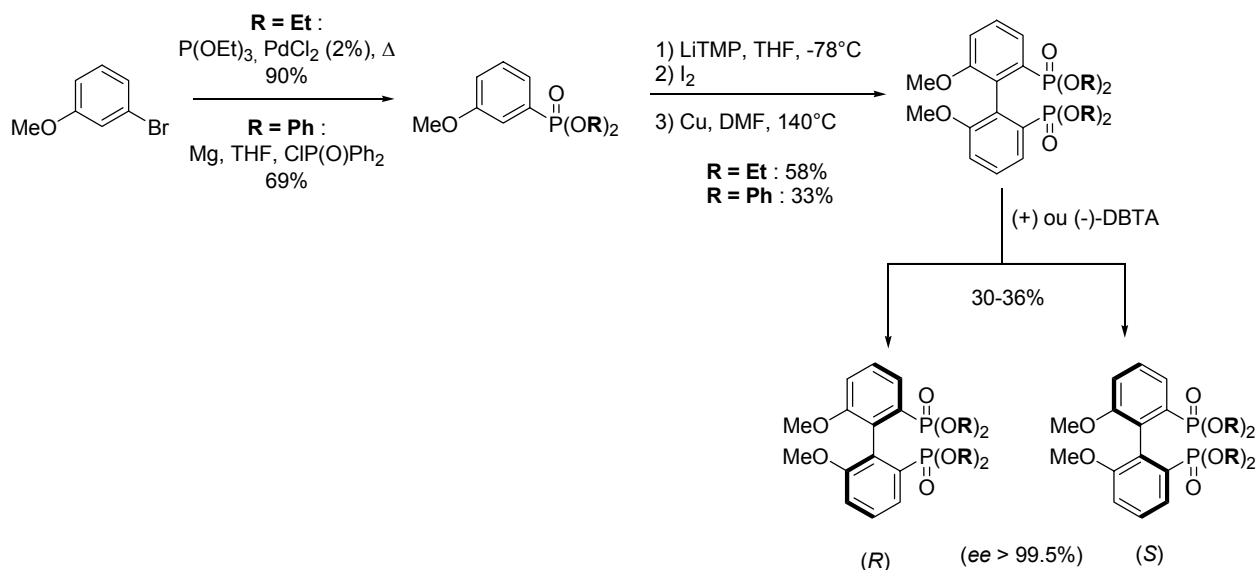


Schéma 102

Les bis(phosphonates) (d'éthyle ou de phényle) racémiques sont obtenus selon une séquence réactionnelle classique à partir du 3-bromoanisole. Le groupement phosphonate est introduit dès la première étape, puis une séquence *ortho*-lithiation / iodation / couplage de Ullmann permet d'obtenir le bis(phosphonate) racémique avec de bons rendements (R=Et : 52%, R=Ph : 23% sur trois étapes). L'atout principal de cette voie de synthèse d'analogues est que ces intermédiaires bis(phosphonates) d'éthyle et de phényle ont pu être dédoublés par formation de complexes diastéréomères avec l'acide dibenzoyltartrique (Schéma 102).²²³

Ces intermédiaires énantiopurs ont ensuite été utilisés pour la synthèse d'analogues du ligand MeO-BIPHEP. Les groupements phénates du bis(phosphonate de phényle) sont suffisamment labiles pour être substitués directement par l'action d'arylmagnésiens, fournissant ainsi en une seule étape les bis(oxydes de phosphine) énantiopurs avec de bons rendements (57-95%). Plusieurs analogues du MeO-BIPHEP ont ainsi été obtenus après réduction des oxydes de phosphine selon une méthode classique (Schéma 103).

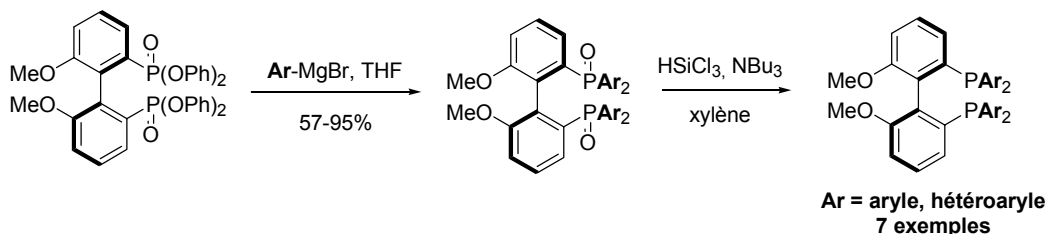


Schéma 103

Par contre, il est nécessaire d'activer l'électrophilie du phosphore des groupements phosphonates d'éthyle par action d'un agent de chloration (SOCl_2) qui fournit quantitativement les intermédiaires bis(dichlorure phosphoniques). La substitution des atomes

²²³ Foricher, J.; Heiser, B.; Schmid, R. *US Patent* US5302738, Hoffmann-La Roche (1994).

de chlore par les différents arylmagnésiens peut alors avoir lieu comme précédemment. Plus de 40 analogues du MeO-BIPHEP ont été obtenus selon cette méthode (Schéma 104).

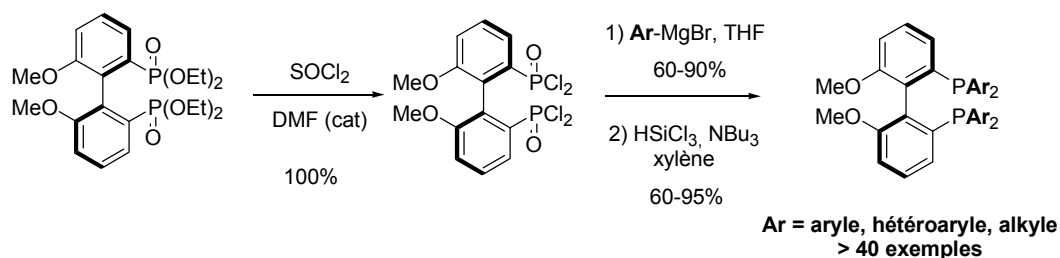


Schéma 104

Les groupements phosphonate d'éthyle peuvent également être réduits en phosphine simple par action de LiAlH_4 , fournissant ainsi une voie d'accès à une famille de ligands bis(phospholanes) par action de différents sulfates cycliques en présence de *n*-butyllithium (Schéma 105).

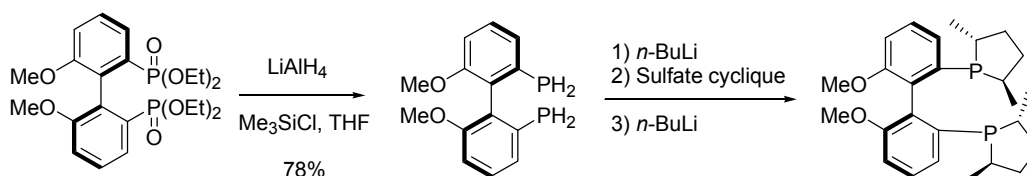


Schéma 105

Les principaux avantages de cette méthode de synthèse d'analogues sont :

- ✓ La mise au point d'une seule étape de dédoublement du squelette biaryle au stade du bis(phosphonate), ce qui rend cette voie de synthèse particulièrement courte et flexible.
- ✓ La méthode d'arylation qui utilise une simple substitution nucléophile sur les atomes de phosphore par des arylmagnésiens et évite la synthèse d'un réactif phosphorylé correspondant au groupement aryle à introduire.

Cette étude bibliographique montre d'une part la grande variété de structures aromatiques et hétéroaromatiques utilisées dans la synthèse de diphosphines chirales par atropoisomérisation et d'autre part la diversité des méthodes de synthèse mises au point pour cette famille de ligand.

La conception de nouveaux ligands de structure originale représente un enjeu crucial dans ce domaine, à la fois au niveau industriel afin de s'affranchir des brevets existants, et au niveau académique pour découvrir de nouvelles réactions et rationaliser le rôle du ligand chiral dans les processus de catalyse asymétrique.

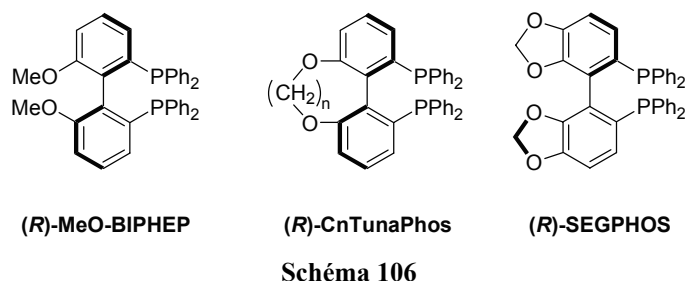
Les développements récents montrent que les voies d'accès aux diphosphines chirales par atropoisomérisation s'orientent de plus en plus vers des synthèses simples et efficaces permettant d'obtenir une large famille de diphosphines analogues avec un minimum d'étapes. Les stratégies de synthèse permettant des fonctionnalisations multiples à partir d'un intermédiaire commun de type biaryle énantio-pur sont donc particulièrement intéressantes dans ce contexte.

Partie B.
Synthèse de nouveaux ligands phosphorés
chiraux par atropoisomérisation

PARTIE B. Synthèse de nouveaux ligands phosphorés chiraux par atropoisomérisation

I. Présentation des objectifs

Les diphosphines chirales par atropoisomérisation comportant un squelette biphenyle oxygéné permettent d'obtenir, dans de nombreuses réactions, des sélectivités supérieures à celles obtenues avec le BINAP ou les ligands biphenyliques de la famille du BIPHEMP. Depuis le développement du ligand MeO-BIPHEP par la société Hoffmann-La Roche,¹⁰⁰ d'autres diphosphines atropoisomères comportant des groupements oxygénés sur le squelette biphenyle ont été synthétisées.



En particulier, les diphosphines Cn-TunaPhos¹¹² et SEGPPOS¹¹¹ (Schéma 106) ont montré des activités comparables au ligand BINAP et des excès énantiomériques souvent supérieurs en catalyse asymétrique. Les résultats du Schéma 107 illustrent cette supériorité des ligands MeO-BIPHEP et SEGPPOS par rapport au BINAP dans l'hydrogénation asymétrique du 2-oxopropanol catalysée par des complexes de ruthénium(II).

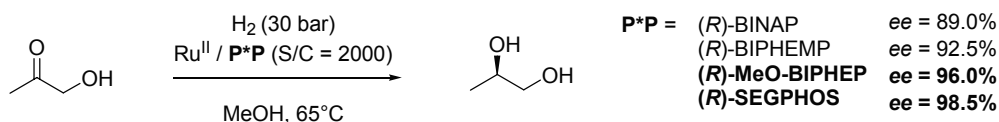


Schéma 107

Compte tenu des performances remarquables du SEGPPOS en catalyse asymétrique, notre laboratoire s'est intéressé à deux nouvelles diphosphines chirales par atropoisomérisation comportant un squelette biphenyle tétra-oxygéné. Le SYNPHOS[®], basé sur un squelette bi(benzodioxane), et le DIFLUORPHOS[®], basé sur un squelette bi(difluorobenzodioxole), ont été synthétisés dans notre laboratoire en 2001 (Schéma 12). La structure de ces deux ligands n'étant pas protégée par le brevet du SEGPPOS,²²⁴ la société SYNKEM et notre laboratoire ont donc breveté la synthèse des diphosphines SYNPHOS[®] et DIFLUORPHOS[®], ainsi que les complexes organométalliques qui leur sont associés et leur utilisation en catalyse asymétrique.²²⁵

²²⁴ Saito, T.; Sayo, N.; Xiaoyaong, Z.; Yokozawa, T. *Eur. Pat. Appl.* EP0850945, Takasago International Corp. (1998).

²²⁵ Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Vidal, V.; Genêt, J.P.; Dellis, P. *Brevet Français* FR2830254, Synkem (2003), demande déposée le 28/09/01 (PCT/FR02/03146).

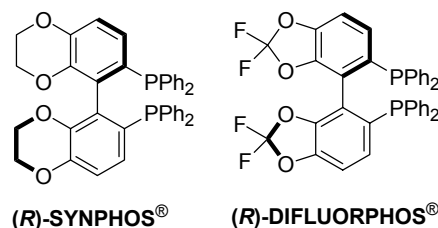


Schéma 108

La synthèse du ligand SYNPHOS[®] suit le schéma classique de préparation des diphosphines à squelette biphenyle. Les étapes clés sont le couplage aryle-aryle du motif benzodioxane et le dédoublement du motif biaryle ainsi formé.²²⁶

Comme indiqué sur le Schéma 109, cette synthèse débute par la bromation régiosélective de la 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine par action du *N*-bromosuccinimide pour donner le dérivé bromé **1** avec un rendement quantitatif. La phosphorylation de **1** est alors réalisée par une séquence de trois étapes : lithiation, addition de chlorodiphénylphosphine et oxydation pour donner l'oxyde de phosphine **2** avec un excellent rendement de 90% sur ces trois étapes. Ensuite, une réaction d'*ortho*-lithiation, immédiatement suivie d'un couplage oxydant en présence de fer(III) ont permis d'obtenir le bis(oxyde de phosphine) racémique (+/-)-**3** avec un rendement de 50%. Le mélange racémique est alors dédoublé par action des acides (+)- et (-)- dibenzoyltartrique (DBTA) pour donner respectivement (+)-(*R*)-**3** et (-)-(*S*)-**3** avec un rendement de 70%. Enfin, chaque énantiomère de l'oxyde de phosphine est réduit par le trichlorosilane dans le xylène à 140°C en présence de tributylamine avec un rendement de 90% pour donner les diphosphines (*R*) et (*S*)-SYNPHOS[®] énantiomériquement purs (*ee* > 99% mesurés par HPLC).

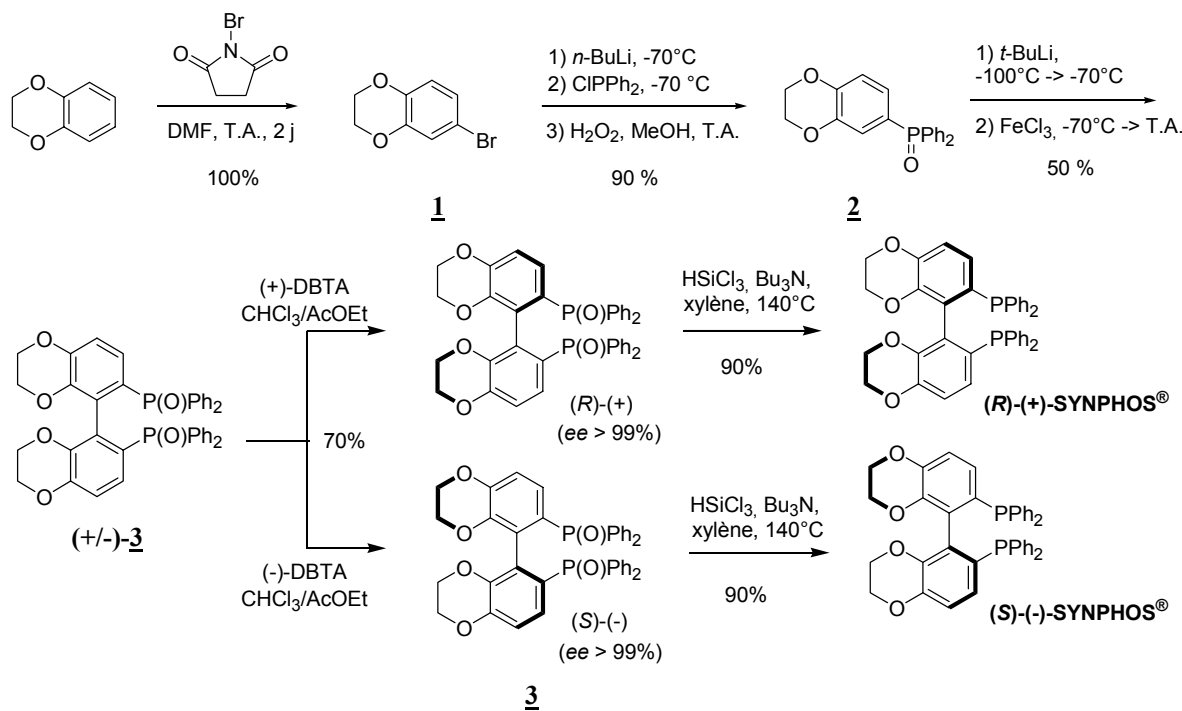


Schéma 109

²²⁶ Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 823.

Ainsi, les deux énantiomères du SYNPHOS[®] ont été obtenus en cinq étapes avec un rendement global de 29% à l'échelle de plusieurs grammes. Après le dépôt du brevet décrivant cette synthèse par notre laboratoire,²²⁵ cette diphosphine a également été synthétisée indépendamment par l'équipe de Chan sous le nom de BisbenzodioxanPhos.²²⁷

La société SYNKEM a réalisé en 2003 le développement de cette synthèse à l'échelle de plusieurs kilogrammes.²²⁸ L'étape de couplage oxydant a été remplacée par un couplage de type Ullmann, afin de s'affranchir de l'utilisation du *tert*-butyllithium, particulièrement inflammable et difficile à manipuler en grande quantité. Cette méthode nécessite la synthèse du dérivé iodé **4** qui est obtenu à partir de l'oxyde de phosphine **2** par une séquence ortholithiation / iodation réalisée à -78°C en présence de diisopropylamidure de lithium (LDA) dans des réacteurs de 800 litres avec un rendement de 85%. La synthèse du biaryle est alors effectuée par homocouplage du dérivé iodé **4** en présence d'une quantité stoechiométrique de poudre de cuivre comme oxydant à 110°C (Schéma 110). Les étapes de dédoublement et de réduction sont réalisées comme précédemment.

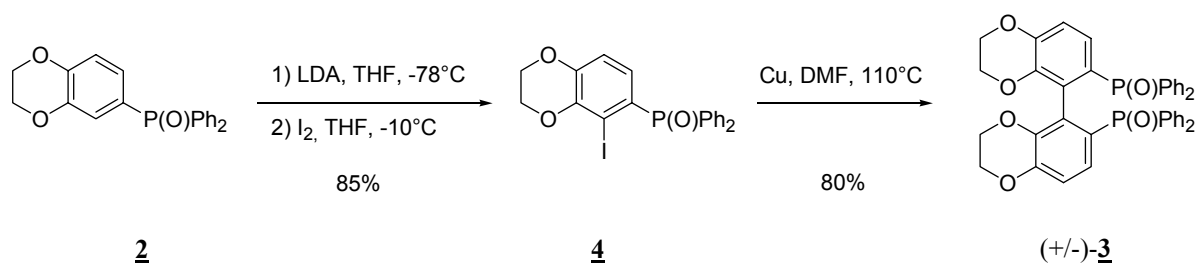


Schéma 110

Comme le SYNPHOS[®], le ligand DIFLUORPHOS[®] appartient à la famille des diphosphines atropoisomères comportant un squelette biphenyle substitués en 5, 5', 6 et 6' par des atomes d'oxygène. Sa structure est proche du SEGPHOS, mais comporte un motif bi(difluorobenzodioxole) original, qui modifie de façon radicale ses propriétés électroniques, comme nous le verrons dans la partie C de ce manuscrit.

Sa synthèse suit un schéma comparable à celle du SYNPHOS[®].²²⁵ La phosphorylation du 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole commercial **5** est réalisée par formation de l'organomagnésien correspondant suivi de l'addition du chlorure de diphenylphosphinoyl pour former l'oxyde de phosphine **6**. Le squelette biaryle est synthétisé comme précédemment par un couplage de Ullmann *via* le dérivé iodé **7** pour donner le bis(oxyde de phosphine) (*rac*)-**8**, qui est ensuite dédoublé par action de l'acide dibenzoyltartrique ou par HPLC préparative chirale. L'étape de réduction des deux énantiomères du (*R*)- et (*S*)-DIFLUORPHOS[®] est réalisée comme pour le SYNPHOS[®] en présence de trichlorosilane et de tributylamine dans le xylène au reflux. Le rendement global de cette synthèse du DIFLUORPHOS[®] énantipur est de 33% sur cinq étapes (Schéma 111). Elle a également été réalisée par la société SYNKEM à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes.

²²⁷ Pai, C.C.; Li, Y.M.; Zhou, Z.Y.; Chan, A.S.C. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2789.

²²⁸ Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Deschaux, G.; Dellis, P. *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, 7, 399.

Synthèse de nouveaux ligands phosphorés chiraux par atropoisomérisation

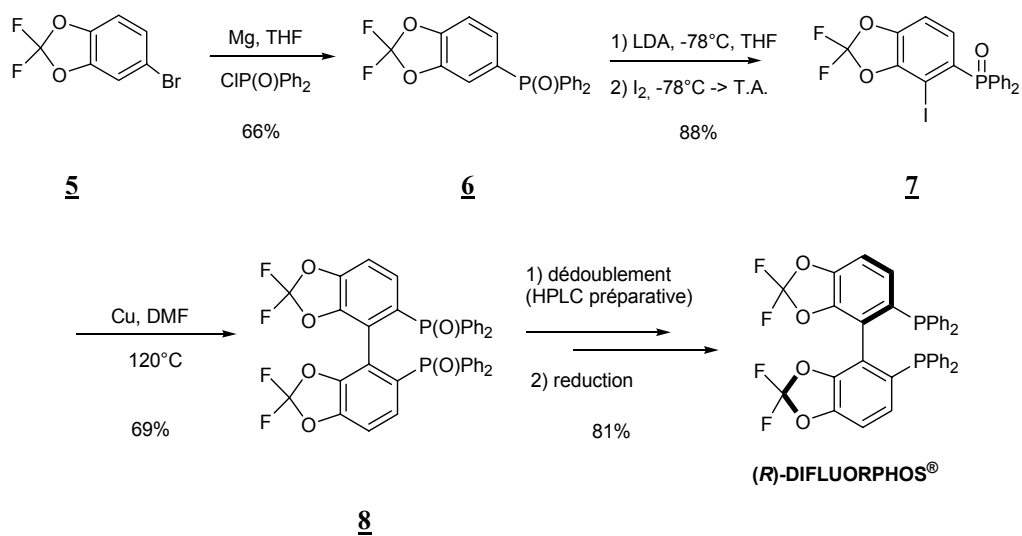


Schéma 111

Dans ce contexte, notre travail s'est axé autour de deux objectifs principaux :

- ✓ *Premier objectif*: mettre au point une voie de synthèse d'analogues de la diphosphine SYNPHOS[®] comportant des groupements aryle variés sur les atomes de phosphore, afin de disposer d'une large famille de ligands comportant un squelette bi(benzodioxane) commun et des groupements diarylphosphine différents d'un point de vue stérique et électronique (Schéma 112). Le but de ce travail étant de développer une approche flexible permettant un accès rapide à ces analogues.

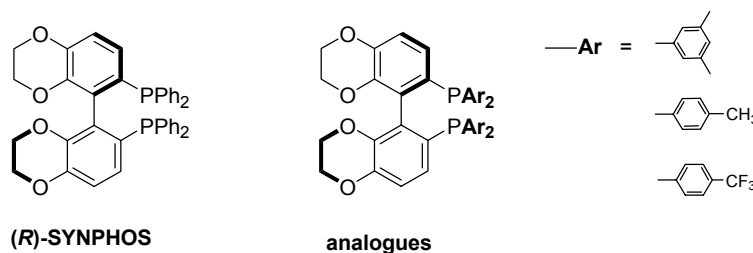


Schéma 112

- ✓ *Deuxième objectif*: valoriser le squelette bi(tétrafluorobenzodioxole), qui n'a pas encore été utilisé dans la synthèse de ligands phosphorés chiraux, en mettant au point une synthèse de biphenols énantiopurs représentés sur le Schéma 113. Comme nous l'avons vu dans les rappels bibliographiques, ces biphenols énantiopurs peuvent servir d'intermédiaires pour la synthèse d'un grand nombre de mono- et diphosphines chirales par atropoisomérisation. D'autre part, l'introduction de groupements fluorés sur le squelette bi(benzodioxane) et la fonctionnalisation du biaryle en positions 3,3' doit conduire à des modifications stériques et électroniques importantes du squelette biaryle et permettre éventuellement d'améliorer les sélectivités pour certaines réactions catalytiques.

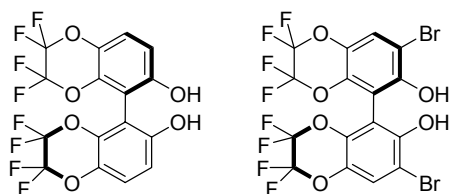


Schéma 113

II. Synthèse d'analogues du ligand SYNPHOS

A. Schéma rétrosynthétique et choix des cibles

Disposant du ligand SYNPHOS, nous avons envisagé de synthétiser différents analogues de cette diphosphine, afin d'élargir notre bibliothèque de ligands chiraux.

L'étude bibliographique précédente a montré que le passage par un intermédiaire biaryle phosphorylé énantiopur du type bis(phosphonate) **11** ou **12** possédait l'avantage de ne nécessiter qu'une seule étape de dédoublement pour l'ensemble de la famille de ligands synthétisés. D'autre part, une grande variété de groupements aryle peuvent être introduits par simple substitution nucléophile sur les atomes de phosphore de l'intermédiaire bis(phosphonate). Nous avons donc choisi cette dernière méthode pour la mise au point de la synthèse d'analogues du ligand SYNPHOS (Schéma 114).

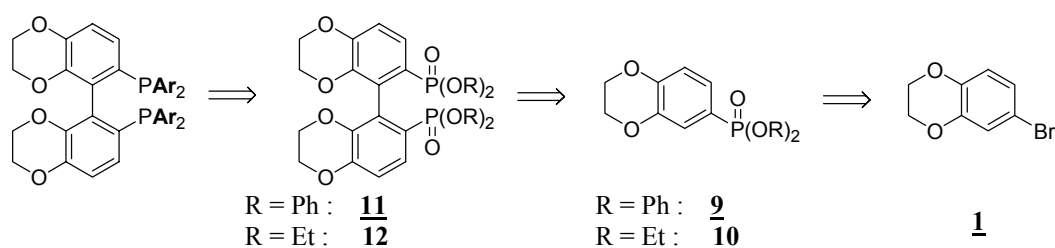


Schéma 114

Il est bien établi que la présence de groupements alkyle ou alkoxy en position 4 et/ou 3,5 sur les phényles des atomes de phosphore permettent d'augmenter les sélectivités obtenues en catalyse. C'est le cas par exemple du *m*-Xyl-MeO-BIPHEP et du *p*-Tol-BINAP.

✓ *m*-Xyl-MeO-BIPHEP :

Plusieurs analogues de la diphosphine (*S*)-MeO-BIPHEP, dont les groupements phényle ont été substitués en position *meta* par des groupements alkyles variés, ont été testés par la société Hoffmann-La Roche dans une réaction de transfert d'hydrogène catalysée par un complexe de ruthénium. Cette réaction utilise le principe de dédoublement cinétique dynamique pour la réduction diastéréosélective de pipéridones racémiques (Schéma 115).²²⁹

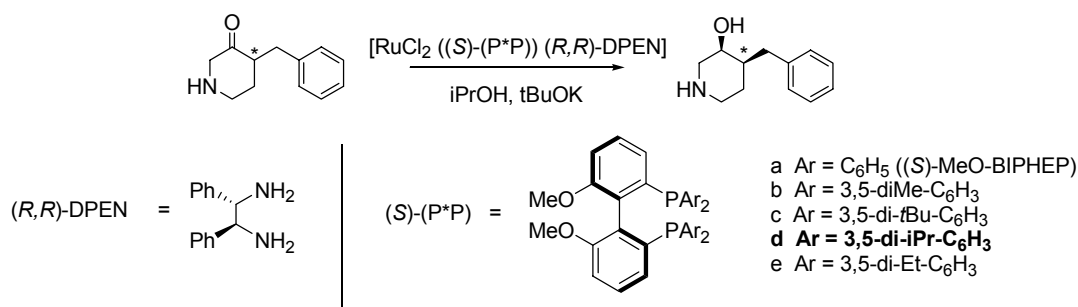


Schéma 115

²²⁹ Cramer, Y.; Scalone, M.; Waldmeier, P.; Widmer, U. *European Patent* EP1136475, Hoffmann-La Roche (2001).

Les excès diastéréo- et énantiomériques obtenus pour divers analogues du ligand MeO-BIPHEP sont rassemblés dans le Tableau 1.

(S)-(P*P)	ed (cis/trans) (%)	ee (%) (cis)
a	97/3	66
b	98/2	92
c	97/3	87
d	98/2	97
e	99/1	95

Tableau 1

On constate que la présence de groupements phényle 3,5-disubstitués sur les atomes de phosphore de la diphosphine augmente de façon significative l'excès énantiomérique obtenu pour le diastéréomère majoritaire *cis* (*ee* = 87-97% avec les ligands **b** à **e** au lieu de 66% avec le (S)-MeO-BIPHEP). Les meilleurs excès diastéréomériques (*cis/trans*) et énantiomériques (composé *cis*) ont été obtenus avec la diphosphine **d** (Ar = 3,5-di-*i*Pr-C₆H₄).

De façon générale, il a été observé que les diphosphines comportant des groupements 3,5-diméthyl-phényl (*meta*-xylyl) sur les atomes de phosphore permettaient d'obtenir des catalyseurs de type RuCl₂(1,2-diamine)(Xyl-diphosphine) extrêmement sélectifs en hydrogénation asymétrique de cétones prochirales non fonctionnalisées, en tolérant une très grande diversité de substrats. Cette tendance générale a été observée pour des diphosphines chirales par atropoisomérisation comme le Xyl-BINAP²³⁰ ou le Xyl-P-PHOS,²³¹ mais également pour d'autres types de diphosphines à chiralité spiro, comme le Xyl-SDP²³² ou à chiralité planaire, comme le Xyl-PhanePHOS.²³³

✓ *p*-Tol-BINAP :

Ce ligand a récemment prouvé son efficacité dans une réaction de Pauson-Khand asymétrique catalysée par des complexes du cobalt.²³⁴ La présence du groupement *para*-tolyl sur les atomes de phosphore permet d'augmenter très significativement les excès énantiomériques pour les quatre substrats testés dans cette réaction (Schéma 116).

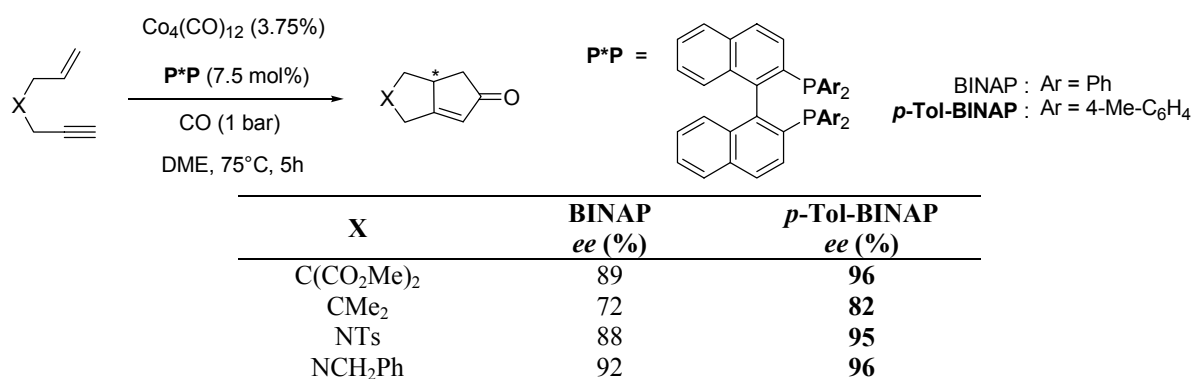


Schéma 116

²³⁰ Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kosawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokosawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529.

²³¹ Wu, J.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Yeung, C.-H.; Chan, A.S.C. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2963.

²³² Xie, J.-H.; Liu, S.; Huo, X.-H.; Cheng, X.; Duan, H.-F.; Fan, B.-M.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2967.

²³³ Burk, M.J.; Hems, W.; Herzberg, D.; Malan, C.; Zanotti-Gerosa, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4173.

²³⁴ Gibson, S.E.; Lewis, S.E.; Loch, J.A.; Steed, J.W.; Tozer, M.J. *Organometallics* **2003**, *22*, 5382.

Ces différents résultats obtenus avec des analogues du type *meta*-xylyle et *para*-tolyle nous ont donc encouragés à développer la synthèse des analogues *m*-Xyl-, *p*-Tol- et *p*-CF₃-SYNPHOS représentés sur le Schéma 117.

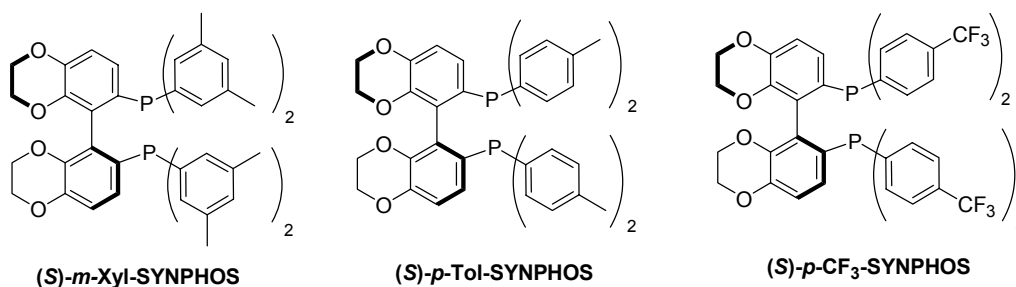


Schéma 117

B. Synthèse d'un intermédiaire commun énantiopur de type bis(phosphonate)

1. Synthèse des arylphosphonates

a. Phosphonate de diphényle

L'intermédiaire (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phosphonate de diphényle **2** a été synthétisé en suivant le protocole décrit par l'équipe de Saito.¹¹¹ L'organomagnésien dérivé du 6-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine **1** est préparé puis ajouté à une solution de chlorophosphonate de diphényle dans le tétrahydrofurane à -5°C pour donner le composé désiré avec un rendement isolé de 59% (Schéma 118).

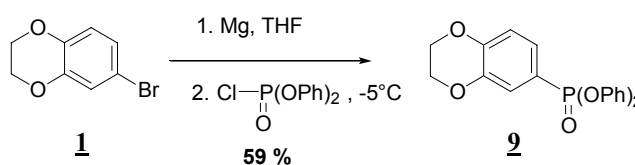


Schéma 118

b. Phosphonate de diéthyle

Un deuxième intermédiaire phosphonate a été préparé afin de comparer leurs réactivités vis à vis de l'étape de couplage oxydant. Le (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phosphonate de diéthyle **10** a été préparé selon deux méthodes différentes à partir de **1** (Schéma 119).²³⁵

✓ la première méthode utilise le phosphonate de diéthyle en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium fraîchement préparé (méthode A). Elle permet d'obtenir **10** avec un bon rendement de 72%. L'inconvénient majeur de cette voie de synthèse est le coût du catalyseur au palladium, qui ne permet pas de l'envisager à grande échelle.

✓ la deuxième synthèse utilisée (méthode B) est moins coûteuse et plus facilement industrialisable puisqu'elle utilise le triéthylphosphite comme agent de phosphorylation en présence de quantités catalytiques (10%) de dichlorure de nickel à 160°C (réaction d'Arbuzov

²³⁵ Méthode A : Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis* **1981**, 1, 56. Méthode B : Yuan, C.; Feng, H. *Synthesis* **1990**, 2, 140.

catalysée au nickel). La purification du milieu réactionnel est relativement aisée puisque le bromoéthane formé, produit secondaire, est distillé en continu au cours de la réaction. Les rendements obtenus sont excellents, même à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes.

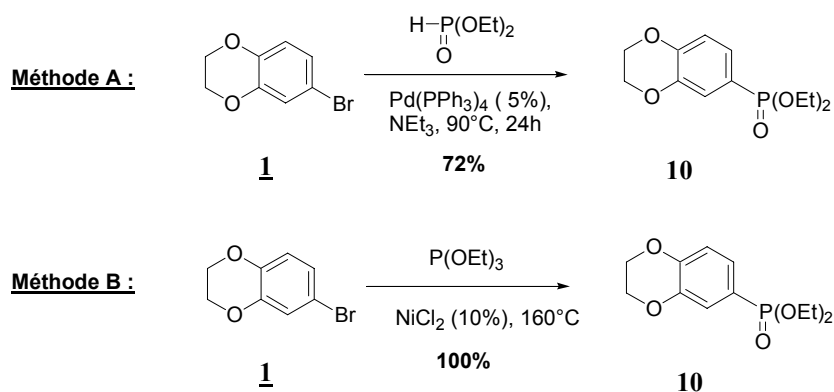


Schéma 119

2. Dimérisation du motif arylphosphonate

Par analogie avec la synthèse du ligand SYNPHOS (Schéma 109), nous avons envisagé la formation du motif biaryle à ce stade, *via* une réaction d'*ortho*-lithiation suivie d'un couplage oxydant avec du chlorure de fer(III) (Schéma 120).

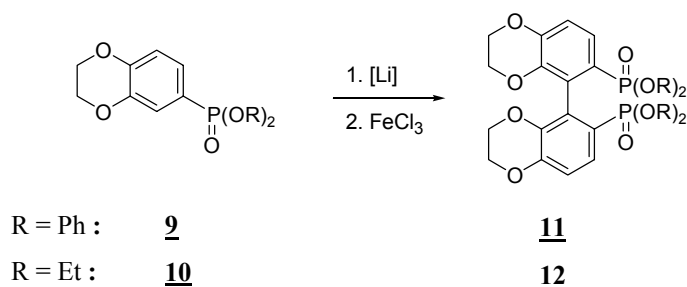


Schéma 120

Différentes bases lithiées ont été testées afin de trouver les meilleures conditions de couplage. Les essais effectués pour les deux phosphonates **9** et **10** sont résumés dans le Tableau 2 et le Tableau 3 respectivement.

[Li]	11 ^a
LDA, -78°C, 1 h	départ
<i>s</i> -BuLi/TMEDA, DIPA cat. -65°C, 1.5 h	départ
<i>s</i> -BuLi/TMP, -65°C, 1.5 h	25% + départ

^a: rendement isolé

Tableau 2 : Phosphonate de diphenyle

[Li]	12 ^a
LDA, -60°C, 2 h	départ
<i>s</i> -BuLi/TMEDA, DIPA cat. -60°C, 3 h	départ
<i>s</i> -BuLi/TMEDA, -60°C, 2 h	35% + départ

Tableau 3 : Phosphonate de diéthyle

La première base utilisée classiquement dans les réactions d'*ortho*-lithiation de ce type de composés est le diisopropyle amidure de lithium (LDA). Dans les conditions habituelles (-

60°C ou -78°C, THF, 1-2 h), utilisées notamment pour la synthèse du MeO-BIPHEP et du SEGPHOS, aucune conversion n'a été observée.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le *s*-butyllithium (*s*-BuLi), associé à la tétraméthylpipéridine (TMP) dans le cas du phosphonate de diphenyle **9** → **11**, et à la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) dans le cas du phosphonate de diéthyle **10** → **12**. Ces bases sont communément utilisées dans ce type de couplage. En effet, les groupements phosphonates sont assez sensibles à l'attaque nucléophile des organolithiens, il est alors nécessaire de diminuer la nucléophilie des dérivés lithiés en les associant à une amine. Il est à noter que les rendements de couplage obtenus sont bien inférieurs à ceux obtenus avec les dérivés oxyde de phosphine (25-35% au lieu de 50% pour l'obtention du bis(oxyde de phosphine) **3** dans la synthèse du SYNPHOS).

Le rendement de couplage obtenu pour le bis(phosphonate de diéthyle) **12** (35%) étant légèrement supérieur à celui obtenu pour l'analogue bisphosphonate de diphenyle (25%), nous avons reproduit cette réaction dans les conditions optimisées à l'échelle de plusieurs grammes afin de disposer de suffisamment de matière pour mettre au point l'étape de dédoublement (Schéma 121).

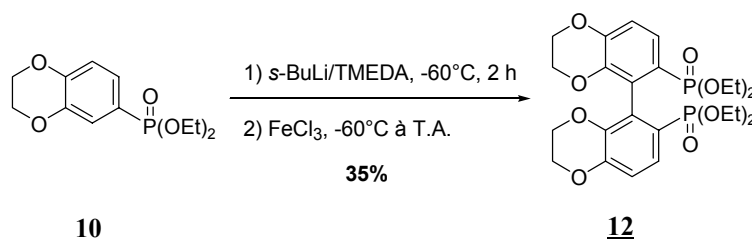


Schéma 121

3. Dédoublage du bis(phosphonate) **12**

Le dédoublement du composé **12** racémique a pu être réalisé en utilisant les acides (L)- et (D)-dibenzoyltartrique (DBTA) selon la procédure indiquée sur le Schéma 122. Une solution de (L)-DBTA dans l'acétate d'éthyle est ajoutée à une solution de bis(phosphonate) (+/-)-**12** dans le dichlorométhane. L'évaporation progressive du dichlorométhane entraîne l'apparition d'un précipité blanc qui peut alors être isolé par filtration. La pureté diastéréomérique du complexe (-)-**13** obtenu, mesurée par HPLC, est de 99.3%, ce qui signifie qu'un seul des énantiomères du bis(phosphonate) de départ est présent dans ce complexe. Le filtrat, enrichi en complexe (+)-**13**, est traité par une solution de soude afin de récupérer le bis(phosphonate) qui peut être réengagé dans une autre étape de dédoublement.

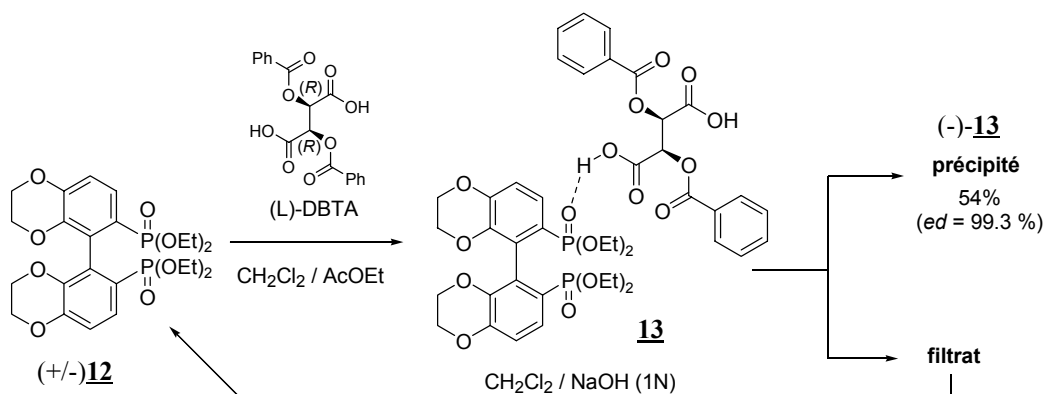


Schéma 122

Une recristallisation lente dans le pentane du complexe diastéréomériquement pur bis(phosphonate)/ (L)-DBTA (-)-**13** nous a permis d'obtenir des cristaux dont la structure a pu être étudiée par diffraction de rayons X. Le cliché ORTEP obtenu représente un enchaînement polymérique de bis(phosphonates) **12** et de tartrates reliés entre eux par une liaison hydrogène entre l'oxygène de la fonction P=O et l'hydrogène d'une des fonctions acide carboxylique du tartrate ($d(O\cdots O) = 2.552 \text{ \AA}$). Comme l'indique le Schéma 123, la configuration absolue du squelette biaryle est (*S*) (angle dièdre $\theta = 107^\circ$).

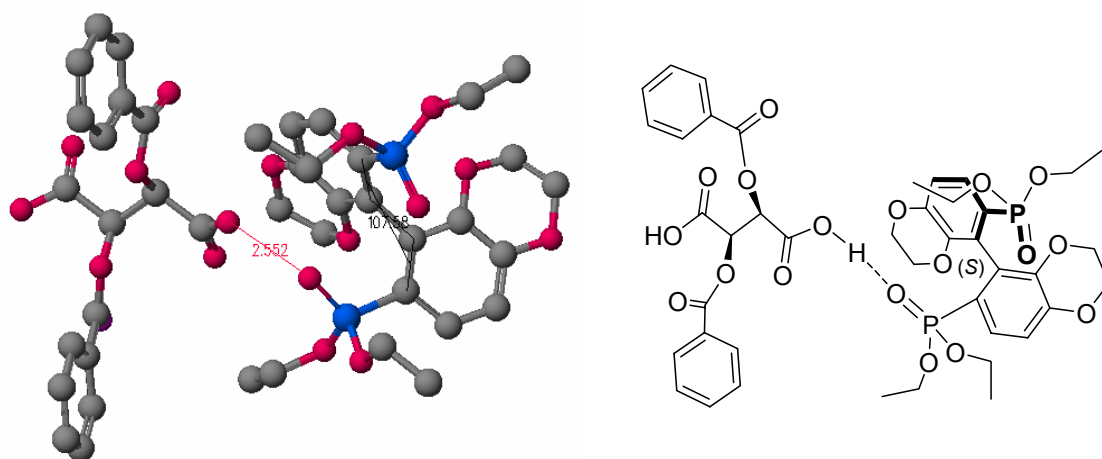


Schéma 123

(gris = carbone ; rouge = oxygène ; bleu = phosphore ;
les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté)

Le complexe (*S*)-bis(phosphonate) / (L)-DBTA (-)-**13** a ensuite été clivé en présence d'hydrogénocarbonate de sodium dans le dichlorométhane pour conduire quantitativement au bis(phosphonate de diéthyle) (-)-**12** énantiopur ($[\alpha_D] - 43.5$; $c=1$; CHCl_3) (Schéma 124).

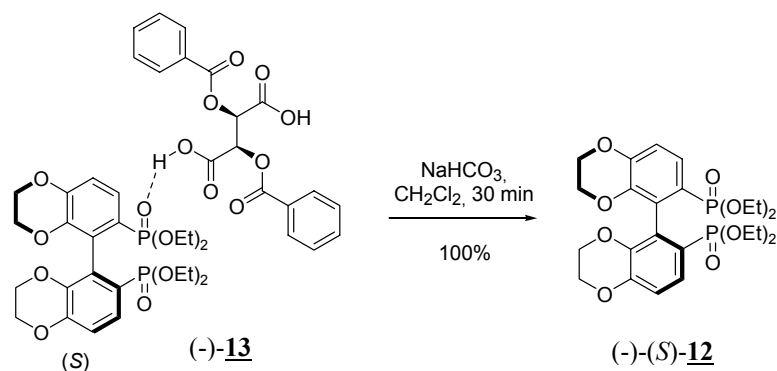


Schéma 124

La pureté énantiomérique du bis(phosphonate) (-)-**12** est supérieure à 99% d'après les mesures d'excès énantiomérique effectuées par HPLC chirale. Les chromatogrammes obtenus pour le composé racémique et l'énantiomère (-)-(*S*)-**12** sont rassemblés sur le Schéma 125.

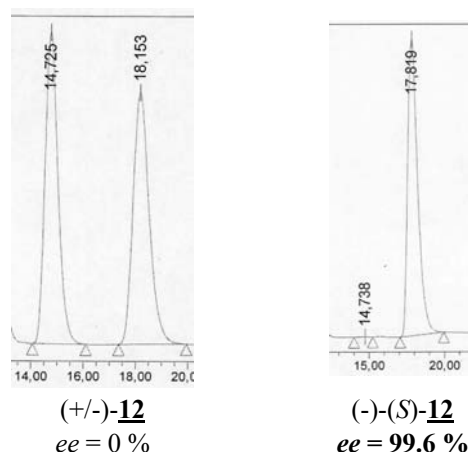


Schéma 125

Par une procédure analogue, l'énantiomère (*R*)-(+ du bis(phosphonate) **12** a été obtenu en utilisant l'acide (D)-dibenzoyltartrique ((D)-DBTA). Les rendements obtenus pour l'étape de dédoublement du composé **12** sont de 54% et 49% pour les énantiomères (*S*) et (*R*) respectivement, en se basant sur les quantités de chaque énantiomère présents dans le mélange racémique initial.

A ce stade, nous avons donc mis au point une voie de synthèse efficace des deux énantiomères du bis(phosphonate de diéthyle) (*R*)-**12** et (*S*)-**12**, intermédiaires énantio-purs communs à l'ensemble des ligands analogues du SYNPHOS (Schéma 126).

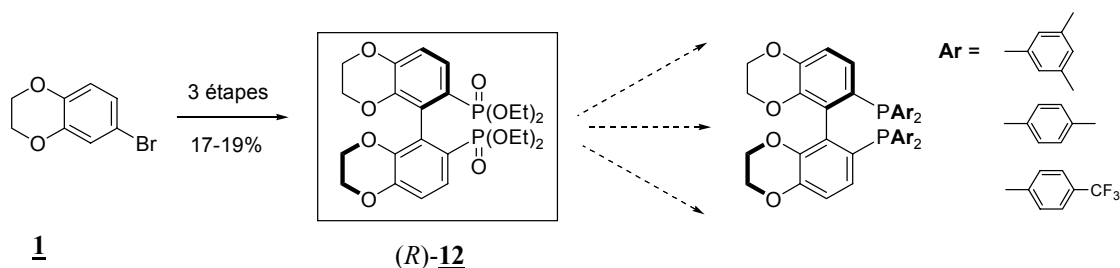


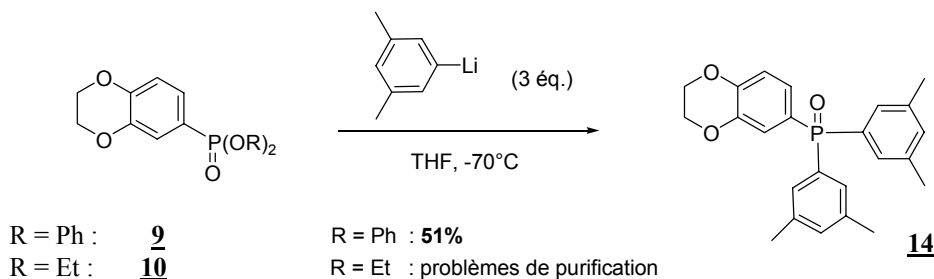
Schéma 126

C. Synthèse des analogues *m*-Xyl-SYNPHOS, *p*-Tol-SYNPHOS, *p*-CF₃-SYNPHOS

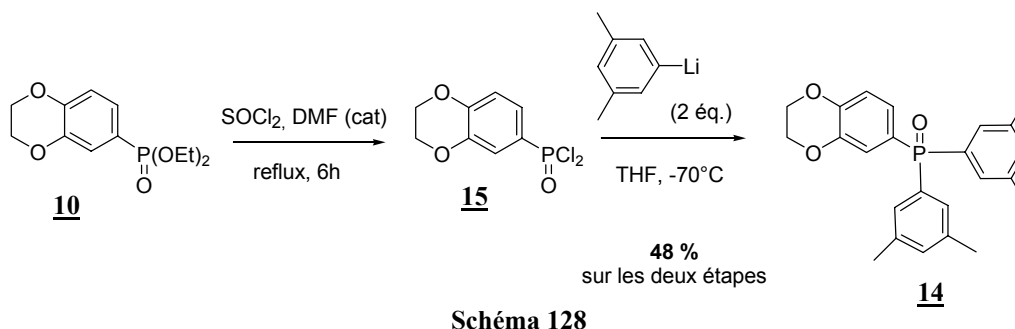
1. Mise au point de l'étape d'arylation

Afin de mettre au point l'étape d'arylation des groupements phosphonates du composé **12**, nous avons effectué au préalable des tests de réactivité sur les phosphonates **9** et **10** que nous avons utilisés ici comme substrats modèles, afin de trouver les meilleures conditions d'arylation du bis(phosphonate) **12**.

Un essai de diarylation du phosphonate de diphenyle **9** a été conduit en présence de trois équivalents de 3,5-diméthyl-phényllithium dans le tétrahydrofurane à -70°C . Après purification, l'oxyde de phosphine **14** est obtenu avec un rendement de 51% (Schéma 127). La diarylation du phosphonate de diéthyle **10** dans des conditions identiques s'est avérée incomplète (**10** : **14** en proportions 6 : 4). D'autre part, la tentative de séparation des produits de départ et d'arrivée par chromatographie sur gel de silice s'est révélée infructueuse.



Compte tenu de ces résultats, nous avons synthétisé le dichlorure (2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-yl)phosphonique **15** à partir du phosphonate de diéthyle **10** en présence d'un excès de chlorure de thionyle et d'une quantité catalytique de diméthylformamide. Le composé **15** s'est alors révélé plus réactif vis à vis de la réaction d'arylation que le phosphonate **10**, puisque l'oxyde de phosphine **14** est obtenu après purification avec un rendement de 48% sur ces deux étapes (Schéma 128).



Cette donc cette dernière séquence réactionnelle que nous avons choisie pour la synthèse de trois nouveaux analogues du SYNPHOS à partir du bis(phosphonate) **12** :

- ✓ le *m*-Xyl-SYNPHOS, comportant des groupements 3,5-diméthyl-phényle sur les atomes de phosphore,
- ✓ le *p*-Tol-SYNPHOS, comportant des groupements 4-méthyl-phényle,
- ✓ et le *p*-CF₃-SYNPHOS, comportant des groupements 4-trifluorométhyl-phényle.

2. Synthèse du (*S*)-*m*-Xyl-SYNPHOS

Selon la stratégie mise au point, la synthèse de la diphosphine (*S*)-*m*-Xyl-SYNPHOS débute par la chloration du bis(phosphonate de diéthyle) énantiopur (-)-(*S*)-**12** dans le chlorure de thionyle en présence d'une quantité catalytique de diméthylformamide à 90°C pendant 5h. L'analyse RMN ³¹P du brut réactionnel met en évidence la conversion totale de **12** en dichlorure phosphonique **16**. Après distillation sous pression réduite du chlorure de thionyle et du diméthylformamide, le composé (*S*)-**16** est obtenu sous la forme d'un solide jaune qui peut être utilisé directement dans l'étape d'arylation. Nous avons cependant pu isoler le composé **16** avec un rendement de 63% par précipitation dans l'éther (Schéma 128), mais cette purification intermédiaire ne permet pas d'augmenter les rendements d'arylation et nous avons donc utilisé le bis(dichlorure phosphonique) **16** sous sa forme brute pour la synthèse des différents analogues.

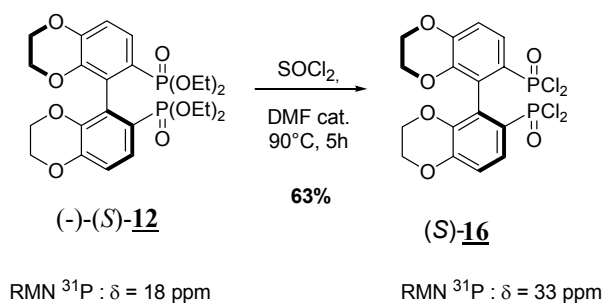


Schéma 129

Le bis(oxyde de phosphine) **17a** a été synthétisé à partir du bis(dichlorure phosphonique) **16** par l'ajout de dix équivalents de 3,5-diméthyl-phenyllithium à -78°C , préparé par échange halogène-métal à partir du 3,5-diméthyl-bromobenzène (Schéma 130). Le rendement obtenu en bis(oxyde de phosphine) **17a** est de 50% en se basant sur la quantité de bis(phosphonate d'éthyle) **12** utilisé (2 étapes). Ce rendement est comparable à celui que nous avons obtenu en série non couplée (48%, Schéma 128). L'étape de réduction du bis(oxyde de phosphine) a été conduite en présence de trichlorosilane et de tributylamine dans le xylène au reflux pour donner la diphosphine attendue (*S*)-*m*-Xyl-SYNPHOS **18a**.

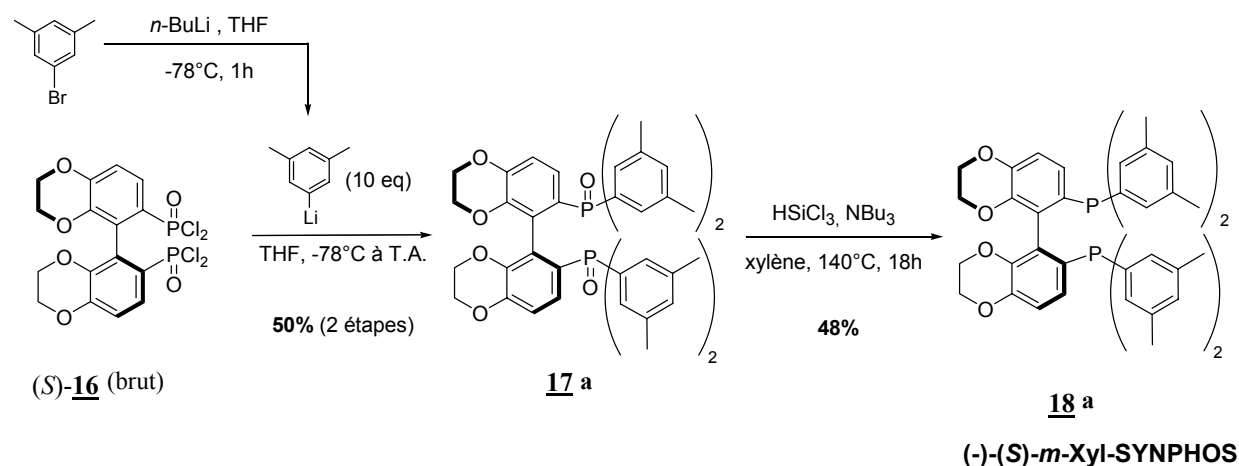


Schéma 130

La pureté énantiomérique de la diphosphine a été contrôlée en réoxydant un échantillon du composé (*S*)-**18a** obtenu en bis(oxyde de phosphine) (*S*)-**17a** en présence d'eau oxygénée dans le méthanol (Schéma 131). L'excès énantiomérique du composé (*S*)-**17a** est de 98.6% d'après les mesures effectuées par HPLC chirale. Les chromatogrammes obtenus pour le dérivé racémique et l'énantiomère (*S*) sont représentés sur le Schéma 132.

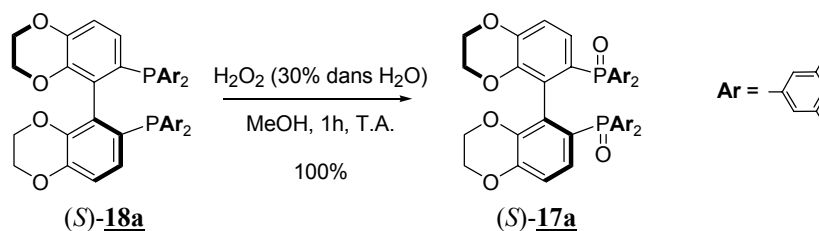


Schéma 131

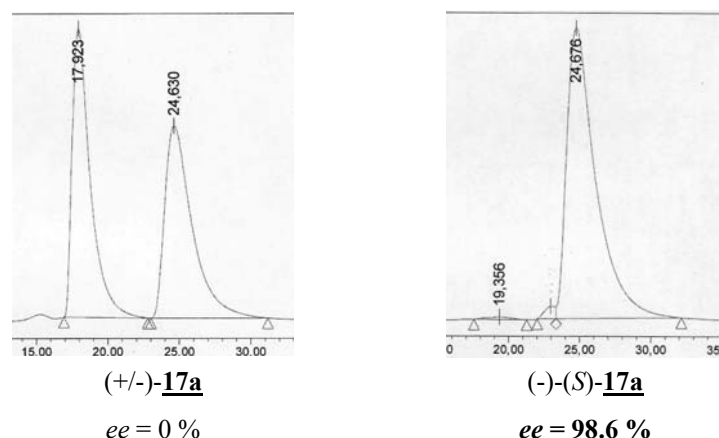


Schéma 132

Cette mesure d'excès énantiomérique nous a permis de vérifier que l'étape de réduction du bis(oxyde de phosphine) **17a** $\rightarrow$ **18a**, effectuée à haute température (140°C) n'entraînait pas de racémisation du squelette biaryle, ce qui avait par ailleurs déjà été vérifié au laboratoire pour le ligand SYNPHOS[®] lui-même (Ar = phényle).²²⁶

3. Synthèse du (*R*)-*p*-Tol-SYNPHOS

La synthèse du *p*-Tol-SYNPHOS suit exactement le même schéma réactionnel que pour le *m*-Xyl-SYNPHOS. L'arylation du bis(dichlorure phosphonique) a été réalisée dans ce cas en utilisant le composé (*R*)-**16** isolé (Schéma 133). Le bis(oxyde de phosphine) (*R*)-**17b** est obtenu avec un rendement de 44% en utilisant le 4-méthyl-phenyllithium comme agent d'arylation. Ce rendement est comparable au rendement de l'étape d'arylation de la synthèse du *m*-Xyl-SYNPHOS **18a** (50% sur les deux étapes chloration et arylation), ce qui tend à prouver que l'étape limitante de cette séquence réactionnelle est bien l'étape d'arylation. Enfin, la réduction des fonctions oxyde de phosphine est réalisée comme précédemment avec un rendement de 95% pour donner la diphosphine attendue (*R*)-*p*-Tol-SYNPHOS **18b** représentée sur le Schéma 133.

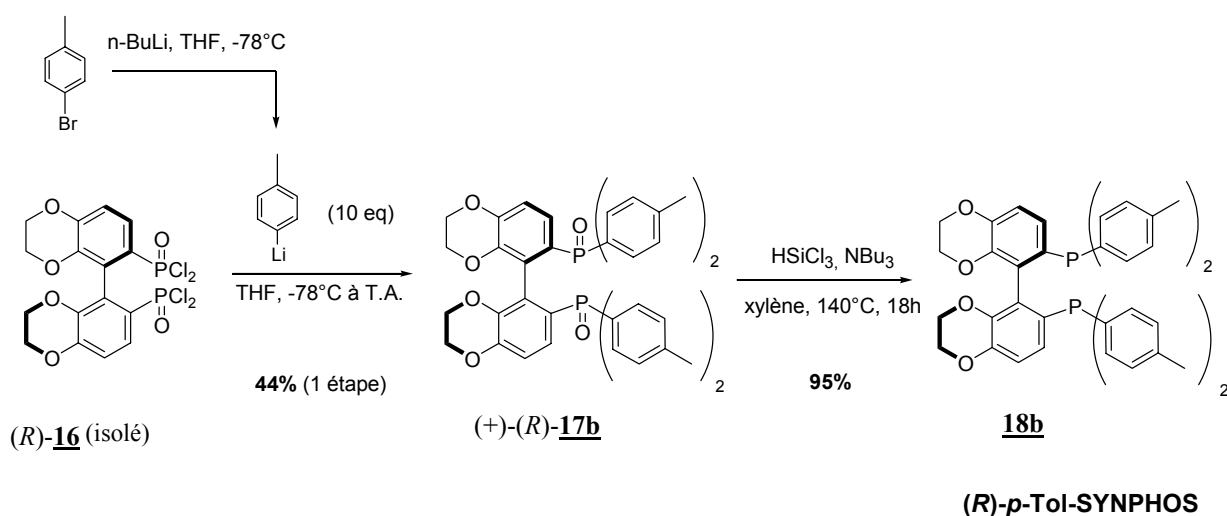
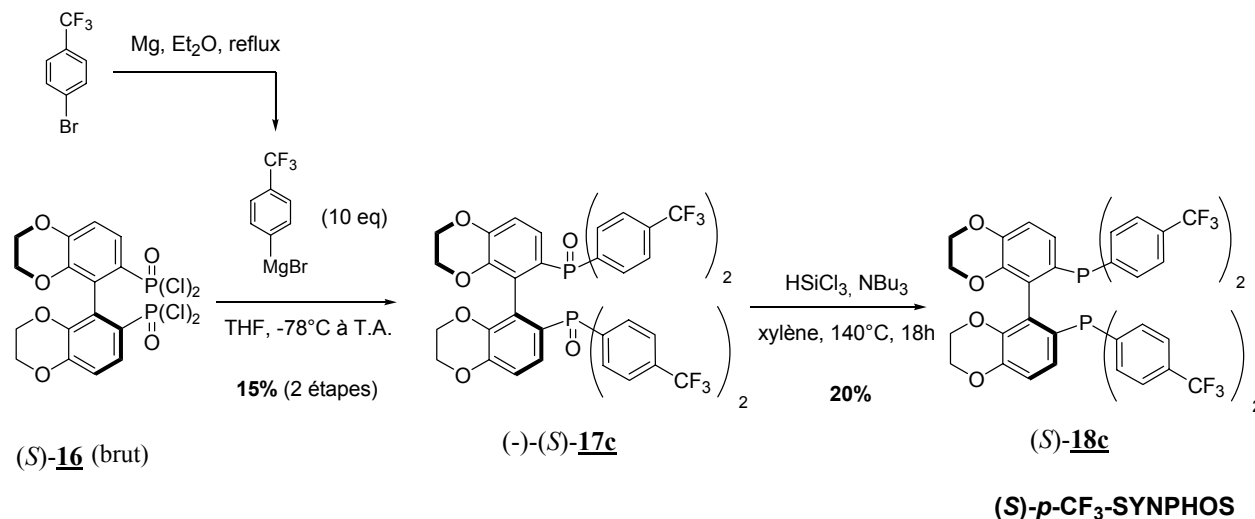


Schéma 133

4. Synthèse du (*S*)-*p*-CF₃-SYNPHOS

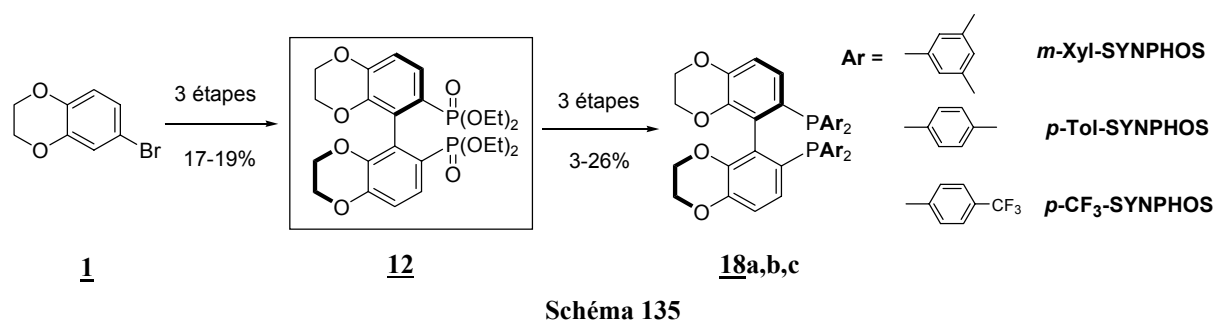
Afin d'obtenir un analogue du *p*-Tol-SYNPHOS possédant des propriétés électroniques littéralement opposées, nous avons synthétisé la diphosphine (*S*)-*p*-CF₃-SYNPHOS, comportant des groupements 4-trifluorométhyl-phényle électro-attracteurs sur les atomes de phosphore. Ainsi, tout en conservant les propriétés stériques du *p*-Tol-SYNPHOS, nous obtenons par l'introduction des atomes de fluor, un ligand beaucoup moins riche en électrons.

Comme indiqué sur le Schéma 134, l'étape d'arylation a été conduite dans ce cas avec dix équivalent de bromure de 4-trifluorométhyl-phénylmagnésium à basse température (-78°C) pour donner le bis(oxyde de phosphine) **17c** après plusieurs purifications successives par chromatographie. Le rendement de cette étape d'arylation est plus modeste que pour les deux exemples précédents (15% sur les deux étapes de chloration et d'arylation). Cependant, l'utilisation d'un dérivé lithié n'a pas permis d'améliorer le rendement obtenu. Enfin, l'étape de réduction a été conduite dans des conditions classiques et a permis d'obtenir la diphosphine (*S*)-*p*-CF₃-SYNPHOS **18c** avec un rendement non optimisé de 20%.



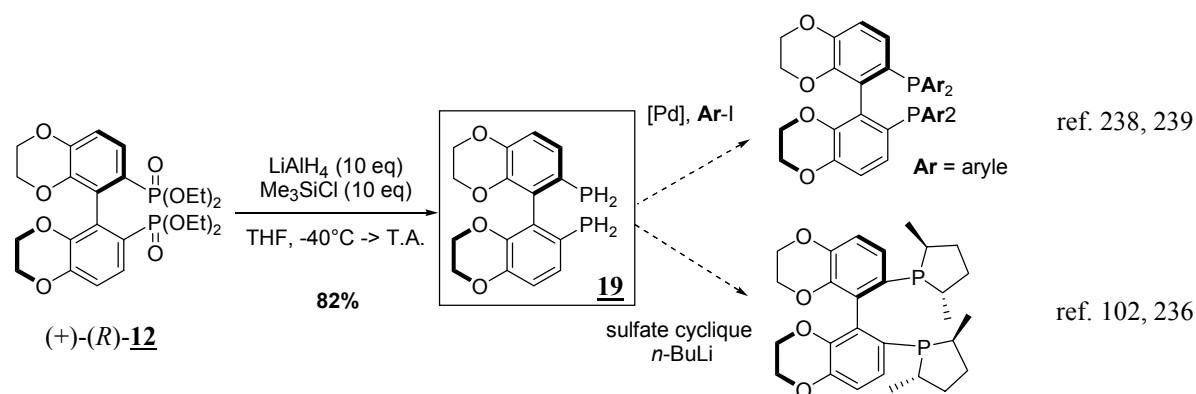
D. Conclusion et perspectives

Ainsi, nous avons pu réaliser au cours de ce travail la synthèse de trois nouvelles diphosphines chirales par atropoisomérisation, analogues du SYNPHOS. Ces trois ligands comportent un squelette biaryle identique de type bi(benzodioxane) et diffèrent les uns des autres par la nature des groupements aryles présents sur les atomes de phosphore. Leur synthèse fait intervenir un intermédiaire commun de type bis(phosphonate de diéthyle) **12** énantiopur. Les rendements obtenus pour la synthèse de ces trois diphosphines selon cette stratégie sont rappelés sur le Schéma 135.



Une première perspective de ce travail serait l'optimisation de la séquence réactionnelle **12** → **18**, réalisée ici avec des rendements modestes (3-26%, 3 étapes). En particulier, on pourrait envisager le passage par un intermédiaire bisphosphanyle **19** qui pourrait ensuite être converti en analogues comportant des groupements phospholanes ou phosphétanes, comme cela a été réalisé par la société Hoffmann-La Roche en série MeO-BIPHEP (Schéma 105)¹⁰² et tout récemment en série SEGPHOS par l'équipe de Saito.²³⁶

Cette stratégie semble encourageante, puisque nous avons pu obtenir le composé (*R*)-**19** énantipur par réduction du bis(phosphonate de diéthyle) (+)-(*R*)-**12** avec un bon rendement de 82% (Schéma 136), selon une méthode décrite par Kyba.²³⁷



L'intermédiaire (*R*)-**19** ainsi obtenu ouvre une voie d'accès aux phospholanes et phosphétanes cycliques dérivés du SYNPHOS, mais également aux analogues de type PAr_2 ($\text{Ar} = \text{aryle}$) par une méthode de couplage carbone-phosphore, utilisant un catalyseur de palladium et des dérivés de type iodoaryle.^{238,239}

Une autre perspective de ce travail serait d'adapter la séquence réactionnelle du Schéma 135 à la synthèse d'analogues de la diphosphine DIFLUORPHOS, comportant des groupements aryle variés sur les atomes de phosphore.

²³⁶ Shimizu, H.; Ishizaki, T.; Fujiwara, T.; Saito, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2169.

²³⁷ Kyba, E.P.; Liu, S.-T.; Harris, R.L. *Organometallics* **1983**, *2*, 1877.

²³⁸ Brauer, D.J.; Hingst, M.; Kottsieper, K.W.; Liek, C.; Nickel, T.; Tepper, M.; Stelzer, O.; Sheldrick, W.S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 14.

²³⁹ Wasserscheid, P.; Waffenschmidt, H.; Machnitski, P.; Kottsieper, K.W.; Stelzer, O. *Chem. Commun.* **2001**, 451.

III. Synthèse de nouveaux biphénoles fluorés chiraux par atropoisomérisation : valorisation du motif bi(tétrafluorobenzodioxane)

Actuellement la conception de nouveaux ligands oriente les chimistes vers des synthèses simples et efficaces, permettant d'obtenir des familles de ligands avec des propriétés structurales modulables. Dans ce contexte, les biphénoles énantiopurs ont été particulièrement utilisés comme intermédiaires de synthèse de bisphosphines, mais aussi d'autres ligands phosphorés monodentes et bidentes comme les bisphosphinites, les phosphites, les phosphonites et les phosphoramidites (Schéma 137).

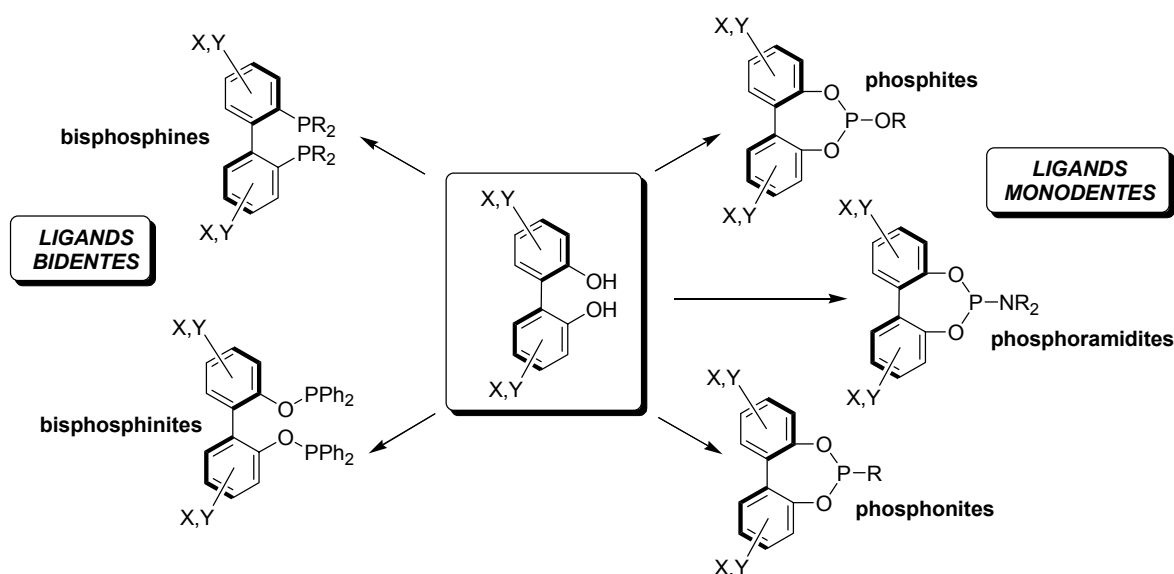


Schéma 137

Par exemple, le 5,5'-dichloro-6,6'-diméthoxy-biphényl-2,2'-diol énantiopur a été utilisé par la société Bayer comme intermédiaire clé dans la synthèse de bis(phosphines), comme le Cl-MeO-BIPHEP et ses analogues, mais aussi de toute une série de phosphites (Schéma 138).²⁴⁰

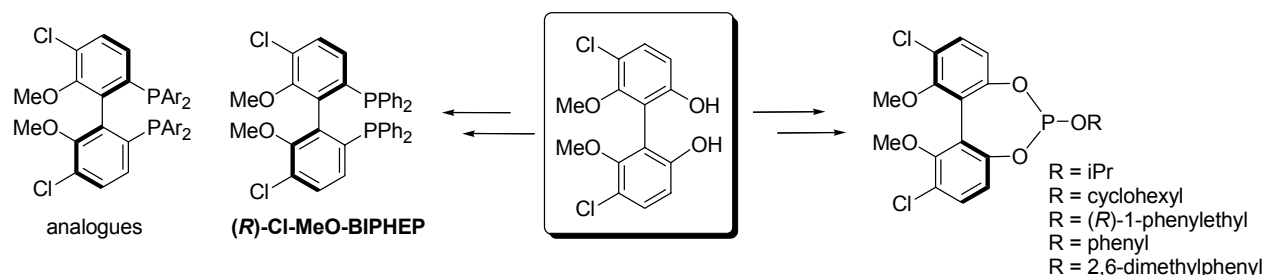


Schéma 138

²⁴⁰ a) Drießen-Holscher, B.; Kralik, J.; Ritzkopf, I.; Steffens, C.; Giffels, G.; Dreisbach, C.; Prinz, T. *US Patent* US2003181736, Bayer Chemicals Corp. (2003). b) Dreisbach, C.; Meseguer, B.; Prinz, T.; Scholz, U.; Militzer, H.-C.; Agel, F.; Drießen-Holscher, B. *US Patent* US2003119664, Bayer Corp. (2003).

Afin de valoriser le squelette bi(tétrafluorobenzodioxane), qui à ce jour, *n'a jamais été utilisé pour la synthèse de ligands phosphorés chiraux*, nous avons envisagé de synthétiser deux nouveaux biphérols énantiopurs **20** et **21** basés sur ce motif atropoisomère (Schéma 139).

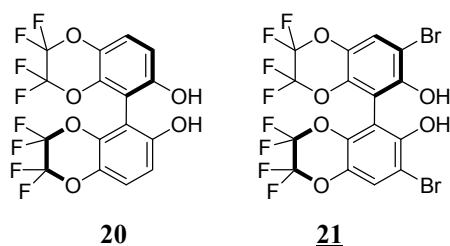


Schéma 139

La présence des atomes de brome en positions *ortho* et *ortho'* des groupements hydroxy du biphérol **21** devrait permettre l'introduction de substituants en positions 3,3' sur le biphenyle. Cette caractéristique structurale confère une rigidité supplémentaire aux groupements PPh₂ dans le cas des bisphosphines et des bisphosphinites, ce qui a permis d'obtenir des ligands bidentes très sélectifs en catalyse asymétrique. Quelques exemples déjà cités sont représentés sur le Schéma 140. En revanche l'influence de cette substitution en 3,3' a été peu étudiée dans les familles de ligands monodentes de type phosphites et phosphoramidites, ce qui peut être un axe de travail pour la valorisation du biphérol **21**.

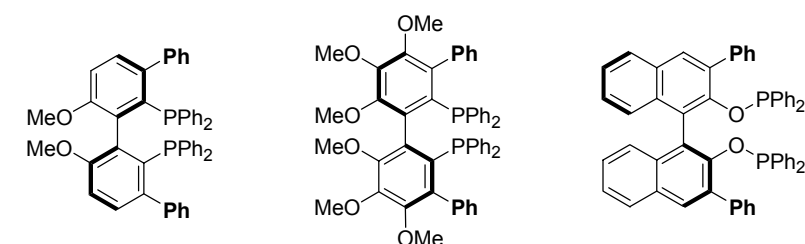
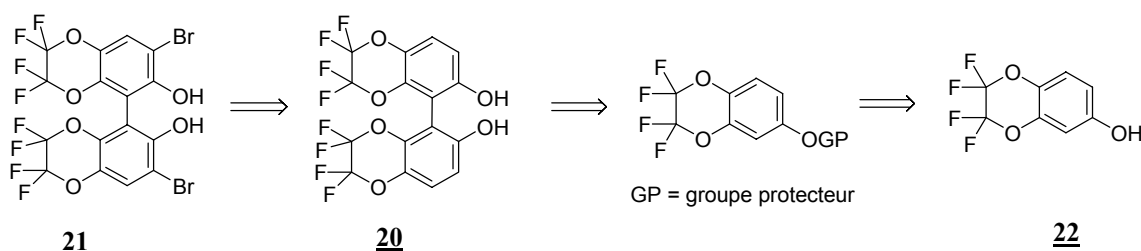


Schéma 140

A. Synthèse de biphérols énantiopurs à motif bi(tétrafluorobenzodioxane)

1. Schéma rétrosynthétique

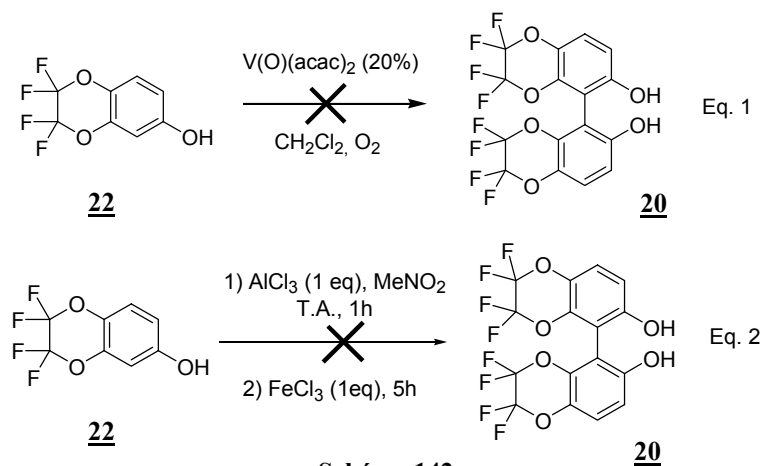
Le schéma rétrosynthétique que nous avons envisagé pour la synthèse des biphérols **20** et **21** est représenté sur le Schéma 141. Le biphérol **21** pourrait être obtenu à partir du biphérol **20**, par une réaction de dibromation régiosélective. Le biphérol **20** pourrait, quant à lui, être synthétisé à partir du 2,2,3,3-tétrafluoro-6-hydroxybenzodioxane commercial **22** par une réaction de couplage oxydant. L'étape clé de la synthèse des biphérols **20** et **21** sous forme énantiopure serait le dédoublement du biaryle qui peut intervenir au stade de l'intermédiaire **20** ou bien au stade du dérivé dibromé **21**.



2. Synthèse du motif biphenol

a. Tentatives de couplage oxydant

Le couplage oxydant direct du 2,2,3,3-tétrafluoro-6-hydroxybenzodioxane commercial **22** a été testé en utilisant les méthodes mises au point par Uang¹⁶⁶ et Sartori.¹⁶⁷ La première méthode utilise un catalyseur de vanadium, le $V(O)(acac)_2$, pour effectuer le couplage oxydant de dérivés phénoliques dans le dichlorométhane en présence d'oxygène. Ces conditions rappelées sur le Schéma 142 (Eq. 1) n'ont pas permis d'obtenir le biphenol **20** attendu. Seul le phénol de départ **22** est récupéré. La deuxième méthode prévoit le passage par un dérivé phénolate d'aluminium préparé par ajout d'un équivalent de trichlorure d'aluminium dans le nitrométhane. L'homocouplage oxydant est ensuite réalisé en présence d'un équivalent de trichlorure de fer. Ces conditions, appliquées au phénol **22** n'ont pas conduit au produit de couplage attendu (Schéma 142, Eq. 2).



b. Passage par une voie ortho-lithiation / couplage

Compte tenu de ces difficultés d'obtention du motif bi(tétrafluorobenzodioxane) par des voies de couplage directes de phénols, nous avons envisagé une autre stratégie de couplage passant par un intermédiaire phénol protégé par un groupement méthoxyméthyl (MOM) ou tétrahydropyrane (THP). Ce sont d'excellents groupes *ortho*-directeurs, qui pourraient nous permettre de lithier facilement la position 5 du 2,2,3,3-tétrafluoro-6-hydroxybenzodioxane protégé (Schéma 143).

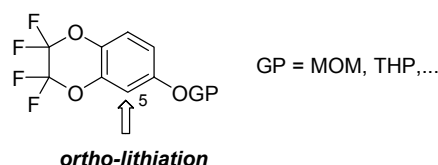


Schéma 143

En effet, une séquence de protection/lithiation a été décrite avec de très bons rendements sur le 6-hydroxy-benzodioxane par l'équipe de Guillaumet.²⁴¹ Le protection de l'alcool par un groupement tétrahydropyrane permet de déprotoner le cycle aromatique en position 5 de façon sélective. Le lithien obtenu a ensuite été condensé sur divers électrophiles avec de bons rendements (72 à 95%, Schéma 144).

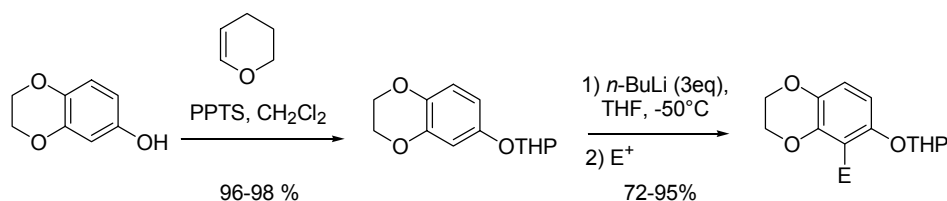


Schéma 144

La protection du 2,2,3,3-tétrafluoro-6-hydroxybenzodioxane **22** par un groupement THP a été réalisée selon le protocole précédent par action de 1.5 équivalents de dihydropyrane dans le dichlorométhane en présence de 0.1 équivalents de pyridinium *p*-toluène sulfonate (PPTS). Après trois heures de réaction, traitement basique, extraction et filtration sur silice, le phénol THP-protégé **23** a été obtenu avec un rendement isolé de 90% à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes (Schéma 145).

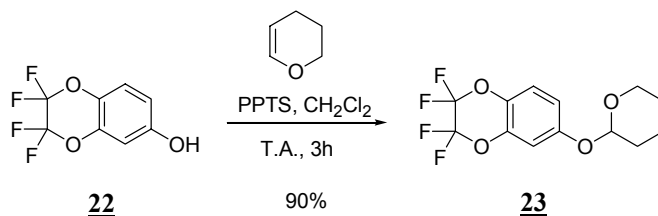


Schéma 145

A ce stade, nous avons testé les conditions d'*ortho*-lithiation mises au point par Guillaumet sur notre substrat **23** (*n*-butyllithium (3eq) à -50°C pendant 2h dans le tétrahydrofurane). Après formation du lithien dans ces conditions et traitement par un excès d'eau deutérée, le 5-deutério-2,2,3,3-tétrafluoro-6-tétrahydropyranyloxy-benzodioxane **24** est obtenu avec un rendement brut de plus de 90% (mesuré en RMN ¹H). Une diminution du nombre d'équivalent de *n*-butyllithium (de 3 à 1.5 équivalents) n'affecte pas le rendement de la lithiation (91% de produit deutéré identifié en RMN ¹H) (Schéma 146).

²⁴¹ a) Besson, T.; Hretani, M.; Coudert, G.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1421. b) Besson, T.; Ruiz, N.; Coudert, G.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3197.

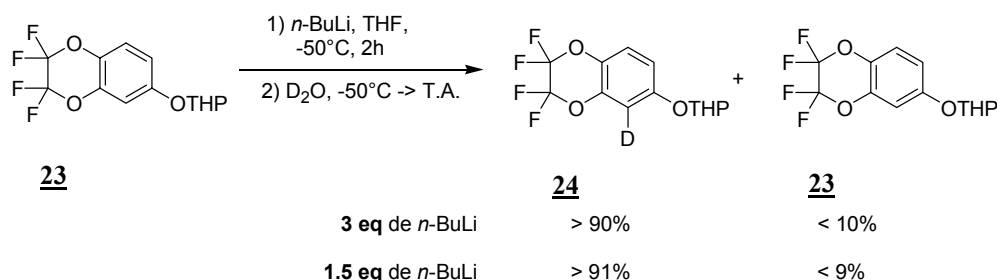


Schéma 146

Cette expérience de deutération nous a permis d'établir que, dans ces conditions (*n*-BuLi (1.5 eq), THF, -50°C, 2h), la réaction d'*ortho*-lithiation du composé **23** était efficace (conversion > 90%) et régiosélective en position 5.

L'étape suivante est donc la mise au point de l'étape d'homocouplage. Nous avons choisi d'utiliser dans un premier temps le chlorure de fer(III) comme agent de couplage du dérivé lithié obtenu dans les conditions précédentes. Le produit d'homocouplage **25** a été isolé après chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 57% à l'échelle de plusieurs grammes. La déprotection du groupement THP a ensuite été effectuée dans des conditions classiques par ajout d'une solution d'acide chlorhydrique dans un mélange de solvants méthanol / dioxane (1/1) avec un rendement quantitatif (Schéma 147).

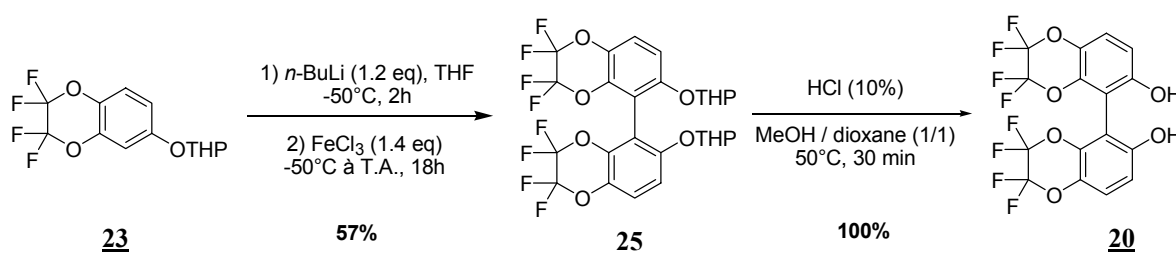


Schéma 147

Le biphenol **20** a donc été obtenu en trois étapes (protection, couplage, déprotection) à partir du 2,2,3,3-tétrafluoro-6-hydroxybenzodioxane **22** avec un rendement global de 51%.

L'introduction de substituants en positions *ortho* des groupements hydroxyles du biphenol **20** est également un des objectifs de cette synthèse. Dans ce but, nous avons réalisé la dibromation régiosélective en positions 3 et 3' du squelette biphenyle du composé **20** en présence de dibrome dans un mélange acide acétique / eau. La présence des groupements hydroxyles *ortho*-directeurs permet d'obtenir sélectivement le biphenol dibromé **21** avec un rendement de 83% (Schéma 148).

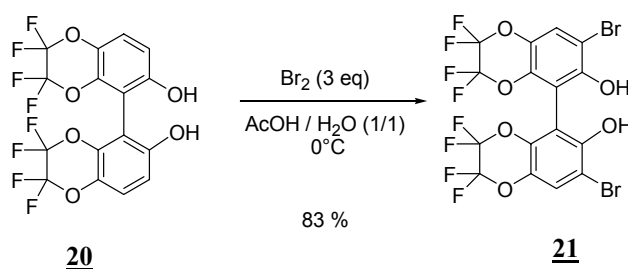


Schéma 148

3. Tentatives de dédoublement du biphenol **20**

a. Formation de borates cycliques dérivés de la (L)-proline

Pour effectuer le dédoublement du biphenol **20** nous avons choisi de tester dans un premier temps la méthode décrite par l'équipe de Keay⁵³ (Schéma 84) et qui utilise la formation de borates cycliques diastéréomères à partir d'un biphenol, de borane et d'un acide aminé chiral. Cette méthode, facile à mettre en œuvre, possède l'avantage d'utiliser un réactif bon marché, la (L)-proline, comme source de chiralité.

Une solution du complexe borane.triméthylsulfure est ajoutée à une solution de biphenol **20** dans le diéthyléther à 0°C, puis le borane intermédiaire **27** formé *in situ* réagit avec un équivalent de (L)-proline dans le tétrahydrofur pour former le borate cyclique **26** sous la forme de deux diastéréomères (Schéma 149).

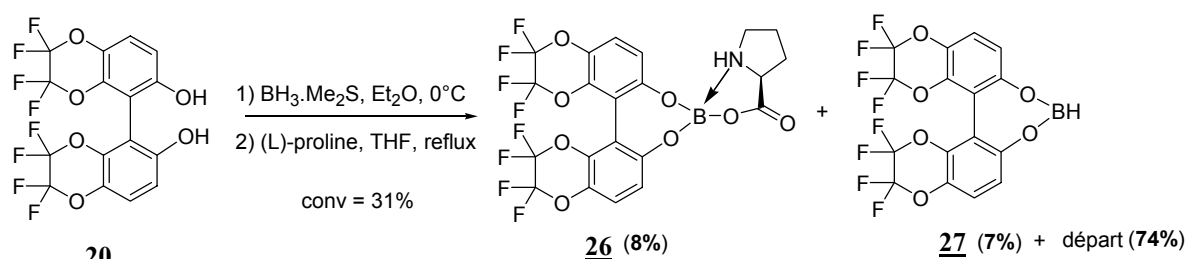


Schéma 149

La meilleure conversion que nous ayons obtenue pour cette réaction est de 31 %. Après séparation des produits obtenus par chromatographie, seulement 8% du borate cyclique attendu **26** ont pu être isolés. Le biphenol de départ **20** est récupéré à 74 % et 7% du borane intermédiaire **27** ont également pu être isolés. Ces rendements sont trop faibles pour que nous puissions envisager le dédoublement du biphenol **20** par cette méthode.

b. Formation d'un complexe d'inclusion avec le chlorure de N-benzylcinchonidinium

Nous nous sommes donc réorientés vers la méthode de dédoublement utilisant la formation de complexes d'inclusion entre un biphenol et un amino-alcool chiral dérivé de la quinine, de la cinchonine, ou de la cinchonidine (Schéma 150).

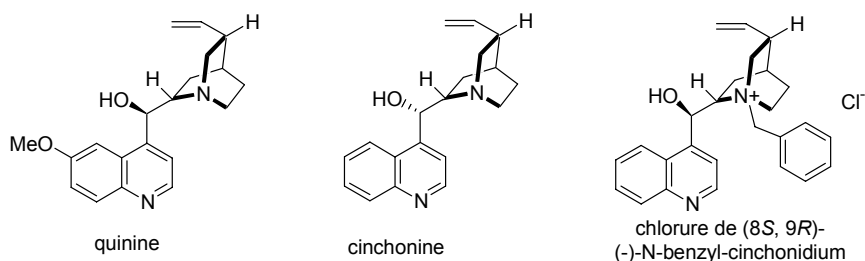
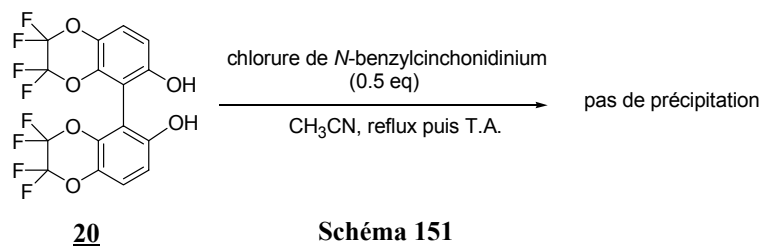


Schéma 150

Ce type de dédoublement est bien décrit en série binaphtol.^{192,200} Il a également été utilisé très récemment en série biphenol pour le dédoublement du 5,5'-dichloro-6,6'-diméthoxy-biphényl-2,2'-diol, intermédiaire clé dans la synthèse de la diphosphine atropoisomère Cl-MeO-BIPHEP et de ligands du type phosphites.^{240,168}

Nous avons donc testé cette méthode pour le dédoublement du biphenol **20**. Le biphenol **20** et 0.5 équivalents de chlorure de *N*-benzylcinchonidinium sont agités au reflux de l'acétonitrile pendant 4h comme indiqué sur le Schéma 151.

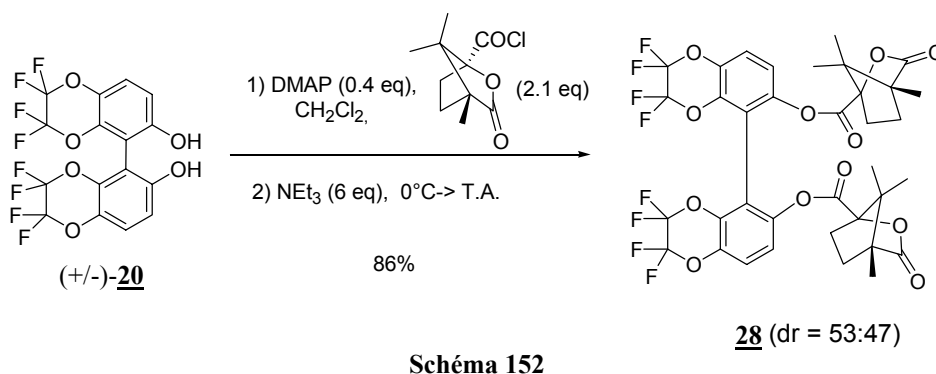


Aucune précipitation n'a été observée dans l'acétonitrile même après plusieurs jours à température ambiante. Après distillation de l'acétonitrile, des essais de recrystallisation du complexe obtenu ont été effectués dans le dichlorométhane et le diéthyléther, mais n'ont pas permis de séparer les deux diastéréomères du complexe **20** / chlorure de *N*-benzylcinchonidinium.

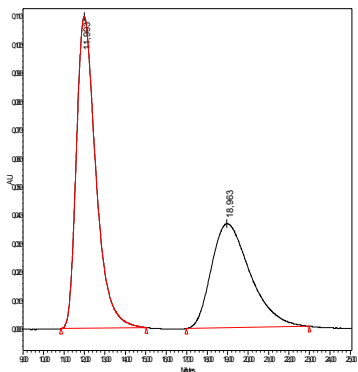
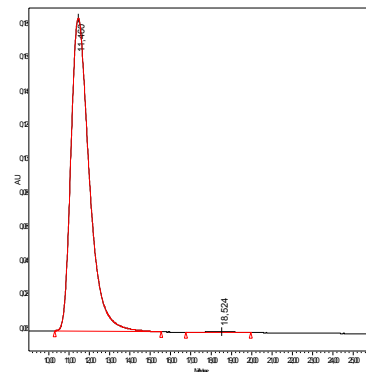
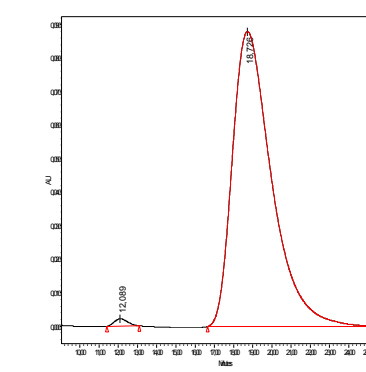
c. Formation de diesters dérivés de l'acide (-)-camphanique

A ce stade, nous nous sommes alors tournés vers des méthodes de dédoublements de biphenols qui utilisent la formation de diesters diastéréomères à l'aide de chlorure d'acyles chiraux. Parmi toutes les stratégies décrites, ce sont celles qui ont été le plus souvent appliquées en série biphenylique.

Ainsi, la réaction de diestérification de **20** en présence de chlorure d'acyle (-)-camphanique, de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylamino-pyridine (DMAP) a permis d'obtenir les diesters diastéréomères **28a** et **28b** avec un rendement isolé de 86% et un ratio diastéréomérique de 53:47, mesuré par RMN et HPLC (Schéma 152).



Nous n'avons pas pu séparer totalement les deux diastéréomères **28a** et **28b** par chromatographie classique sur colonne de silice (rapports frontaux identiques). Cependant, il nous a été possible d'obtenir des échantillons (~100 mg) diastéréomériquement purs des composés **28a** et **28b** par HPLC préparative sur colonne de silice préconditionnée.

Mélange avant purification	après HPLC préparative (éluant dichlorométhane / éther : 100/0 -> 98/2) Rdt 41%	après HPLC préparative (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle : 7/3) Rdt 54%
<i>ed</i> = 20%*  28a 28b	28a (<i>ed</i> = 99.3%)*  28a 28b	28b (<i>ed</i> = 98 %)*  28a 28b

* : Dosages effectués par HPLC chirale (colonne Chiralpak AS-H)

Tableau 4

Selon le système d'éluant utilisé, l'un ou l'autre des deux diastéréomères **28a** et **28b** a pu être isolé avec des excès diastéréomériques supérieurs à 98% (voir chromatogrammes HPLC du Tableau 4). Les rendements obtenus varient de 41 à 54 % selon les essais. Les fractions de mélange **28a** et **28b** récupérées après passage en HPLC préparative peuvent être récupérées et réengagées dans cette étape de purification. Cependant, cette séparation n'a pas pu être réalisée efficacement à grande échelle et nous avons donc testé cette stratégie de dédoublement au niveau du biphénol dibromé **21**.

4. Dédoublement du biphénol **21**

Une stratégie identique a été choisie pour le dédoublement du biphénol dibromé **21**. Comme l'indique le Schéma 153, un mélange équimolaire des deux camphanates **29a** et **29b** a été obtenu à partir du composé (+/-)-**21** selon le même protocole que celui décrit précédemment avec un rendement de 87 % (*ed* = 0%).

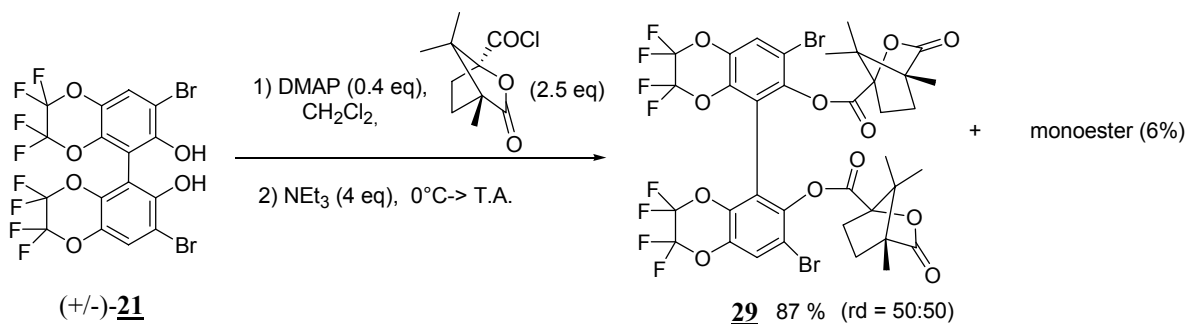


Schéma 153

Les deux diastéréomères (+)-**29a** et (-)-**29b** ont pu être séparés par plusieurs chromatographies sur gel de silice avec des rendements de 70 % et 74 % respectivement. La pureté diastéréomérique des composés obtenus a été contrôlée en RMN ^1H au niveau des protons aromatiques et des protons méthyliques du groupement camphanate (Tableau 5).

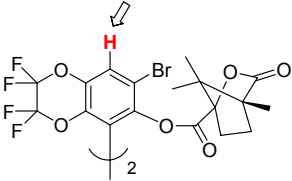
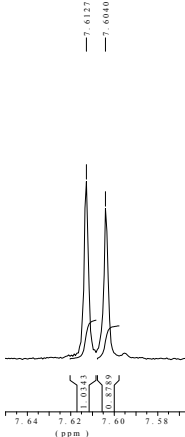
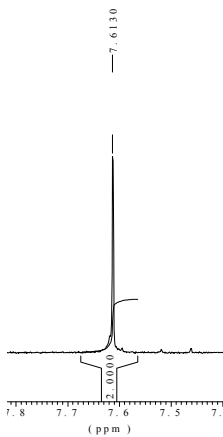
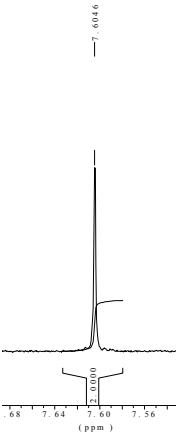
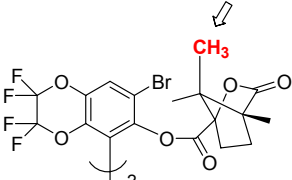
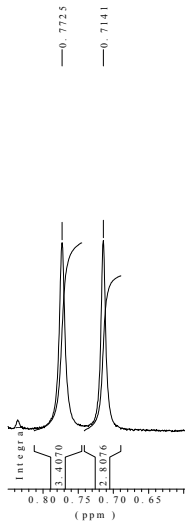
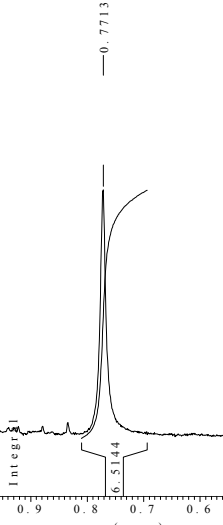
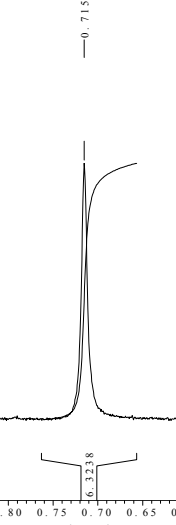
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	$ed = 0\%$	(+)- 29a $ed > 99\%$	(-)- 29b $ed > 99\%$
		 δ 7.61 ppm	 δ 7.60 ppm
		 δ 0.77 ppm	 δ 0.71 ppm

Tableau 5

Les composés (+)-**29a** et (-)-**29b** ($ed > 99\%$) ont ensuite été saponifiés en présence de potasse dans un mélange méthanol/dioxane à température ambiante. Cette étape a permis d'obtenir les deux énantiomères (+)-**21** et (-)-**21** avec des excès énantiomériques $> 99\%$ ($\alpha_D +54.8$ et -54.0 respectivement, CHCl_3). De plus, l'acide camphanique utilisé comme copule chirale a pu être récupéré avec un rendement de 85% (Schéma 154).

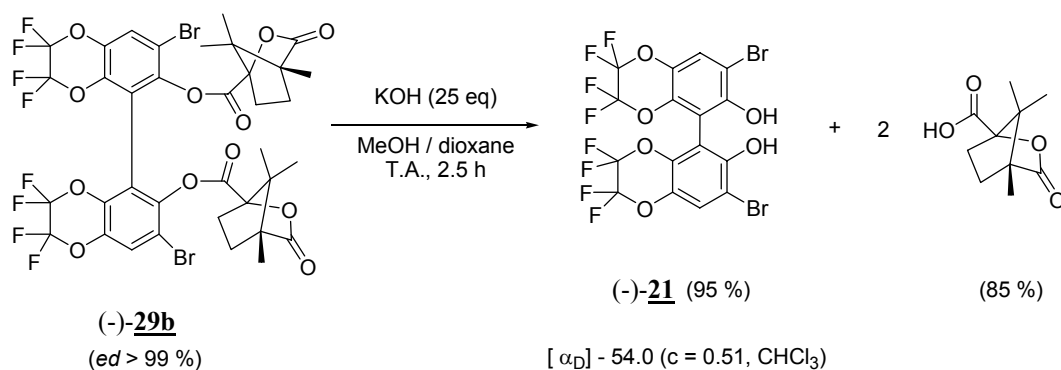


Schéma 154

Nous avons donc mis au point une méthode efficace de synthèse des deux énantiomères du biphenol dibromé (+)- et (-)-**21** à partir du phénol **22** avec des excès énantiomériques supérieurs à 99% et un rendement global de 25-26% sur 6 étapes. Cette synthèse utilise une méthode de dédoublement basée sur la formation de camphanates diastéréomères **29** séparables par chromatographie (Schéma 155).

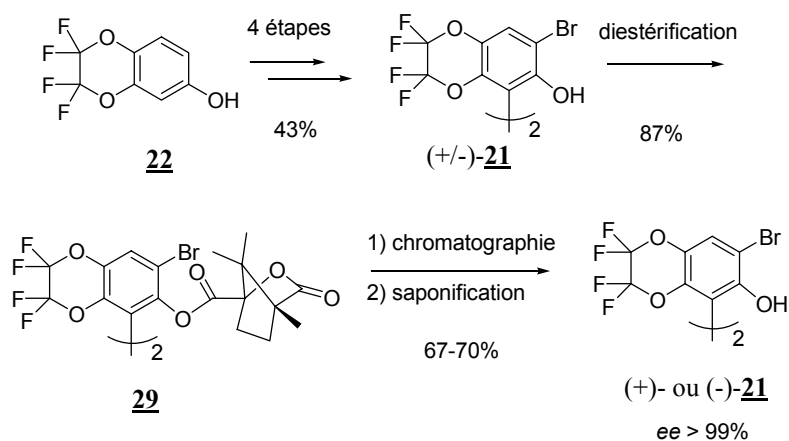


Schéma 155

Ces biphenols chiraux ont ensuite été utilisés pour la synthèse de nouveaux ligands phosphorés monodentes du type phosphoramidite.

B. Application à la synthèse de nouveaux phosphoramidites chiraux

1. Rappels bibliographiques

a. Les monophosphines chirales en catalyse

La première utilisation de monophosphines en catalyse asymétrique date de 1968. A cette date, Horner²⁴² et Knowles²⁴³ décrivent les premières versions énantiosélectives du catalyseur de Wilkinson $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ en remplaçant la triphénylphosphine par des monophosphines portant la chiralité sur l'atome de phosphore, comme la mppp (méthylpropylphénylphosphine). L'utilisation de ces catalyseurs en hydrogénation asymétrique d'alcènes prochiraux permet d'obtenir des excès énantiomériques pouvant atteindre 15%.²⁴³ Par la suite les groupes de Morrison²⁴⁴ et Knowles²⁴⁵ ont développé d'autres monophosphines chirales représentées sur le Schéma 156. En particulier, les phosphines PAMP et CAMP, comportant un substituant *o*-anisyle, ont permis à l'équipe de Knowles d'atteindre des énantiosélectivités remarquables (jusqu'à 88%) lors des tests préliminaires de synthèse de la L-DOPA par hydrogénation asymétrique.

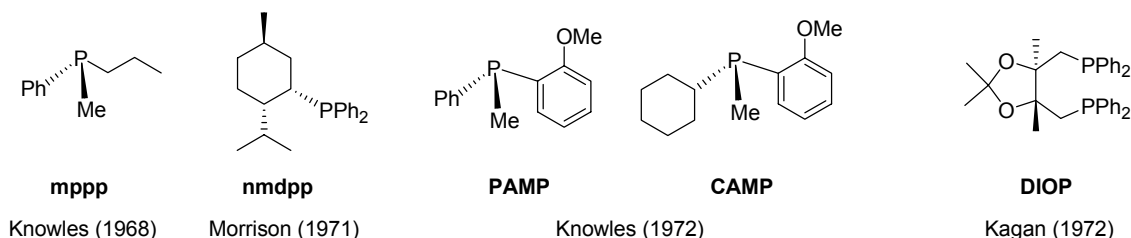


Schéma 156

En 1971, Kagan démontre qu'une diphosphine de symétrie C_2 et ne possédant pas d'atome de phosphore chiral, la DIOP (Schéma 156), peut se révéler particulièrement efficace en hydrogénation asymétrique d' α -acétamidoacrylates (*ee* jusqu'à 80%).¹⁵ Ces travaux préliminaires sur l'utilisation de ligands phosphorés bidentes en hydrogénation asymétrique ont marqué un véritable tournant dans le domaine. Ils ont conduit au développement d'un grand nombre de diphosphines, dont le BINAP est l'exemple le plus représentatif.

Il est communément admis que les diphosphines permettent d'obtenir des complexes organométalliques possédant une plus grande rigidité conformationnelle que ceux obtenus avec des monophosphines, pour lesquelles le degré de libre rotation autour de la liaison métal-phosphore est plus important.^{246,247} La grande stabilité de ces complexes, due à la chélation du métal, est également un atout majeur. Ainsi, pendant de nombreuses années, les diphosphines ont été considérées comme des auxiliaires chiraux incontournables en catalyse asymétrique.

²⁴² Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.

²⁴³ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445.

²⁴⁴ Morrison, J. D.; Burnett, R. E.; Aguiar, A. M.; Morrow, C. J.; Philipps, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1301.

²⁴⁵ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10.

²⁴⁶ Zhang, X. *Enantiomer* **1999**, 4, 451.

²⁴⁷ Brown, J. M.; Chaloner, P. A. dans *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*; Pignolet, L. Ed.; Plenum: New York, **1983**, p137.

Ce n'est que très récemment, près de trente ans après les travaux de Kagan sur la DIOP, que trois groupes ont décrit indépendamment l'utilisation de ligands phosphorés monodentes chiraux dans l'hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales catalysée par le rhodium. Les excès énantiomériques obtenus avec ces ligands de type phosphonite,²⁴⁸ phosphite²⁴⁹ ou phosphoramidite²⁵⁰ sont systématiquement compris entre 90% et 99% pour une large gamme de substrats (Schéma 157).

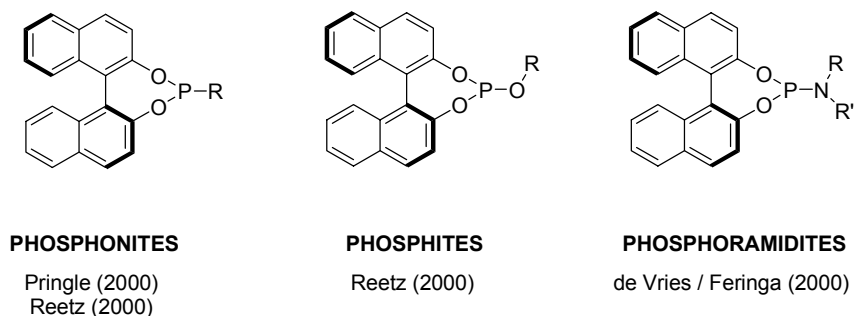


Schéma 157

Depuis cinq ans, l'intérêt des chimistes pour ces nouveaux types de ligands monophosphorés chiraux par atropoisomérisation a connu une croissance exponentielle, aussi bien au niveau académique qu'au niveau industriel.²⁵¹ Nous y voyons trois raisons principales :

- ✓ La chiralité est apportée par le squelette atropoisomère du BINOL, qui est un des auxiliaires chiraux les moins chers du marché et dont les deux énantiomères sont commerciaux.
- ✓ Les synthèses de ces ligands, à partir du BINOL énantiopur, sont particulièrement simples et courtes (deux étapes), ce qui permet d'obtenir des ligands souvent moins chers que la plupart des ligands phosphorés bidentes habituellement utilisés.
- ✓ Les propriétés stériques et électroniques peuvent être facilement modulées en modifiant la partie alkoxy des phosphites, ou amino des phosphoramidites, ouvrant ainsi une voie d'accès facile à de véritables bibliothèques de ligands chiraux.

Parmi ces trois familles de ligands phosphorés monodentes, les ligands phosphoramidites chiraux par atropoisomérisation sont ceux qui possèdent actuellement le champ d'application le plus large en catalyse asymétrique.

b. Les ligands phosphoramidites en catalyse asymétrique

La toute première synthèse d'une monophosphine atropoisomère de type phosphoramidite, a été réalisée en 1994 par Feringa et de Vries. Il s'agit du ligand (*S*)-MonoPhos, obtenu à partir du (*S*)-BINOL et de l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) au reflux du benzène.²⁵² Par la suite, en collaboration avec la société pharmaceutique DSM,

²⁴⁸a) Claver, C.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A.G.; Pringle, P.G. *Chem. Commun.* **2000**, 961. b) Reetz, M.T.; Sell, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6333.

²⁴⁹a) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3889. b) Reetz, M.T.; Mehler, G.; Meiswinkel, A. PCT Int. Appl. WO0194278, Studiengesellschaft Kohle MBH (**2001**).

²⁵⁰ 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.

²⁵¹ Revue : Jerphagnon, T.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2101.

²⁵² Hulst, R.; de Vries, N. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 699.

l'équipe de Feringa a développé toute une famille de ligands analogues du MonoPhos, dont la structure générale est représentée sur le Schéma 158. Ces ligands sont facilement accessibles en deux étapes à partir des binaphtols correspondants et la modularité des groupements R et R' donne accès à un grand nombre de structures.²⁵³

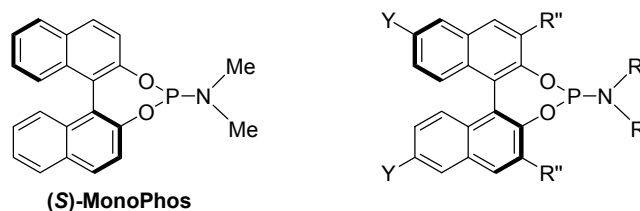


Schéma 158

Ainsi de nombreuses amines primaires et secondaires ont été utilisées pour la synthèse de véritables bibliothèques d'analogues du MonoPHOS.²⁵⁴ Les amines secondaires comme les dialkylamines cycliques ou acycliques permettent d'obtenir les ligands les plus sélectifs. Quelques exemples représentatifs des amines les plus fréquemment utilisées sont représentés sur le Schéma 159.

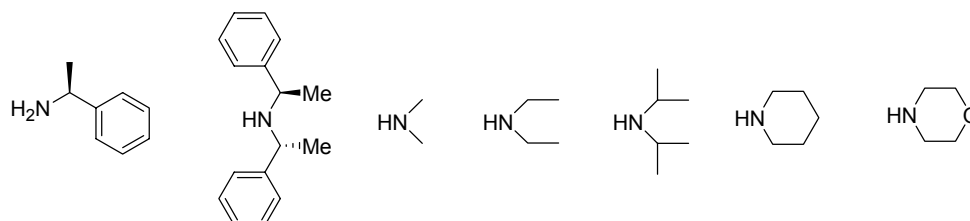


Schéma 159

Nous ne détaillerons pas ici toutes les structures publiées, ni toutes les utilisations qui en ont été faites de ces ligands en catalyse asymétrique. Une présentation plus complète du champ d'application des ligands phosphoramidites chiraux par atropoisomérisation est présentée dans l'annexe 1 en fin de manuscrit. Cependant, il est possible de dégager les principales tendances qui prédominent actuellement dans la conception de nouveaux ligands de cette famille :

✓ Le champ d'application de ces ligands est relativement large. D'excellents excès énantiomériques ont été obtenus aussi bien en hydrogénation²⁵⁵ (complexes de Rh) qu'en addition conjuguée (complexes de Cu²⁵⁶ et de Rh²⁵⁷). Ces ligands sont également compatibles

²⁵³ Van Den Berg, M.; Minnaard, A.J.; Feringa, B.; de Vries, J.G. *PCT Int. Appl.* WO0204466, DSM (2002).

²⁵⁴ a) Lefort, L.; Boogers, J.A.F.; de Vries, A.H.M.; de Vries, J.G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1733. b) Bernsmann, H.; van den Berg, M.; Hoen, R.; Minnaard, A.J.; Mehler, G.; Reetz, M.T.; De Vries, J.G.; Feringa, B.L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 943.

²⁵⁵ Revue : 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.

²⁵⁶ Revues : a) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033. b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. c) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346. d) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.

²⁵⁷ 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.

avec d'autres métaux de transition (Ir, Pd, Ni...) et ont trouvé récemment des applications en hydrosilylation et hydrovinylation d'oléfines, mais également en alkylation et amination allylique (voir annexe 1). Cette flexibilité est en partie due à la grande modularité structurale de ces ligands qui peuvent être modifiés quasiment à volonté au niveau de la partie aminée (Schéma 159).

✓ Les modifications de la partie biphenol sont plus limitées. Le squelette binaphtyle du BINOL a été très majoritairement utilisé. Les phosphoramidites à squelette biphenylique (Schéma 160), comme le H₈-MonoPhos,²⁵⁸ ont surtout trouvé des applications en hydrogénation asymétrique (Rh) et en addition conjuguée catalysée par des complexes de Rh (ligands L₁, L₂) ou de Cu (ligand L₃). De plus, mise à part une exception (L₁), nous n'avons identifié à ce jour dans la littérature aucun ligand phosphoramidite comportant un squelette biphenylique 6,6'-dioxigéné.

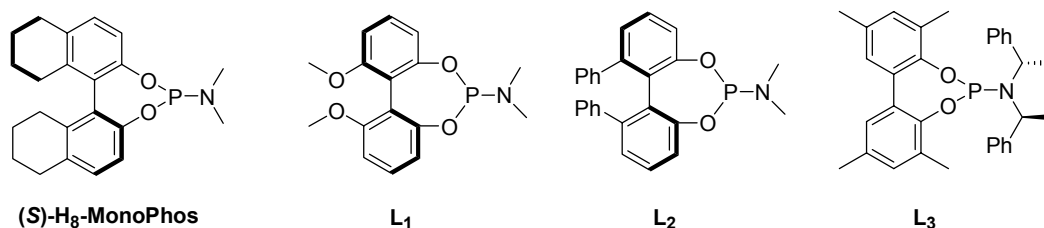


Schéma 160

✓ L'influence de l'introduction de substituants en positions 3,3' (Br, Me et Ph notamment) sur le biphenyle a été évaluée par plusieurs groupes et dans diverses réactions.²⁵⁹ En hydrogénation asymétrique (Rh, ligand L₄)²⁶⁰ et en addition conjuguée (Cu, ligand L₅),²⁶¹ leur présence peut permettre d'obtenir des systèmes catalytiques plus sélectifs (Schéma 161).

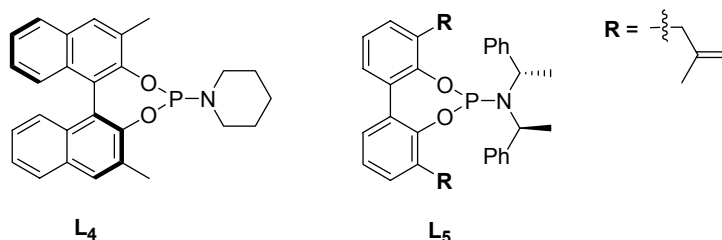


Schéma 161

²⁵⁸ a) 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. b) Zeng, Q.; Liu, H.; Mi, A.; Jiang, Y.; Li, X.; Choi, M.C.K.; Chan, A.S.C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8799. c) 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.

²⁵⁹ Hua, Z.; Vassar, V.C.; Choi, H.; Ojima, I. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5411.

²⁶⁰ Hien, R.; Boogers, J.A.F.; Bernsmann, H.; Minnaard, A.J.; Meetsma, A.; Tiemersma-Wegman, T.D.; de Vries, A.H.M.; de Vries, J.G.; Feringa, B.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4209.

²⁶¹ Alexakis, A.; Polet, D.; Rosset, S.; March, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5660.

Dans ce contexte, la synthèse des phosphoramidites chiraux par atropoisomérisation **30** et **31**, représentés sur le Schéma 162, présente donc un intérêt notable, puisqu'il s'agit de ligands comportant une partie biphenylique oxygénée de type bi(tétrafluorobenzodioxane) originale. Les substituants brome et phényle que nous nous proposons d'introduire en positions ortho et ortho' du groupement phosphoré permettront de modifier l'encombrement stérique dans la sphère de coordination du métal lors de l'utilisation de ces ligands en catalyse asymétrique.

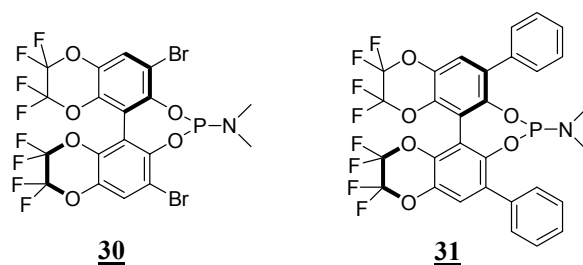


Schéma 162

2. Synthèse du phosphoramidite dibromé **30**

Plusieurs approches ont été développées dans la littérature pour la synthèse de ligands phosphoramidites chiraux. Ces différentes stratégies sont présentées sur le Schéma 163. Elles nécessitent une ou deux étapes à partir des biphéniols énantiopurs.

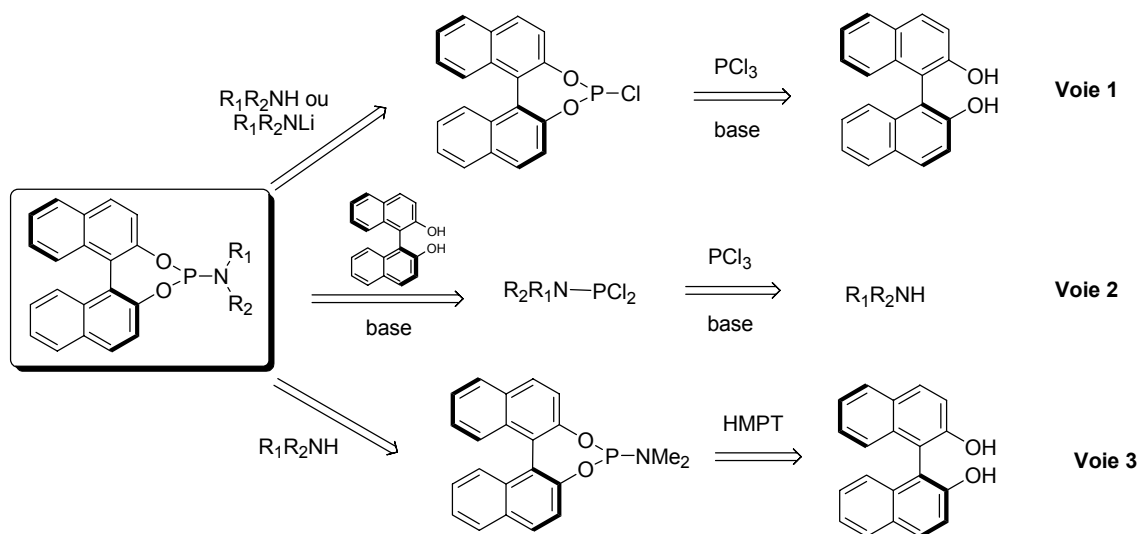


Schéma 163

La stratégie la plus couramment employée utilise une réaction entre un biphenol et PCl_3 en présence d'une base (triéthylamine), suivie d'une réaction avec une amine secondaire ou son équivalent lithié (Voie 1, Schéma 163).²⁶² Une procédure inversée avec préparation préalable d'une (dialkylamino)dichlorophosphine a été développée pour les phosphoramidites chirales particulièrement encombrées (Voie 2).²⁶³ Enfin, une stratégie alternative utilise la phosphorylation des diols par des phosphotriamides. Elle a été utilisée, par exemple, dans la

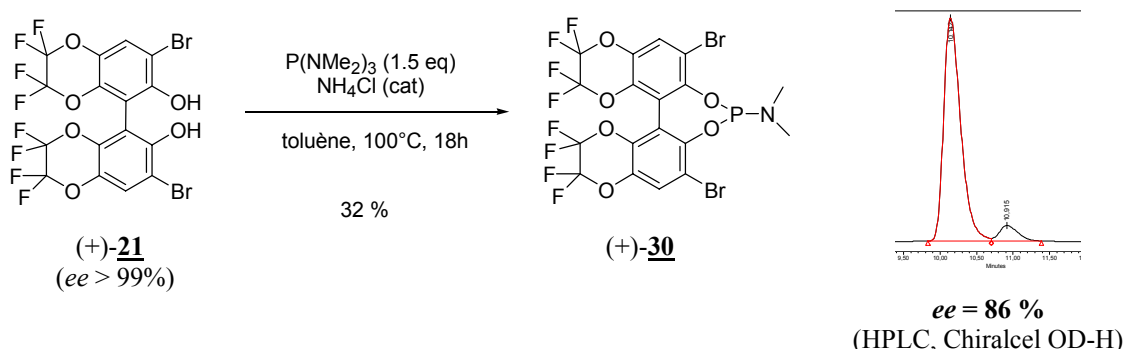
²⁶² De Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2374.

²⁶³ Choi, Y.H.; Choi, J.Y.; Yang, H.Y.; Kim, Y.H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 801.

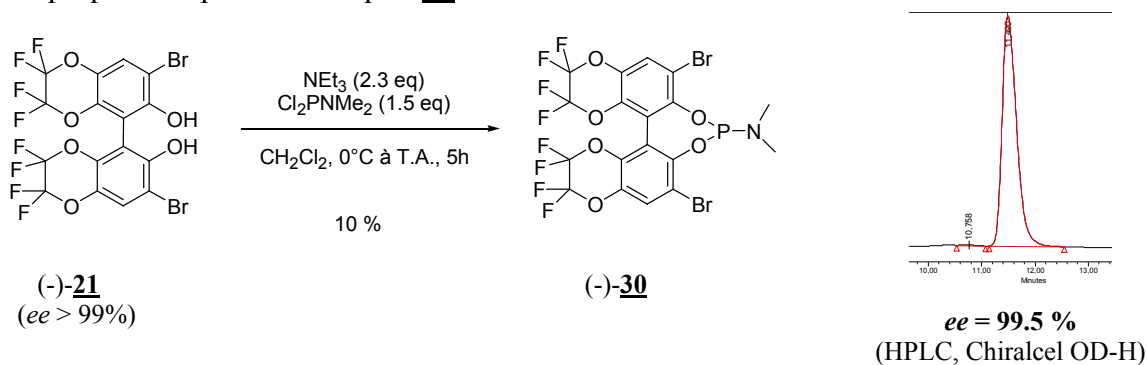
synthèse du ligand MonoPhos. Lorsqu'on fait réagir du HMPT (hexaméthylphosphotriamide) avec le BINOL dans le toluène, le MonoPhos est obtenu par cristallisation avec un rendement de 90%.²⁵² La partie diméthylamine du MonoPhos peut ensuite être échangée par diverses amines secondaires (Voie 3).²⁶⁴

Sur la base de cette synthèse du MonoPHOS (Voie 3), le biphenol énantiopur (+)-**21** (*ee* > 99%) est engagé dans une réaction de phosphorylation avec le HMPT. Le ligand phosphoramidite (+)-**30** est obtenu avec un rendement modeste de 32 %, après 18h d'agitation dans le toluène à 100°C, en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'ammonium.

L'analyse par HPLC chirale du composé obtenu montre que le phosphoramidite (+)-**30** est obtenu avec un excès énantiomérique de seulement 86% (Schéma 164). Ces conditions de réaction (toluène, 100°C) entraînent donc la racémisation partielle du biphenol de départ, ce qui avait déjà été observé au laboratoire sur d'autres biphenols dans ces conditions.²⁶⁵



Une méthode plus douce a donc été utilisée pour obtenir le phosphoramidite **30** et éviter la racémisation du produit de départ. Le biphenol dibromé (-)-**21** énantiopur (*ee* > 99%) réagit avec la (*N,N*-diméthylamino)dichlorophosphine commerciale en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à 0°C. Le phosphoramidite (-)-**30** correspondant est obtenu sous la forme d'un unique énantiomère (Schéma 165). La purification de ce composé est réalisée par filtration rapide sur alumine neutre sous atmosphère d'argon, afin d'éviter l'hydrolyse des liaisons P-O. Après 5h de réaction, un faible rendement de 10% a été obtenu pour ce composé. Cette expérience nous a cependant permis de prouver que les conditions expérimentales utilisées (NEt_3 , Cl_2PNMe_2 , CH_2Cl_2 , 0°C à T.A.) permettaient de conserver la pureté optique du biphenol de départ **21**.



²⁶⁴ Chow, C.P.; Berkman, C.E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7471.

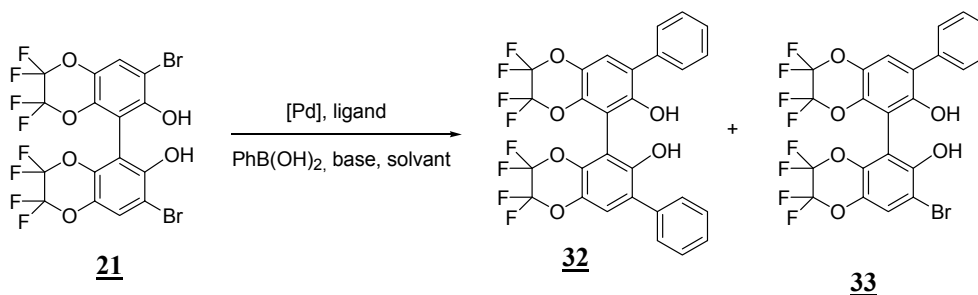
²⁶⁵ Thèse de doctorat, Jonathan MADEC, Université Paris VI, **2004**.

3. Synthèse du phosphoramidite *ortho*, *ortho*'-diarylé *o*-Ph-F₈-BIPhePHOS

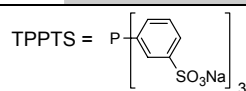
Nous avons ensuite cherché à introduire des substituants en position *ortho* et *ortho*' du groupement phosphoré. En particulier, des groupements aryles peuvent être introduits sur le biphenol dibromé **21** par une réaction de Suzuki.

a. Introduction des groupements aryles

Nous avons testé différentes conditions de couplage de Suzuki de l'acide phénylboronique sur le dérivé dibromé **21**. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 6 ci-dessous.



N°	[Pd] (mol%)	ligand (mol%)	solvant	PhB(OH) ₂	base (n eq)	T°/ temps	rendement isolé		
							32	33	21
1	Pd(OAc) ₂ (10%)	TPPTS (30%)	CH ₃ CN/H ₂ O (3/1)	2.4 eq	<i>i</i> Pr ₂ NH (5 eq)	80°C / 72h	10%	30%	30%
2	Pd(OAc) ₂ (2%)	PCy ₃ (4%)	THF	3 eq	KF (6 eq)	50°C / 48h	31%	21%	n.d.
3	Pd(OAc) ₂ (5%)	PCy ₃ (10%)	THF	5 eq	KF (6 eq)	reflux / 24h	56%	0%	n.d.
4	Pd(dba) ₂ (3%)	PCy ₃ (3.6%)	THF	5eq	KF (6 eq)	reflux / 21h	71%	0%	n.d.



n.d. : non déterminé

Tableau 6

Les conditions de l'entrée 1 correspondent à celles utilisées au laboratoire²⁶⁶ pour le couplage du 2-bromophénol avec l'acide phénylboronique en milieu organo-aqueux. Le catalyseur utilisé est le diacétate de palladium associé au ligand hydrosoluble TPPTS en présence de diisopropylamine dans un milieu organo-aqueux (acétonitrile / eau). Le composé diarylé **32** attendu est obtenu avec un rendement modeste de 10%. Il est à noter que le composé monoarylé **33** est obtenu avec un rendement significatif (30%), ce qui semble signifier que l'insertion du palladium dans la deuxième liaison C-Br soit plus difficile, probablement en raison de contraintes stériques.

²⁶⁶ Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6523-6526.

Les conditions de l'entrée 2 s'inspirent de celles utilisées par les équipes de Buchwald²⁶⁷ et de Fu²⁶⁸ pour une large variété de bromures d'aryles : les phosphines riches du type trialkylphosphines (PCy₃ ou P(*t*-Bu)₃) sont décrites comme des ligands de choix dans cette réaction. Ainsi, en présence d'un catalyseur de palladium(II) associé à la tricyclohexylphosphine, de 3 équivalents d'acide phénylboronique et de fluorure de potassium (6 eq), le composé attendu **32** et l'intermédiaire monoarylé **33** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 31 % et 21%. Une augmentation de la quantité de palladium (5%), d'acide boronique (5 eq) et de la température (reflux du tétrahydrofurane) a permis d'améliorer ce résultat et d'obtenir uniquement le composé diarylé **32** avec un rendement isolé de 56% (entrée 3).

Enfin, un changement de précurseur de palladium a permis d'améliorer le rendement obtenu dans ces conditions. En remplaçant le Pd(OAc)₂ par le Pd(dba)₂, le rendement en produit de dicouplage **32** a pu être augmenté jusqu'à 71% (entrée 4).

b. Synthèse des phosphoramidites (+)- et (-)-*o*-Ph-F₈-BIPhePHOS **31**

Nous avons montré précédemment lors de la synthèse du phosphoramidite dibromé **30** que des conditions douces de phosphorylation (NEt₃, Cl₂PNMe₂, CH₂Cl₂, 0°C à T.A.) permettaient d'éviter la racémisation partielle du biphenol du départ.

Ces conditions ont donc été utilisées pour obtenir les phosphoramidites souhaités (-)-**31** et (+)-**31** à partir des biphenols (-)-**32** et (+)-**32** respectivement (Schéma 166).

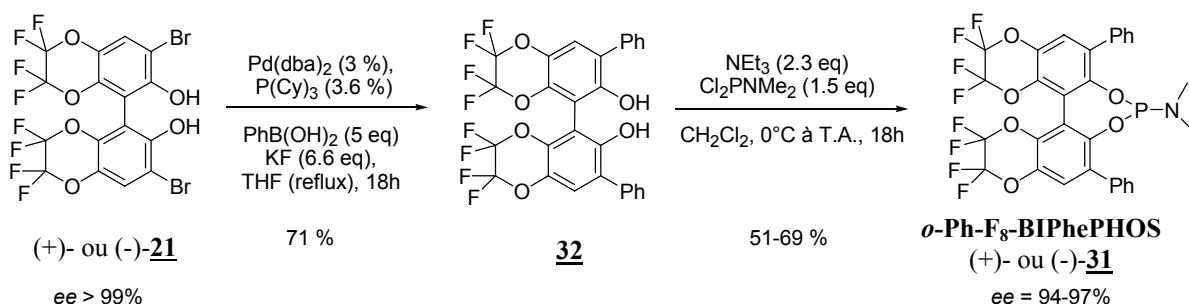
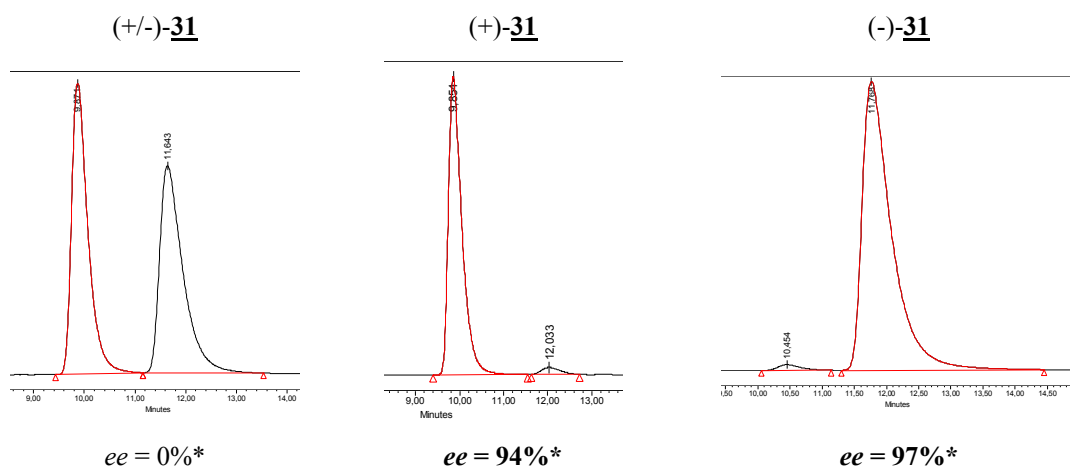


Schéma 166

Les rendements de phosphorylation sont satisfaisants (51-69%) mais les excès énantiomériques des phosphoramidites (+)-**31** et (-)-**31** obtenus sont respectivement de 94% et 97% (Tableau 7), ce qui indique que l'étape de couplage de Suzuki, réalisée au reflux du THF, a entraîné un début de racémisation du biaryle.

²⁶⁷ Wolfe, J.P.; Singer, R.A.; Yang, B.H.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

²⁶⁸ Littke, A.F.; Dai, C.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.



* : mesurés par HPLC chirale (colonne Chiralcel OD-H)

Tableau 7

Cependant, la pureté énantiomérique de ces nouveaux ligands (+)- et (-)-*o*-Ph-F₈-BIPhePHOS **31** ($ee = 94-97\%$) nous a permis d'effectuer quelques tests préliminaires en catalyse asymétrique. Nous avons choisi d'évaluer l'activité et la sélectivité des catalyseurs de rhodium associés aux ligands phosphoramidites (+)-**31** et (-)-**31** dans une réaction test d'hydrogénation asymétrique.

4. Application du phosphoramidite *o*-Ph-F₈-BIPhePHOS **31** en hydrogénation asymétrique : étude préliminaire.

Nous avons choisi l' α -acétamidocinnamate de méthyle comme substrat test pour l'évaluation du ligand **31** en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de rhodium. Le catalyseur est synthétisé *in situ* à partir d'un précurseur de rhodium(I) Rh(cod)₂PF₆ et de deux équivalents de phosphoramidite dans le dichlorométhane. Notre nouveau ligand *o*-Ph-F₈-BIPhePHOS (+)-**31** ($ee = 94\%$) a été évalué en comparaison avec le (*R*)-MonoPhos (Schéma 167).

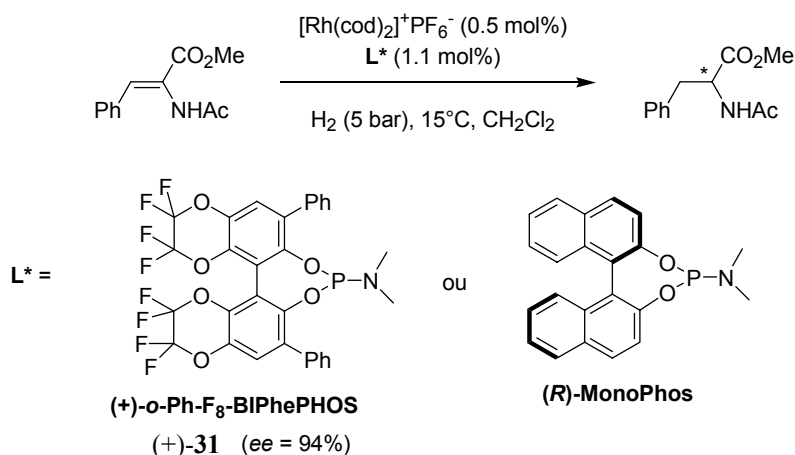


Schéma 167

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 8. Des conditions d'hydrogénation classiques pour ce substrat (5 bar, 15°C, S/C = 200)²⁵⁵ ont été utilisées pour l'ensemble des tests effectués.

entrée	ligand (L*) (2eq/Rh)	temps (h)	conv (%)	ee (%)	tof (h ⁻¹)
1	(R)-MonoPhos	0.88	100	96 (S)	227
2	(+)- <i>o</i> -Ph-F ₈ -BIPhePHOS 31	33	25	16 (S)	-
3	(+)- <i>o</i> -Ph-F ₈ -BIPhePHOS 31 + ½ PPh ₃	0.83	100	48 (R)	240

Tableau 8

Les résultats obtenus avec le ligand (R)-MonoPhos sont conformes à ceux décrits dans la littérature.²⁵⁵ Le produit d'hydrogénation est obtenu avec une conversion totale en moins d'une heure de réaction (tof = 227 h⁻¹) avec un excès énantiomérique de 96% (entrée 1). En revanche, dans ces conditions, le nouveau phosphoramidite (+)-**31** a donné des résultats décevants : la conversion n'est que de 25% après plus de 33h de réaction et l'excès énantiomérique obtenu est faible (ee = 16%, entrée 2). Nous attribuons ce mauvais résultat essentiellement à la présence des substituants phényle sur la partie biphénylique qui induisent un encombrement supplémentaire autour du métal par rapport au MonoPhos où ces substituants sont absents. Cet encombrement stérique pourrait rendre plus difficile la chélation du substrat sur le métal. Ceci avait déjà été observé avec des analogues *ortho-ortho'*-disubstitués du MonoPhos.^{251,255}

Afin d'améliorer les performances du ligand (+)-*o*-Ph-F₈-BIPhePHOS **31**, nous avons appliqué une stratégie de combinaisons de ligands, récemment développée par l'équipe de Minnaard, de Vries et Feringa.²⁶⁰ Le principe est d'utiliser un mélange de ligands (phosphoramidite L₁ + ligand achiral L₂), afin de former majoritairement un hétéro-complexe RhL₁L₂ plus actif et plus sélectif que l'homo-complexe RhL₁L₁ (Schéma 169).

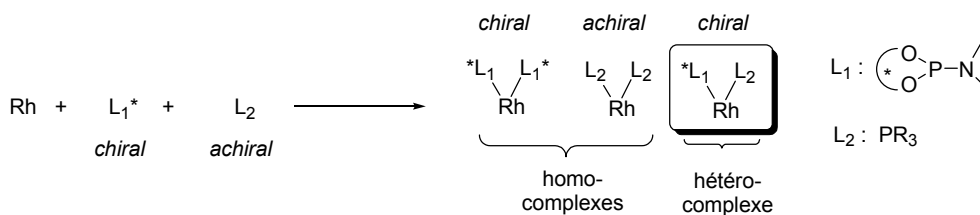
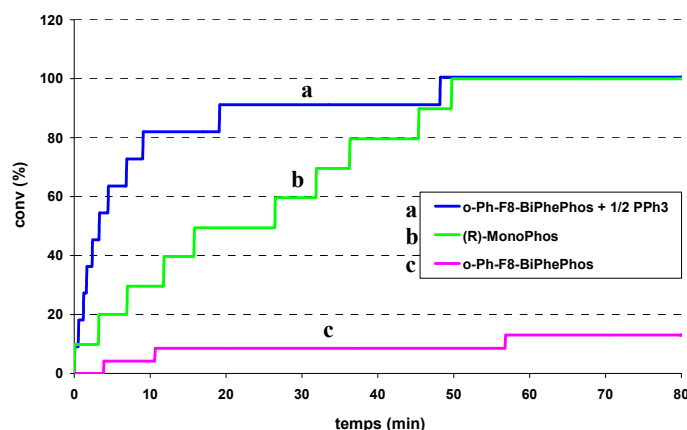


Schéma 168

Ainsi, en ajoutant un équivalent de triphénylphosphine au système catalytique Rh/(+)-**31** (entrée 3, Tableau 8), l'activité catalytique obtenue est bien meilleure qu'avec le ligand (+)-**31** seul (100% de conversion en moins d'une heure de réaction). L'excès énantiomérique a également pu être augmenté de 16% à 48% avec ce système. Les cinétiques de réaction sont représentées sur le Graphique 1. Celles-ci ont pu être évaluées par mesure de l'hydrogène consommé en fonction du temps.²⁶⁹ La combinaison de ligands (+)-**31** + ½ PPh₃ permet d'obtenir un système catalytique plus rapide (tof = 240 h⁻¹) que celui obtenu avec le ligand MonoPhos (tof = 227 h⁻¹), qui nous sert ici de référence.

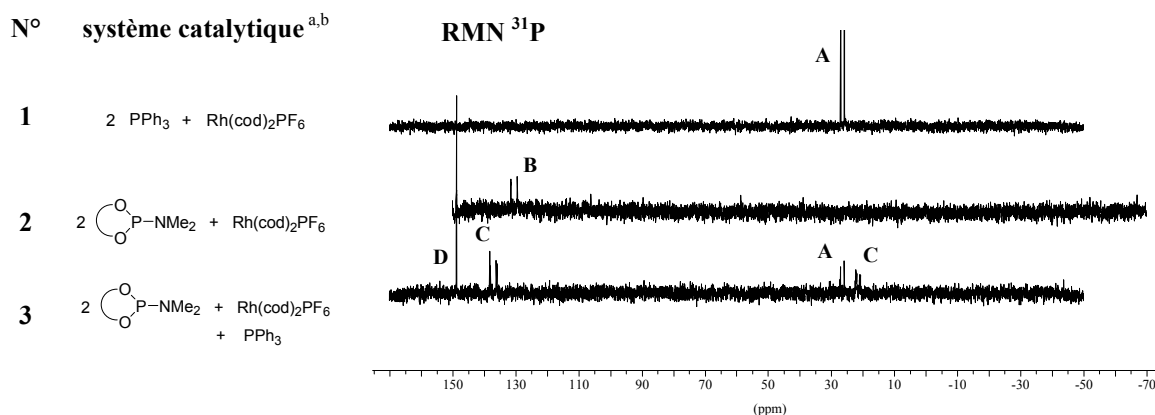
²⁶⁹ Logiciel Top View. Installation de chimie parallèle TOP 1 590 000, voir annexe 3.



Graphique 1

L'ajout d'une monophosphine achirale comme co-ligand au système Rh / (+)-**31** (1:2) a donc un effet bénéfique puisque cela entraîne une amélioration à la fois de la conversion et de l'excès énantiomérique (comparer les entrées 2 et 3 du Tableau 8).

Afin de comprendre le rôle joué par l'ajout du ligand achiral PPh_3 , nous avons étudié la composition des différents systèmes catalytiques par RMN du phosphore (Schéma 169).



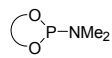
a : 1h dans CH_2Cl_2 , puis RMN ^{31}P dans CDCl_3 / CH_2Cl_2 (121 MHz) ; b :  = (+)-**31**

Schéma 169

Le spectre N°1 est obtenu à partir d'un mélange entre le précurseur de rhodium et la triphénylphosphine (rapport 1 :2). On observe un doublet dans la zone 26 ppm correspondant au complexe $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ avec une constante de couplage caractéristique P-Rh de 145Hz (espèce A, Tableau 9).

Le spectre N°2 est obtenu à partir du même précurseur de rhodium et de deux équivalents de phosphoramidite (+)-**31**. On observe également la formation d'un doublet dans la zone 130 ppm avec une constante de 247 Hz (couplage P-Rh) caractéristique de l'espèce B

$[\text{Rh}(\text{cod})(+)-\mathbf{31}]_2\text{PF}_6$.²⁷⁰ Ce complexe est obtenu dans un rapport 6 : 4 avec le ligand (+)-**31**, ce qui semble indiquer que la complexation du phosphoramidite sur le rhodium soit relativement lente et/ou se fasse de façon incomplète. Ceci pourrait expliquer les mauvaises conversions obtenues avec ce système en hydrogénation asymétrique (Tableau 8, entrée 2).

Le spectre N°3 est obtenu à partir du même précurseur de rhodium, de deux équivalents de phosphoramidite et d'un équivalent de PPh_3 (système catalytique de l'entrée 3 du Tableau 8). Dans ce cas, plusieurs espèces différentes sont obtenues. On retrouve 56% de phosphoramidite non complexé, 37% d'un complexe qui apparaît comme un doublet de doublets caractéristique d'une espèce chirale mixte du type $[\text{Rh}(\text{cod})(\mathbf{31})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ (espèce **C**, Tableau 9).^{270b} D'autre part, 7% du complexe achiral de type **A** $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ sont observés, mais aucune trace de l'homo-complexe **B** n'est détecté sur ce spectre.

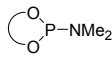
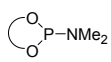
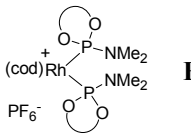
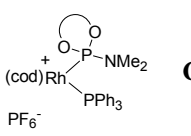
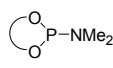
espèces	δ (ppm)	système catalytique		
		2 PPh_3 + $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6$	2  -NMe ₂ + $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6$	2  -NMe ₂ + PPh_3 + $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6$
$[(\text{cod})\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2]^+ \text{PF}_6^-$ A	26.4 (d, $J_{\text{Rh-P}} = 145$ Hz)	100 %	-	7 %
 B	130.4 (d, $J_{\text{Rh-P}} = 247$ Hz)	-	40 %	0 %
 C	21.5 (dd, $J_{\text{Rh-P}} = 145$ Hz, $J_{\text{P-P}} = 33$ Hz) 137.0 (dd, $J_{\text{Rh-P}} = 244$ Hz, $J_{\text{P-P}} = 33$ Hz)	-	-	37 %
 D	148.7	-	60 %	56 %

Tableau 9

Ces résultats semblent indiquer que le gain d'activité et de sélectivité apporté par le mélange de ligands (+)-**31** / PPh_3 est essentiellement dû à la présence de l'hétéro-complexe $[\text{Rh}(\text{cod})(\mathbf{31})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ (espèce **C**, Tableau 9). D'autre part, la présence du complexe **A** achiral $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ pourrait expliquer l'excès énantiomérique moyen ($ee = 48\%$) obtenu avec ce système catalytique, puisque ce complexe achiral peut aussi catalyser la réaction d'hydrogénation de l' α -acétamidocinnamate de méthyle.

²⁷⁰ Caractérisation d'espèces analogues par RMN ^{31}P : a) Duursma, A.; Hoen, R.; Schuppan, J.; Hulst, R.; Minnaard, A.J.; Feringa, B.L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3111. b) Duursma, A.; Peña, D.; Minnaard, A.J.; Feringa, B.L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1901.

C. Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons mis au point la synthèse du biphenol dibromé **21** comportant un squelette bi(tétrafluorobenzodioxane) original, qui n'avait pas encore été utilisé pour la synthèse de ligands atropoisomères. Les deux énantiomères de ce composé ont été obtenus avec des excès énantiomériques supérieurs à 99% à partir du phénol commercial **22** avec des rendements de 25-26% sur 6 étapes (Schéma 170).

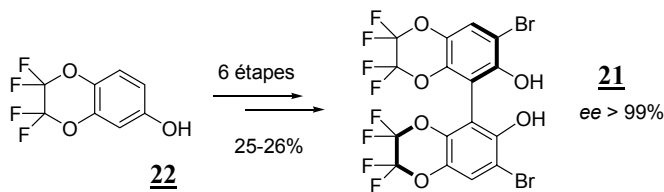


Schéma 170

Nous avons utilisé ce biphenol dibromé comme intermédiaire de synthèse du ligand phosphoramidite *o*-Ph-F₈-BIPhePHOS **31** qui a été synthétisé en deux étapes à partir de **21** avec des rendements de 36-49% (Schéma 171). Cette séquence réactionnelle reste cependant à optimiser afin d'éviter la racémisation partielle du biaryle lors de l'étape d'introduction des groupements phényle par couplage de Suzuki (*ee*(**31**) = 94-97%). Une étape de protection des groupements alkoxy du biphenol **21** devrait le rendre moins sensible aux conditions basiques utilisées pour le couplage de Suzuki et augmenter la stabilité configurationnelle du biaryle.

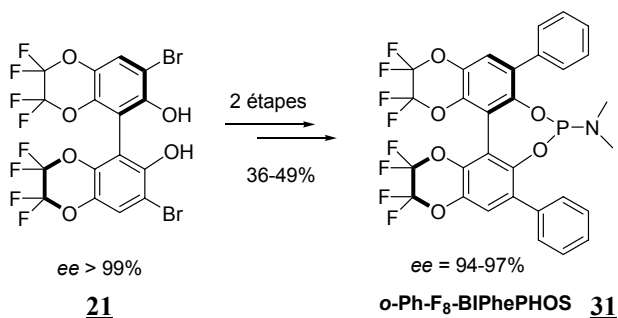


Schéma 171

Enfin, des tests préliminaires d'évaluation du phosphoramidite **31** en hydrogénation asymétrique catalysée par le rhodium ont montré que le complexe [Rh(cod)(**31**)₂]PF₆ était la seule espèce présente en solution, lorsque le ligand **31** était utilisé comme unique ligand dans cette réaction. Cependant l'activité catalytique de ce complexe s'est avérée décevante. En revanche, l'utilisation conjointe du ligand **31** et du ligand achiral monodente PPh₃ dans un rapport 2 : 1 a permis d'obtenir un système catalytique plus actif et sélectif. Le rapport des ligands **31** et PPh₃ reste cependant à optimiser afin de supprimer la formation de l'espèce achirale [Rh(cod)(PPh₃)₂]PF₆.

D'autre part, le composé dibromé **21** est un biphenol énantiopur de structure originale qui pourrait être utilisé comme ligand dans les nombreuses réactions de catalyse asymétrique qui utilisent des ligands de type binaphtols ou biphenols chiraux par atropoisomérisation (réactions de Diels-Alder, aldolisations, additions-1,2, additions-1,4, époxydations, etc...).²⁷¹ Il pourrait également servir d'intermédiaire pour la synthèse d'autres ligands phosphorés bidentes ou monodentes originaux (bisphosphines, bisphosphinites, phosphites).

²⁷¹ Revues sur les applications des dérivés du BINOL en catalyse asymétrique : a) Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857. b) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155.

Dans cette première partie, nous avons donc décrit la préparation de nouveaux ligands phosphorés bidentes (*m*-Xyl-SYNPHOS, *p*-Tol-SYNPHOS, *p*-CF₃-SYNPHOS) et monodentes (*o*-Ph-F₈-BIPhePHOS) qui sont des analogues des diphosphines SYNPHOS et DIFLUORPHOS (Schéma 172). La préparation des analogues du SYNPHOS a fait l'objet d'une extension du brevet initial déposé par notre laboratoire et la société SYNKEM.²⁷²

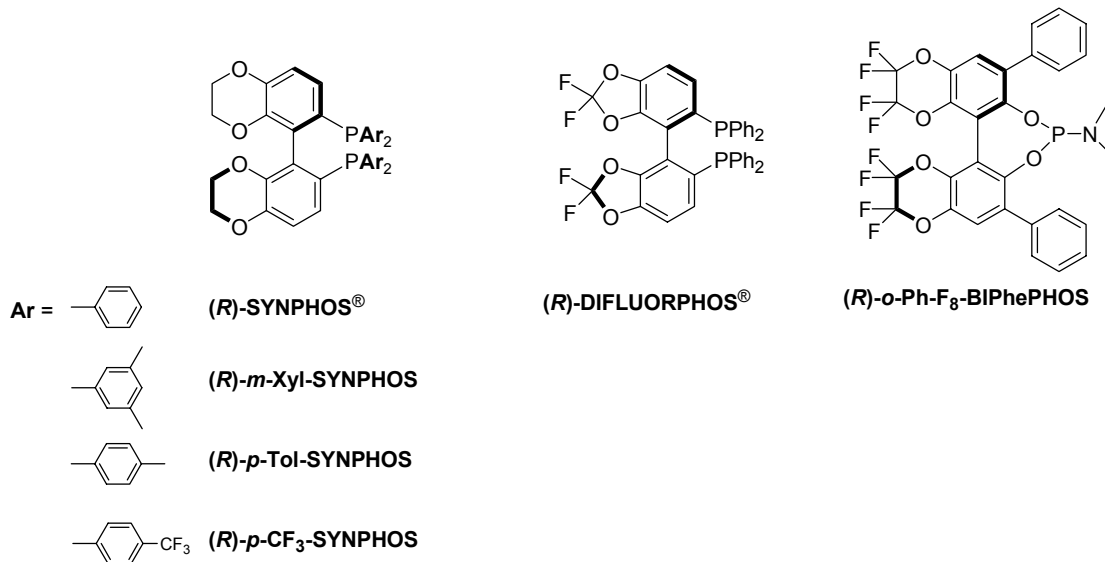


Schéma 172

Dans la suite de ce manuscrit nous décrivons l'évaluation des diphosphines SYNPHOS, DIFLUORPHOS et de leurs analogues en catalyse asymétrique. Tout d'abord, nous évaluerons ces ligands chiraux en hydrogénation asymétrique de liaisons C=O et C=C catalysée par des complexes du ruthénium(II). Une étude comparative détaillée des propriétés stériques et électroniques des diphosphines chirales par atropoisomérisation nous permettra d'établir des corrélations entre la structure de ces ligands et leurs performances en hydrogénation asymétrique (partie C). Puis dans un deuxième temps, nous décrirons l'évaluation de ces diphosphines dans des réactions de formation de liaisons carbone-carbone énantiosélectives catalysées par le palladium (partie D).

²⁷² Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Vidal, V.; Genêt, J.P.; Dellis, P. *PCT Int. Appl.* WO03029259, Synkem (2003).

Partie C.
Evaluation des ligands SYNPHOS[®] et DIFLUORPHOS[®]
en hydrogénation asymétrique

PARTIE C. Evaluation des ligands SYNPHOS® et DIFLUORPHOS® en hydrogénation asymétrique

Les deux premières applications du BINAP et des diphosphines chirales par atropoisomérisation sont l'isomérisation et l'hydrogénation asymétriques, développées en grande partie par la société Takasago dans les années 80. Depuis, le champ d'application de ce type de ligands s'est considérablement étendu.³⁰ Nous présentons ici quelques exemples de réaction de formation de liaisons C-H, C-N et C-F énantiosélectives. Les applications des diphosphines chirales par atropoisomérisation pour la formation énantiosélective de liaisons C-C seront détaillées dans la partie D.

✓ Isomérisation asymétrique (Rh)

La réaction d'isomérisation asymétrique d'allylamine 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.²⁷³ La société Takasago fut la première à mettre au point un procédé industriel catalytique pour la synthèse du (-)-menthol par isomérisation asymétrique (Schéma 173).

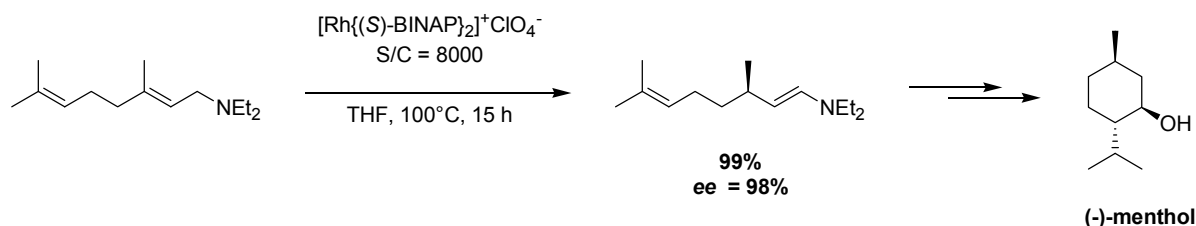


Schéma 173

✓ Hydroboration asymétrique (Rh)²⁷⁴

En 1989, Hayashi utilise le BINAP avec des complexes du rhodium pour l'hydroboration asymétrique de dérivés styréniques en présence de catecholborane.²⁷⁵ Les alcools benzyliques correspondants sont alors obtenus avec de très bons rendements et d'excellentes régio- et énantio-sélectivités (Schéma 174).

²⁷³ 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.

²⁷⁴ Revues : a) Crudden, C.M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695. b) Carroll, A.-M.; O'Sullivan, T.P.; Guiry, P.J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 609.

²⁷⁵ Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3426.

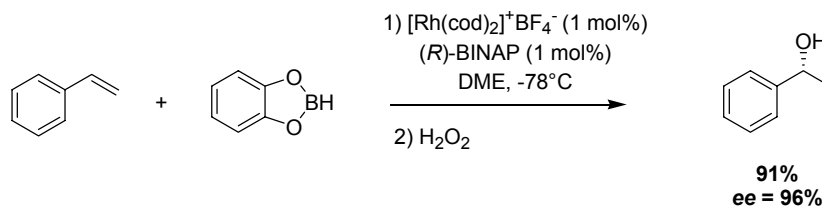


Schéma 174

✓ Hydrosilylation asymétrique (Rh, Cu)

En 1992, l'équipe de Bosnich a développé une nouvelle réaction d'hydrosilylation asymétrique intramoléculaire d'oléfines catalysée par des complexes cationiques du rhodium.²⁷⁶ Cette réaction fournit le dérivé spiro silylé dans des temps de réactions très courts (5 min) avec un bon rendement (75%) et une excellente énantiosélectivité ($ee = 97\%$) (Schéma 175).



Schéma 175

Par la suite, la réaction d'hydrosilylation asymétrique a été étendue par Buchwald à la réduction d'une large gamme d'oléfines comme les énoates acycliques²⁷⁷ ou les énonés cycliques²⁷⁸ en utilisant des hydrures de cuivre chélatés par une diphosphine chirale par atropoisomérisation (p -Tol-BINAP, BIPHEMP). L'exemple du Schéma 176, décrit récemment par Lipschutz,²⁷⁹ utilise un rapport substrat/ligand de 275 000, qui est le taux catalytique le plus bas jamais décrit pour ce type de réaction. Dans cette réaction, l'hydruire de cuivre est synthétisé *in situ* à partir de CuCl , de NaOtBu et de polyméthylhydrosiloxane (PMHS). L'utilisation du ligand DTBM-SEGPHOS permet d'obtenir une excellente énantiosélectivité de 98.5%.

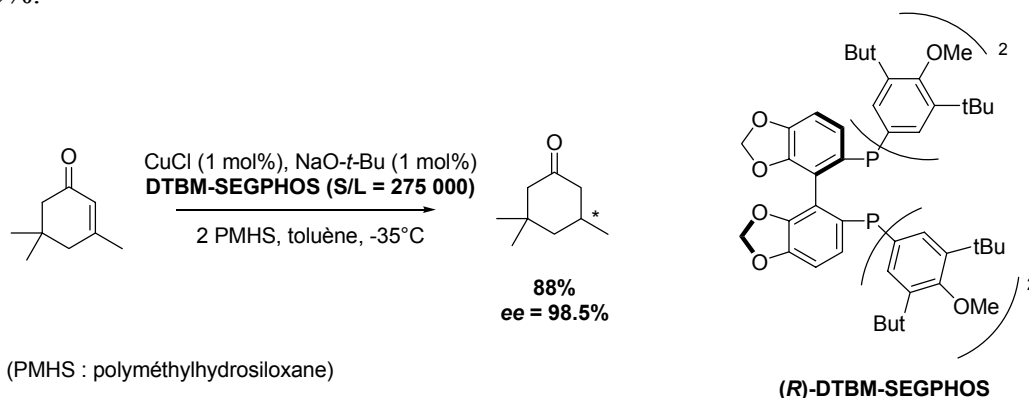


Schéma 176

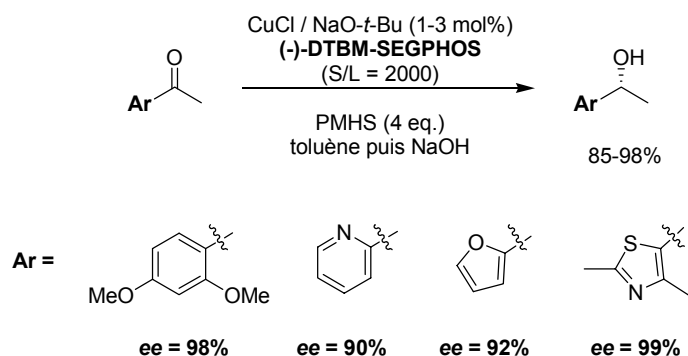
²⁷⁶ Bergens, S. H.; Noheda, P.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2121.

²⁷⁷ Appella, D.H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E.M.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473.

²⁷⁸ Moritani, Y.; Appella, D.H.; Jurkauskas, V.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797.

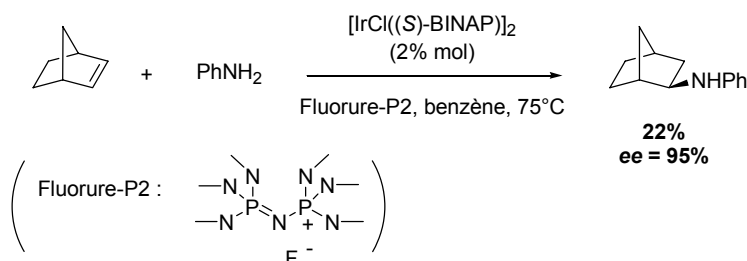
²⁷⁹ Lipschutz, B.H.; Servesko, J.M.; Petersen, T.B.; Papa, P.P.; Lover, A.A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1273.

L'équipe de Lipschutz a également montré la remarquable efficacité du système CuH / DTBM-SEGPPOS pour la réduction par hydrosilylation asymétrique des cétones aromatiques,²⁸⁰ hétéroaromatiques²⁸¹ et des imines.²⁸² Les excès énantiomériques obtenus sont excellents pour une grande diversité de substrats, comme l'indique le Schéma 177.



✓ Hydroamination asymétrique (Ir)²⁸³

L'hydroamination asymétrique du norbornène catalysée par des complexes de l'iridium a été étudiée par Togni.²⁸⁴ Les meilleurs résultats sont obtenus avec le BINAP (22%, *ee* = 95%) en présence d'une quantité catalytique d'une source de fluor. Sans cette source de fluor, les rendements et les excès énantiomériques sont beaucoup plus faibles (12%, *ee* = 57%).



✓ Fluoration asymétrique (Pd)²⁸⁵

L'équipe de Sodeoka a développé récemment une méthode efficace d' α -fluoration de différents β -cétoesters cycliques et acycliques en utilisant le *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) comme source de fluor.²⁸⁶ Le catalyseur utilisé est un dimère de palladium μ -hydroxo chélaté par des diphosphines chirales par atropoisomérisation. Les ligands comportant des substituants en position *meta* sur les phényles portés par les atomes de phosphore se sont montrés les plus sélectifs (DM-BINAP et DTBM-SEGPPOS) (Schéma 179).

²⁸⁰ a) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12917. b) Lipshutz, B. H.; Noson, K.; Chrisman, W.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779.

²⁸¹ Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Noson, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045.

²⁸² Lipshutz, B. H.; Shimizu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228.

²⁸³ Revue : Hultsch, K.C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367.

²⁸⁴ Dorta, R.; Egli, P.; Zürcher, F.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857.

²⁸⁵ Revue : France, S.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 475.

²⁸⁶ Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamás, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530.

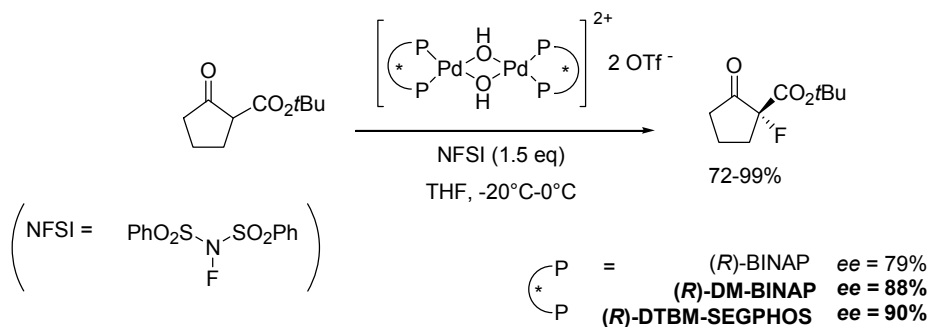


Schéma 179

✓ Hydrogénation asymétrique (Ru, Rh, Ir)

L'hydrogénation asymétrique de substrats insaturés prochiraux catalysée par des complexes organométalliques chiraux de ruthénium, de rhodium ou d'iridium permet d'obtenir rapidement et sélectivement les dérivés saturés correspondants avec de hautes puretés énantiomériques.²⁸⁷ Parmi ces catalyseurs, les complexes ruthénium/diphosphine atropoisomère sont particulièrement actifs et sélectifs dans les réactions d'hydrogénation asymétrique d'alcènes et de cétones.^{4a,288,289} La gamme des substrats et des catalyseurs de ruthénium(II) utilisés dans cette réaction sera présentée plus en détail dans cette partie.

Ces quelques exemples montrent la diversité et l'étendue du champ d'application des diphosphines chirales par atropoisomérisation. Cependant, il n'existe pas à ce jour de ligand universel qui permette d'obtenir les meilleures sélectivités pour l'ensemble de ces réactions et pour l'ensemble des substrats qu'elles regroupent. C'est pourquoi, comme nous l'avons vu précédemment, la conception de nouveaux ligands de structure originale est toujours un domaine de recherche d'actualité. C'est dans ce contexte que les deux ligands SYNPHOS® et DIFLUORPHOS® ont été conçus au laboratoire (Schéma 180).

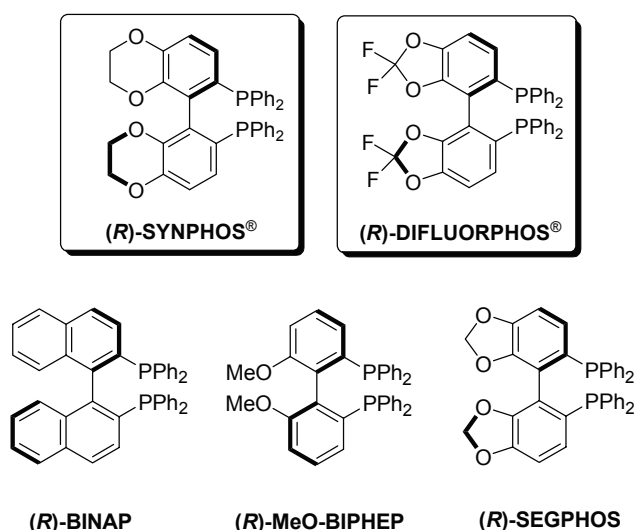


Schéma 180

²⁸⁷ Revue : Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029.

²⁸⁸ a) Genêt, J.-P. *Reductions in Organic Synthesis*; A.C.S. Symposium Series 641, **1996**; pp. 31-51. b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 163. c) Genêt, J.P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 908.

²⁸⁹ Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 40.

L'objectif de cette partie est donc l'évaluation de ces deux diphosphines et de leurs analogues en hydrogénation asymétrique.

Après quelques rappels bibliographiques concernant l'hydrogénation énantiosélective de cétones et d'alcènes catalysée par des complexes chiraux du ruthénium(II), nous présenterons l'étude comparative réalisée avec les ligands SYNPHOS[®] et DIFLUORPHOS[®] et d'autres diphosphines commerciales à motif binaphtyle ou biphényle (BINAP, MeO-BIPHEP). Cette étude comprend une évaluation complète des propriétés stériques et électroniques de chaque ligand, la réalisation de tests comparatifs d'hydrogénation de divers substrats et une tentative de rationalisation de l'influence des paramètres structuraux des ligands sur leurs performances en catalyse (sélectivité, activité).

Dans un deuxième temps, nous présenterons les travaux de développement que nous avons réalisés dans l'hydrogénation de cétones et d'oléfines présentant un intérêt synthétique industriel en utilisant divers complexes Ru-SYNPHOS[®] et Ru-DIFLUORPHOS[®].

I. Rappels bibliographiques

A. Synthèse des catalyseurs chiraux ruthénium-diphosphine

Les catalyseurs de ruthénium(II) chélatés par des diphosphines sont d'excellents catalyseurs pour l'hydrogénation énantiosélective de dérivés insaturés prochiraux. Nous présentons ici les différents types de complexes de cette famille, ainsi que leur méthode de synthèse à partir des précurseurs de ruthénium usuels.²⁹⁰

Le premier catalyseur chiral du ruthénium(II), Ru₂(DIOP)₃Cl₄, a été découvert en 1975 par l'équipe de James.²⁹¹ Sa préparation fait intervenir le précurseur RuCl₂(PPh₃)₃ et un excès de la diphosphine chirale DIOP. Ce complexe a permis d'hydrogéner l'acide α -acétamidoacrylique pour donner la (*S*)-*N*-acétylalanine avec un excès énantiomérique de 60%.

En 1985, Ikariya et Saburi ont décrit la synthèse du premier complexe de ruthénium(II) avec la diphosphine BINAP.²⁹² Le polymère [RuCl₂(cod)]_n²⁹³ porté au reflux du toluène en présence de triéthylamine et de (*R*)-BINAP conduit au complexe dimère représenté sur le Schéma 181, communément appelé *complexe d'Ikariya*. La structure exacte de ce catalyseur a été déterminée onze ans plus tard par l'équipe de Mashima grâce à une étude de diffraction de rayons X du complexe cristallin obtenu avec le *p*-MeO-BINAP.²⁹⁴ Sa formule n'est pas [RuCl₂(BINAP)]₂(NEt₃) comme postulé auparavant,^{292a,295} sa structure est en réalité anionique de formule [{RuCl(BINAP)}₂(μ -Cl)₃]⁻[NH₂Et₂]⁺ (Schéma 181).

²⁹⁰ Revue sur la synthèse de précurseurs de Ru commerciaux: Kettler, P.B. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 342.

²⁹¹ James, B. R.; Wang, D.; Voigt, R. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 574.

²⁹² 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.

²⁹³ Bennett, M.A.; Wilkinson, G. *Chem. Ind. (London)* **1959**, 1516.

²⁹⁴ Ohta, T.; Tonomura, Y.; Nazaki, K.; Takaya, H.; Mashima, K. *Organometallics* **1996**, 19, 1521.

²⁹⁵ 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.

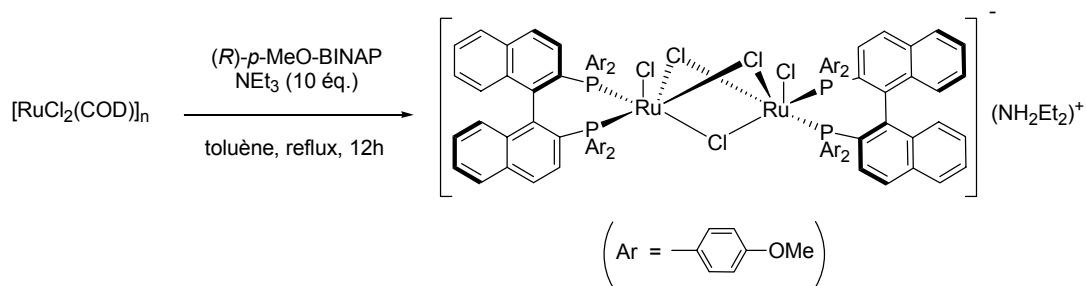


Schéma 181

Récemment, une procédure de préparation simplifiée du *complexe d'Ikariya* en une seule étape a été décrite par Mashima à partir du dimère commercial $[RuCl_2(\eta^6\text{-benzène})]_2$, de deux équivalents de diphosphine et d'un excès de chlorhydrate de diéthylamine dans le tétrahydrofurane.²⁹⁶

Le *complexe d'Ikariya* a notamment été utilisé pour la préparation du premier catalyseur mononucléaire $Ru((R)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2$ synthétisé par Noyori en 1986 (Schéma 182).²⁹⁷ Une étude par diffraction de rayons X de ce complexe a révélé une structure mononucléaire hexacoordinée pseudo-octaédrique.²⁹⁸

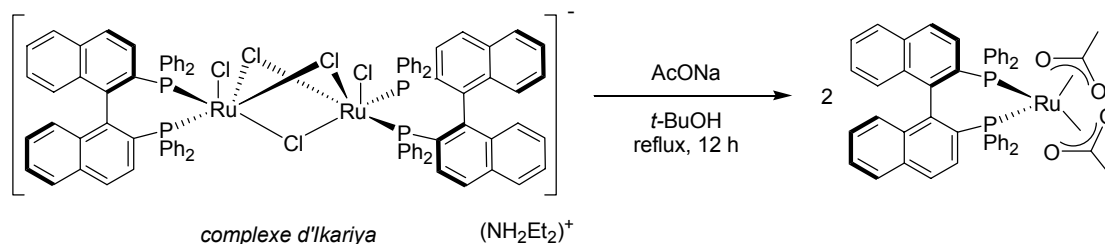


Schéma 182

Plus tard, Noyori a décrit une nouvelle préparation du diacétate de ruthénium précédent à partir du précurseur achiral $[RuX_2(\eta^6\text{-arène})]_2$.²⁹⁹ La méthode est plus douce et beaucoup plus rapide. Le complexe intermédiaire obtenu par réaction avec le *(R)*-BINAP à 100°C dans le DMF en 10 minutes n'est pas isolé mais traité directement par l'acétate de sodium pour conduire au complexe $Ru((R)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2$ (Schéma 183).

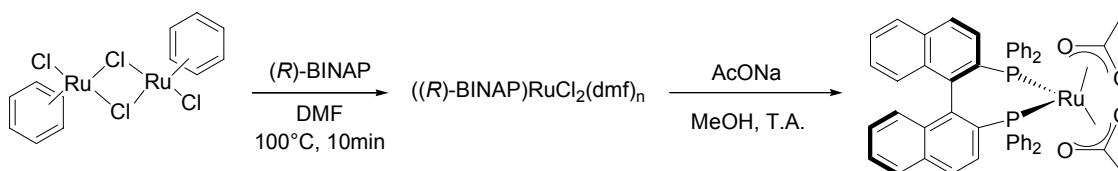


Schéma 183

²⁹⁶ Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 607, 51.

²⁹⁷ Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7117.

²⁹⁸ Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, 566.

²⁹⁹ 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.

Le complexe $[\text{RuCl}_2(\text{benzène})]_2$, en présence d'une diphosphine (P^*P) de type BINAP, conduit dans un mélange éthanol/benzène à des complexes cationiques $[\text{RuCl}(\text{arène})(\text{P}^*\text{P})]^+$ actifs en hydrogénation asymétrique (Schéma 184).³⁰⁰ Cette méthode douce, rapide et efficace a permis de commercialiser ce type de catalyseurs. Le contre-ion X^- peut être échangé par traitement avec le sel d'argent AgBF_4 ou le sel de sodium NaBPh_4 dans le méthanol.³⁰¹ Le *para*-cymène utilisé comme ligand à la place du benzène donne plus de stabilité au complexe.

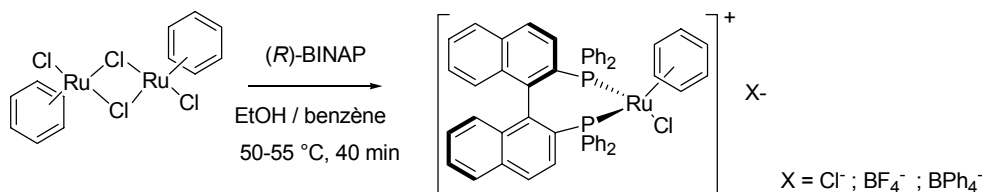


Schéma 184

Au début des années 1990, les travaux de recherche sur les complexes chiraux du ruthénium(II) se sont peu à peu orientés vers des méthodes générales permettant la complexation d'une plus grande variété de diphosphines chirales.

En 1991, l'équipe de Heiser a ainsi développé une synthèse générale de diacétates de ruthénium $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-OCOR})_2$ ($\text{R} = \text{CF}_3, \text{CH}_3$) en utilisant le précurseur achiral $\text{Ru}(\text{cod})(\eta^3\text{-méthylallyl})_2$ (Schéma 185).³⁰² L'échange direct du cyclooctadiène par les diphosphines atropoisomères (BINAP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP) est assez difficile et la réaction nécessite le passage par un intermédiaire $\text{Ru}(\text{cod})(\eta^3\text{-OCOCF}_3)_2$. Ce complexe est ensuite traité par une diphosphine chirale pour conduire aux catalyseurs actifs $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-OCOCF}_3)_2$. A partir de cette méthode, différents analogues du catalyseur de Noyori (voir Schéma 182) ont été préparés puisque le simple échange du ligand trifluoroacétate CF_3COO^- en présence d'acétate de sodium conduit aux espèces de type $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-OAc})_2$.

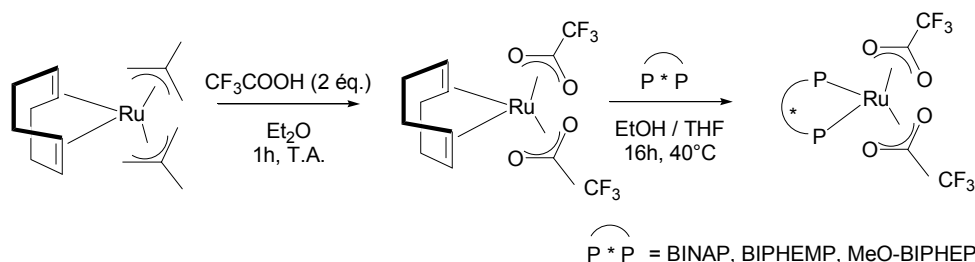


Schéma 185

D'autres équipes comme celle de Brown ont également mis au point la synthèse de catalyseurs du ruthénium (II) permettant la complexation de diverses diphosphines chirales.³⁰³ Leur préparation nécessite l'utilisation du précurseur $[\text{Ru}(\text{cod})(\text{acac})(\eta^3\text{-allyle})]$. Le cyclooctadiène est déplacé au reflux du THF par diverses diphosphines comme la DIOP ou le CHIRAPHOS, mais les ligands de type triarylphosphine comme le BINAP nécessitent des

³⁰⁰ Mashima, K.; Kusano, K. H.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1208.

³⁰¹ 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.

³⁰² Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 51.

³⁰³ Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Rose, M.; Wienand, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 47.

conditions de température plus élevées (reflux du toluène). L'ajout d'un excès de triflate de triméthylsilyle conduit à une espèce non caractérisée, mais active en hydrogénation asymétrique (Schéma 186).

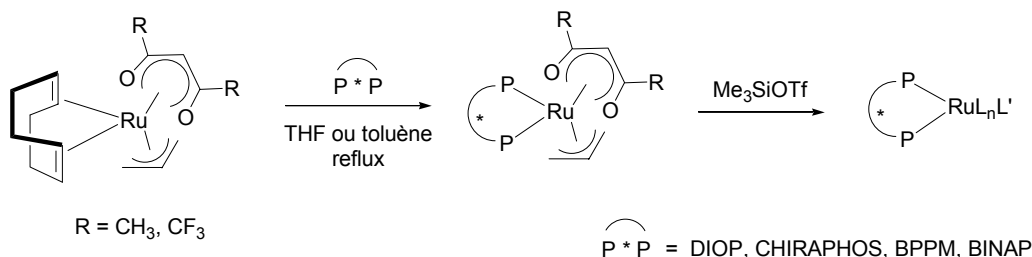


Schéma 186

Un procédé général de synthèse des catalyseurs chiraux du ruthénium(II) a été mis au point au laboratoire en 1991,³⁰⁴ simultanément aux méthodes de Heiser et Brown que nous venons de décrire. Comme indiqué sur le Schéma 187, la préparation du catalyseur mononucléaire $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-méthylallyl})_2$ est effectuée à partir du complexe commercial $\text{Ru}(\text{cod})(\eta^3\text{-méthylallyl})_2$. 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 générale et compatible avec une large variété de diphosphines chirales, incluant celles portant la chiralité sur le phosphore, comme la DIPAMP ou ses dérivés.³⁰⁵ Ces complexes, actifs essentiellement en hydrogénation d'acides insaturés,³⁰⁶ sont également d'excellents précurseurs des dihalogénures de ruthénium, de formule empirique $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2$.³⁰⁷ Ces derniers sont obtenus par traitement des complexes $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\eta^3\text{-méthylallyl})_2$ avec deux équivalents d'hydracide (Schéma 187).

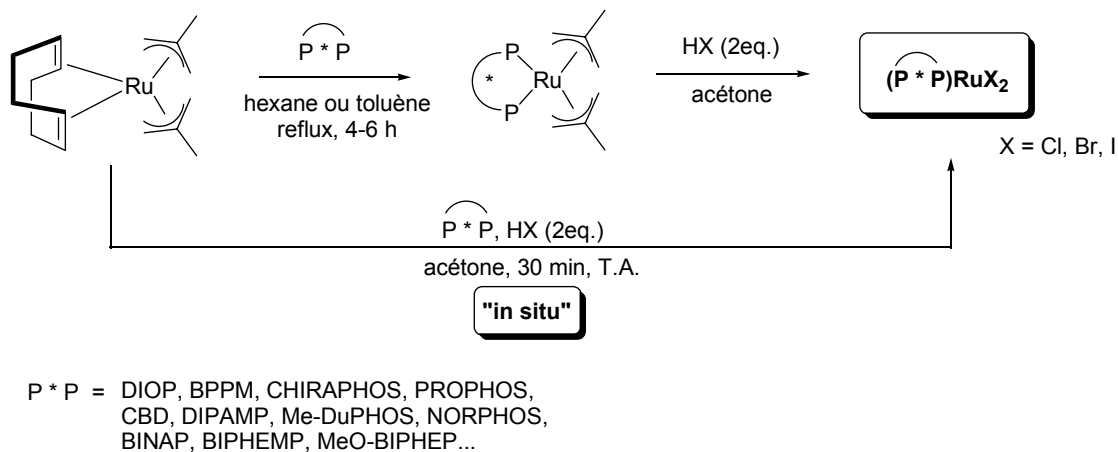


Schéma 187

³⁰⁴ Genêt, J.-P.; Mallart, S.; Pinel, C.; Jugé, S.; Laffitte, J.-A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 43.

³⁰⁵ Genêt, J.-P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Jugé, S.; Cailhol, N.; Laffitte, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5343.

³⁰⁶ 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.

³⁰⁷ Genêt, J.-P.; Mallart, S.; Pinel, C.; Thorimbert, S.; Jugé, S.; Laffitte, J.-A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 555.

En 1994, une synthèse simplifiée des dihalogénures de ruthénium $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2$ a été mise au point au laboratoire.³⁰⁸ Celle-ci est réalisée en une seule étape à partir du complexe $\text{Ru}(\text{cod})(\eta^3\text{-méthylallyl})_2$ dans des conditions douces. Les complexes sont préparés *in situ* à température ambiante en présence de deux équivalents d'hydracide et de la diphosphine chirale dans l'acétone (Schéma 187). Dans ces conditions, les complexes $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2$ sont rapidement obtenus et utilisés directement en hydrogénation asymétrique. Comme précédemment, cette méthode générale peut s'appliquer à une large variété de diphosphines chirales et a été utilisée par de nombreux autres groupes.³⁰⁹

Plus récemment, deux autres procédures simplifiées de préparation des catalyseurs chiraux ruthénium-diphosphine ont également été mises au point au laboratoire, à partir de précurseurs commerciaux tels que $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ ³¹⁰ ou RuCl_3 .³¹¹

B. Applications des catalyseurs *in situ* $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2$ en hydrogénation asymétrique

Les catalyseurs de type $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{Br}_2$ obtenus par la méthode de synthèse *in situ* (Schéma 187) constituent un système catalytique très général pour l'hydrogénation asymétriques de liaisons C=C et C=O prochirales. La variété des diphosphines et des substrats avec lesquels il a été utilisé est très large et le système catalytique s'est révélé très efficace en regard des conversions et des excès énantiomériques obtenus.^{288b} Le principe général de ces réactions d'hydrogénation asymétrique est représenté dans le Schéma 188.

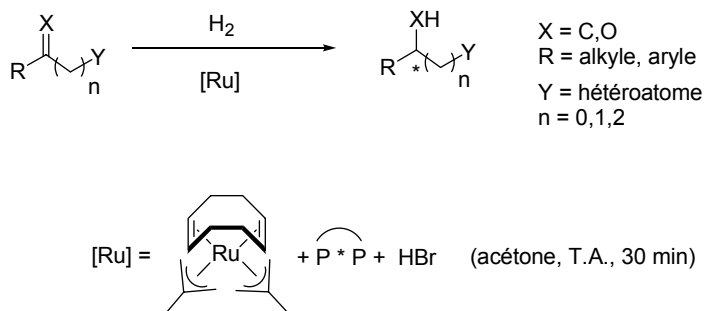


Schéma 188

✓ Hydrogénation asymétrique d'oléfines

D'excellents résultats ont été observés avec les diphosphines chirales par atropoisomérisation (BINAP, MeO-BIPHEP et BIPHEMP) dans l'hydrogénation d'acides α,β -

³⁰⁸ 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.

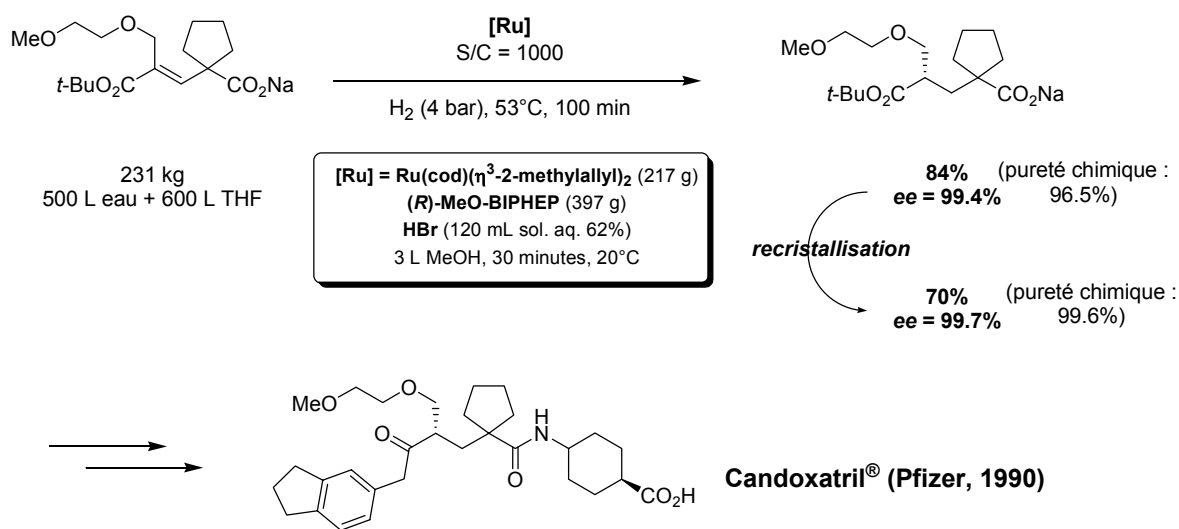
³⁰⁹ a) Burk, M. J.; Gregory, T.; Haper, P.; Kalberg, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4423. b) Bayston, D. J.; Fraser, J. L.; Ashton, M. R.; Baxter, A. D.; Poliwka, M. E. C.; Moses, E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3137. c) Steiner, I.; Aufdenblatten, R.; Togni, A.; Blaser, H.-U.; Pugin, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2307.

³¹⁰ 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.

³¹¹ Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2563.

insaturés comme les dérivés des acides tiglique et itaconique,³⁰⁶ mais également les alcools allyliques^{288b} ou les dérivés d'acides vinylphosphoniques.³¹²

Le mode de synthèse particulièrement simple des catalyseurs Ru(P*P)Br₂ a permis à la société PPG-SIPSY de les utiliser pour la synthèse industrielle d'un intermédiaire-clé du Candoxatril® (Pfizer, traitement de l'hypertension) qui est obtenu par hydrogénation énantiosélective (*ee* > 99%) d'un ester α,β-insaturé représenté sur le Schéma 189.³¹³ Cette réaction a été conduite sur 14 lots de 230 kg de substrat avec un taux catalytique non optimisé de 0.1% pour chaque lot. Ce procédé pilote a nécessité la synthèse de près de 3 kg du précurseur Ru(cod)(η³-méthylallyl)₂ par la société Arran Chemical (Irlande) selon la procédure mise au point dans notre laboratoire.³⁰⁷



✓ Hydrogénation asymétrique de cétones

Les dihalogénures de ruthénium Ru(P*P)Br₂ se sont également avérés particulièrement actifs pour l'hydrogénation asymétrique de nombreuses cétones fonctionnalisées comme les α- et β-cétoesters,^{288b,306} les β-cétophosphonates,³¹⁴ les phénylthiocétones,³¹⁵ les β-cétosulfones,³¹⁶ les β-cétosulfoxydes,³¹⁷ et les dicétones 1,3.³¹⁸ Quelques exemples de cétones fonctionnalisées hydrogénées avec succès en utilisant ce type de catalyseurs sont détaillés dans le Tableau 10.

³¹² a) Henry, J.-C.; Lavergne, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3473. b) Goulioukina, N. S.; Dolgina, T. M.; Beletskaya, I. P.; Henry, J.-C.; Lavergne, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 319.

³¹³ Bulliard, M.; Laboue, B.; Lastennet, J.; Roussiase, S. *Org. Process. Res. Dev.* **2001**, 5, 438.

³¹⁴ Gautier, I.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Savignac, P.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 43, 7721.

³¹⁵ Tranchier, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Tong, S.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2951.

³¹⁶ a) Bertus, B.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Touati, A. R.; Homri, T.; Ben Hassine, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3175. b) Bertus, B.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Touati, A. R.; Homri, T.; Ben Hassine, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1369.

³¹⁷ Duprat de Paule, S.; Piombo, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Greck, C.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 8, 1535.

³¹⁸ Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Marinetti, A.; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 4, 480.

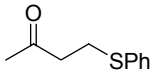
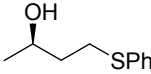
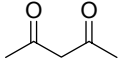
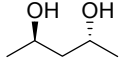
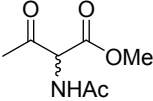
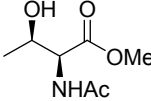
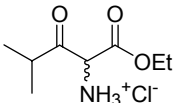
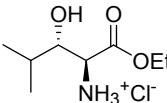
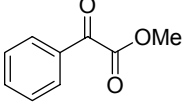
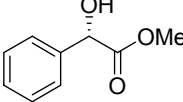
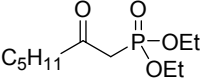
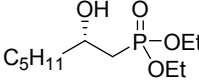
entrée	substrat	catalyseur (<i>in situ</i>)	produit	ee	ref.
1		RuBr ₂ ((<i>R</i>)-MeO-BIPHEP)		98%	315
2		RuBr ₂ ((<i>R</i>)-MeO-BIPHEP)		>99% (<i>ed</i> > 99%)	318
3		RuBr ₂ ((<i>R</i>)-BINAP)		98% (<i>ed</i> = 98%)	319
4		RuBr ₂ ((<i>S</i>)-SYNPHOS)		97% (<i>ed</i> = 99%)	320
5		RuBr ₂ ((<i>S</i>)-MeO-BIPHEP)		86%	306
6		RuBr ₂ ((<i>S</i>)-BINAP)		98%	314

Tableau 10

Ces quelques exemples montrent que la configuration absolue de la diphosphine contrôle directement, et de façon prédictible, la stéréochimie de l'alcool obtenu : une diphosphine (*R*) conduit majoritairement à l'alcool de configuration (*R*) (entrées 1 à 3), alors qu'une diphosphine (*S*) permet d'obtenir l'alcool de configuration opposée (entrées 4 à 6). Une règle générale a été établie pour toutes les diphosphines chirales par atropoisomérisation (Schéma 190). Cette règle permet de prévoir le sens de l'énantiosélectivité lors de l'hydrogénation de cétones fonctionnalisées en fonction de la configuration du ligand.^{4a}

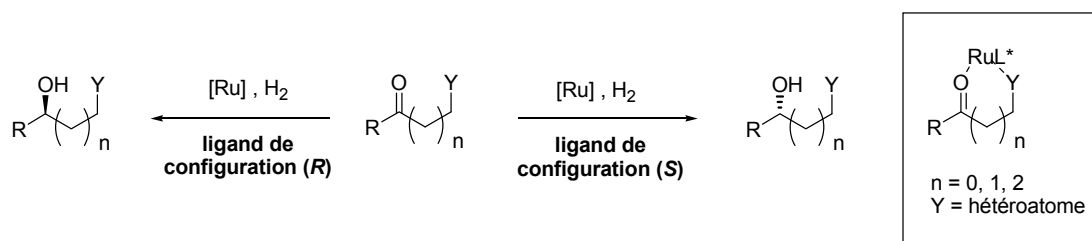


Schéma 190

³¹⁹ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumabayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.

³²⁰ a) Mordant, C.; Dünkemann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 1296. b) Mordant, C.; Dünkemann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017.

L'hydrogénation de β -cétoesters a également pu être réalisée à pression atmosphérique avec de bonnes conversions et de bonnes sélectivités en utilisant les complexes $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{Br}_2$.³²¹

D'autre part, ces catalyseurs ont été testés avec succès pour le dédoublement cinétique dynamique de β -cétoesters α -substitués,^{320,322} ce qui a permis la synthèse de nombreux intermédiaires de composés d'intérêt biologique.^{323,324} Deux exemples sont indiqués dans le Tableau 10 (entrées 3 et 4) : selon la nature du groupement protecteur de l'amine en position α , une excellente diastéréosélectivité *syn* (groupement $-\text{NHAc}$, entrée 3) ou *anti* (groupement $-\text{NH}_3\text{Cl}$, entrée 4) peut être obtenue (*ed* > 98%).

C. Cycle catalytique³²⁵

Le cycle catalytique de l'hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées catalysée par des complexes du type $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\text{OAc})_2$ a été bien étudié, notamment grâce aux études cinétiques d'Halpern,³²⁶ à l'utilisation de MeOD et D_2 par Noyori³²⁷ et aux études par diffraction de rayons X de Bergens.³²⁸

En revanche, dans le cas de l'hydrogénation asymétrique de cétone fonctionnalisées comme les β -cétoesters, les intermédiaires et mécanismes précis intervenant dans le cycle catalytique n'ont été identifiés que très récemment. Une proposition de cycle catalytique effectuée par Noyori pour l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters catalysée par des complexes chiraux du ruthénium $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2$ est représentée sur le Schéma 191.^{4a,289}

Par analogie avec l'hydrogénation des oléfines, ce cycle fait intervenir un intermédiaire monohydrure de ruthénium(II) **A**^{327,329} obtenu à partir du dihalogénure de ruthénium $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{X}_2$ par coupure hétérolytique d'une molécule de dihydrogène. La cétone β -fonctionnalisée entre alors dans la sphère de coordination du métal par l'intermédiaire du groupement carbonyle et de la fonction ester adjacente pour donner l'intermédiaire $\text{RuHX}(\text{P}^*\text{P})(\text{substrat})$ **B**.^{328c} La chélation du substrat sur le ruthénium peut se faire de deux façons différentes (face *Re* ou face *Si* de la cétone). Le complexe **B** est donc présent sous la forme de deux diastéréomères **B**₁ et **B**₂ (Schéma 191).

³²¹ 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.

³²² Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 846.

³²³ a) Girard, A.; Greck, C.; Ferroud, D.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7967. b) Coulon, E.; Cano De Andrade, M.C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6467. c) Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Duprat de Paule, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903. d) Labeeuw, O.; Blanc, D.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352.

³²⁴ a) Lavergne, D.; Mordant, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2001**, 12, 1909. b) Mordant, C.; Reymond, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9715.

³²⁵ Revue sur le mécanisme des réactions d'hydrogénation catalysées par le ruthénium : Clapham, S.E.; Hadzovic, A.; Morris, R.H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2201.

³²⁶ 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.

³²⁷ a) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7189. b) Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Kobs, U.; Widhalm, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6649.

³²⁸ 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.

³²⁹ Wiles, J.A.; Lee, C.E.; McDonald, R.; Bergens, S.H. *Organometallics* **1996**, 15, 3782.

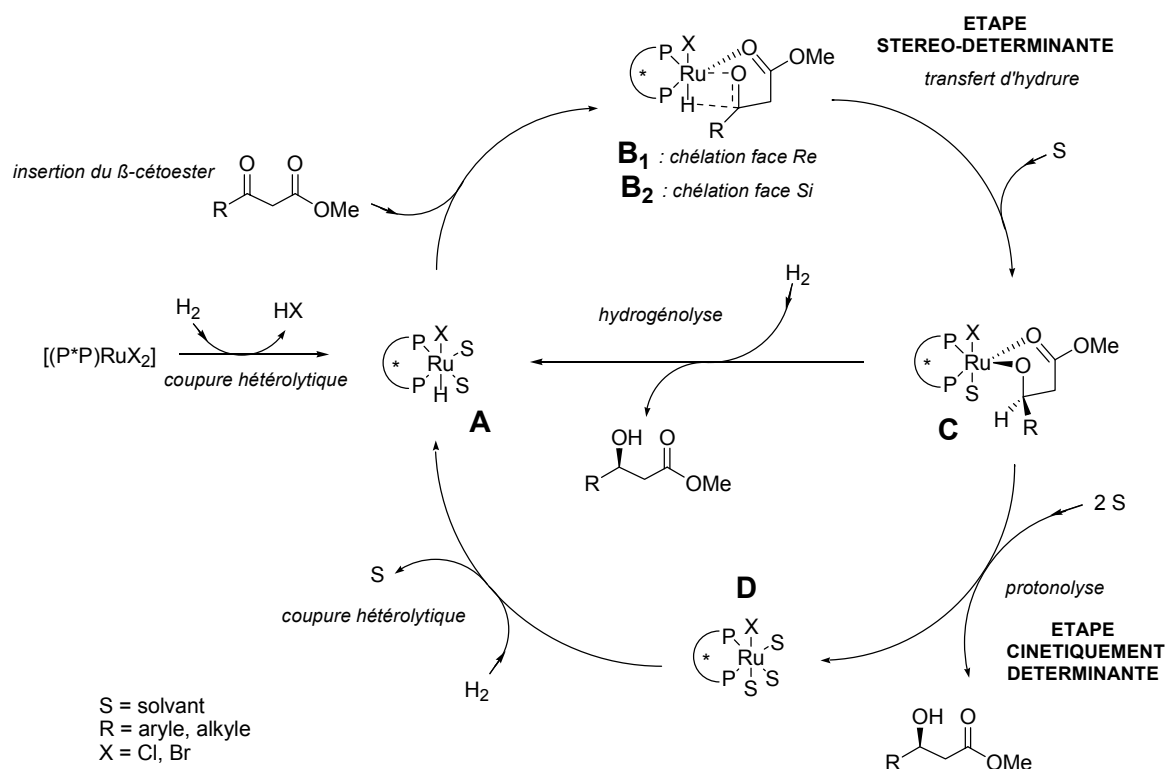


Schéma 191

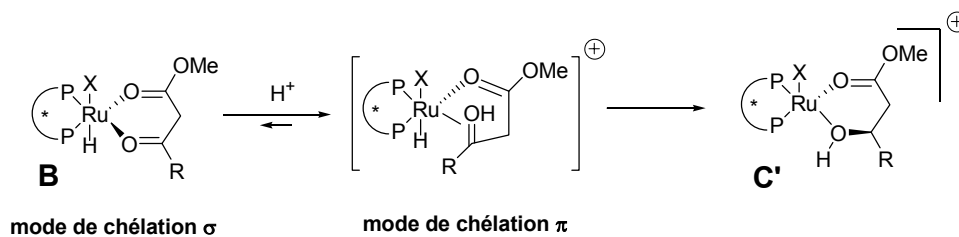
La liaison carbonyle s'insère alors dans la liaison Ru-H *via* un état de transition cyclique à 4 chaînons pour donner l'intermédiaire alkoxy-ruthénium **C**. Cette étape est stéréodéterminante, elle permet de comprendre la discrimination énantiofaciale exercée par le catalyseur chiral sur le substrat. *L'intermédiaire favorisé énergétiquement est celui pour lequel les interactions stériques ligand / substrat sont minimisées.*

Le β-hydroxyester obtenu est libéré dans le milieu, soit par hydrogénéolyse du complexe alkoxy-ruthénium **C**, soit par protonolyse de **C** en présence d'un alcool, solvant couramment employé dans cette réaction.^{327,328b} Cette étape de libération du substrat est admise comme étant cinétiquement déterminante par analogie avec le mécanisme d'hydrogénation des oléfines.^{327b}

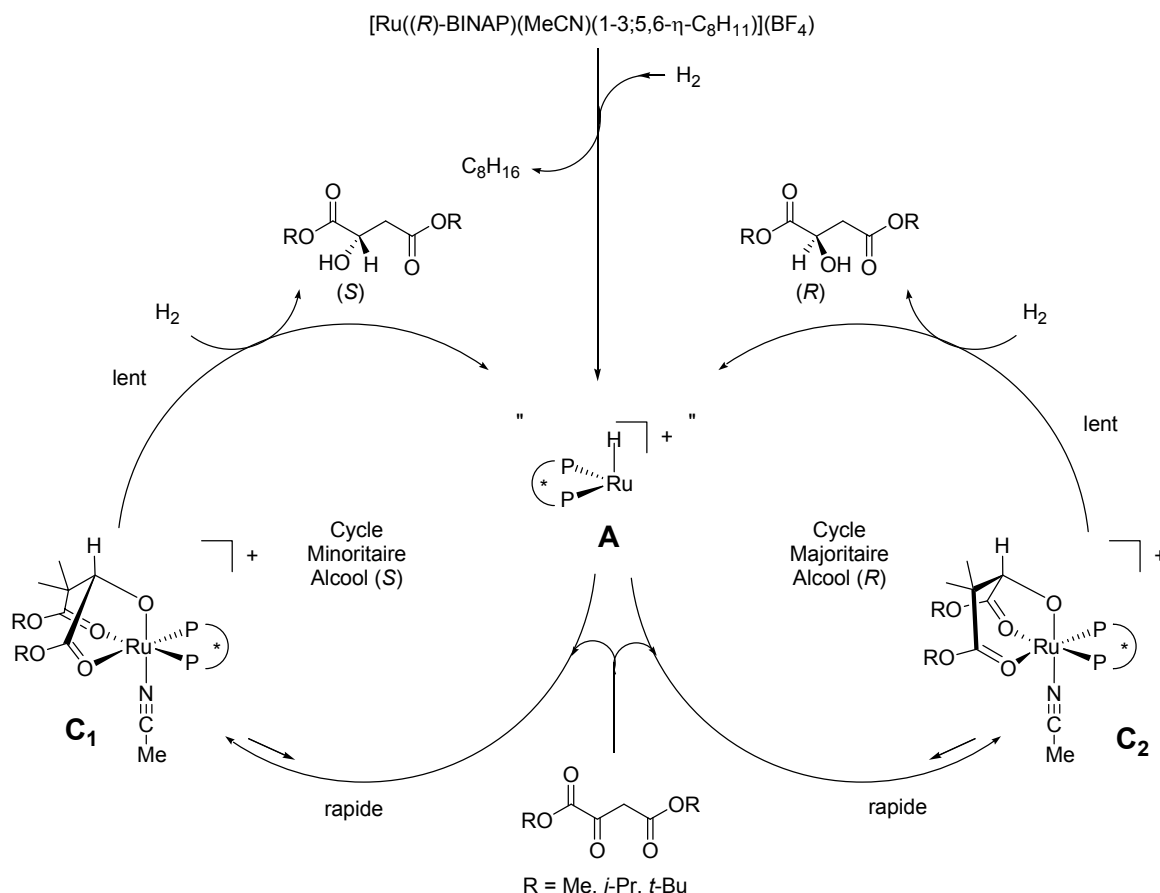
En 2001, l'équipe de Noyori a proposé un mécanisme légèrement modifié dans lequel le transfert de l'hydrure (**B**→**C**) s'accompagne d'une protonation pour former un intermédiaire alkoxy-ruthénium protoné **C'**.²⁸⁹ Les auteurs émettent l'hypothèse que cette protonation permet de faciliter le passage d'un mode de chélation σ à un mode de chélation π de la cétone, nécessaire à son insertion dans la liaison Ru-H (Schéma 192).³³⁰ Par ailleurs, de nombreux groupes ont montré que, d'un point de vue expérimental, l'ajout d'un additif acide (type HX) permettait d'accélérer les cinétiques de réaction.³³¹

³³⁰ Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356.

³³¹ a) Taber, D.F.; Silverberg, L.J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227. b) King, S.A.; Thompson, A.S.; King, A.O.; Verhoeven, T.R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689. c) Kitamura, M.; Yoshimura, M.; Kanda, N.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8769. d) Wolfson, A.; Vankelecom, I.F.J.; Geresh, S.; Jacobs, P.A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *217*, 21.



Très récemment, Bergens a étudié plus en détail le mécanisme de cette réaction et a pu identifier, *pour la première fois*, des espèces catalytiques alkoxy-ruthénium de type C (Schéma 193).³³²



Cette équipe a étudié l'hydrogénation asymétrique d'un diester 1,4 comportant une fonction cétone prochirale en position 2 à l'aide d'un catalyseur de ruthénium cationique A $[\text{Ru}((R)\text{-BINAP})(\text{H})(\text{MeCN})_n(\text{solv})_{3-n}]\text{BF}_4$. Les expériences de RMN effectuées donnent de précieuses informations sur le cycle catalytique d'hydrogénation asymétrique des α - et β -cétosters et confirment un certain nombre des hypothèses précédentes du Schéma 191 :

✓ L'étape d'insertion du groupement carbonyle prochiral dans la liaison Ru-H est l'étape rapide du cycle (A→C). Les auteurs ont montré, en utilisant des quantités

³³² Daley, C. J. A.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3680.

stoechiométriques d'hydruure de ruthénium **A** et de substrat, que cette réaction **A**->**C** avait lieu quantitativement même à très basse température (-30°C). D'autre part, elle est faiblement réversible (10 à 20%). Cet équilibre conduit à deux complexes alkoxy-ruthénium diastéréomères **C**₁ et **C**₂ isolables (Schéma 193).

✓ L'étape de libération du produit de la réaction par hydrogénolyse (**C** -> **A**) est lente et irréversible. Elle ne se produit à des vitesses significatives que dans les conditions réelles de la réaction d'hydrogénation (50 bar, 50°C). Il s'agit donc bien de l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique.

✓ Le rapport des deux produits d'hydrogénation énantiomères est semblable au rapport des complexes alkoxy-ruthénium diastéréomères **C**₁ et **C**₂, ce dernier étant contrôlé par les répulsions stériques entre le ligand chiral et le substrat (contrôle thermodynamique).

II. Influence des propriétés stériques et électroniques des diphosphines atropoisomères en hydrogénation asymétrique

Ces rappels bibliographiques nous ont permis de mieux comprendre le rôle décisif joué par les diphosphines chirales par atropoisomérisation dans le contrôle de la sélectivité du processus catalytique, notamment en hydrogénation asymétrique. Les paramètres structuraux du ligand, au niveau stérique et électronique, déterminent l'activité et la sélectivité des catalyseurs correspondants.

Pour les diphosphines chirales par atropoisomérisation, ces paramètres stériques et électroniques sont influencés par deux facteurs principaux :

- ✓ La nature du squelette biaryle (binaphtyle, biphenyle ou bihétéroaromatique) et de ses substituants (taille, propriétés électroniques),
- ✓ La nature des groupements portés par le phosphore (taille, propriétés électroniques)

Dans le cadre de notre étude comparative des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS avec d'autres diphosphines à motif biphenyle ou binaphtyle (BINAP, MeO-BIPHEP, SEGPHOS), nous avons voulu établir précisément les profils stériques et électroniques de ces deux nouvelles diphosphines, afin de mieux comprendre leur comportement en catalyse.

A. Profil stérique des diphosphines chirales par atropoisomérisation

1. Rappels bibliographiques

a. Angle de cône (Tolman)

L'influence des paramètres stériques des ligands sur les propriétés des complexes organométalliques a été étudiée pour la première fois par Tolman en 1970.^{333a} Avant ces

³³³ a) Tolman, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2956. b) Tolman, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 53. c) Tolman, C.A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.

travaux, l'effet des ligands phosphorés n'avait été rationalisé qu'en termes de propriétés électroniques.

L'angle de Tolman permet de quantifier l'encombrement stérique d'une phosphine trisubstituée. Pour les monophosphines, cet angle est l'angle α d'un cône centré à 2.28 Å du centre de l'atome de phosphore et tangent aux trois groupements R de la phosphine. Plus les groupements R sont volumineux, plus α est grand.

Tolman a étendu cette échelle stérique aux phosphines non-symétriques et aux diphosphines^{333b} en définissant l'angle de cône α comme la moyenne des angles de cône α_1 et α_2 associés aux substituants R_1 et R_2 de l'atome de phosphore (définis comme précédemment) et de l'angle P-M-P (θ_3) (Schéma 194).

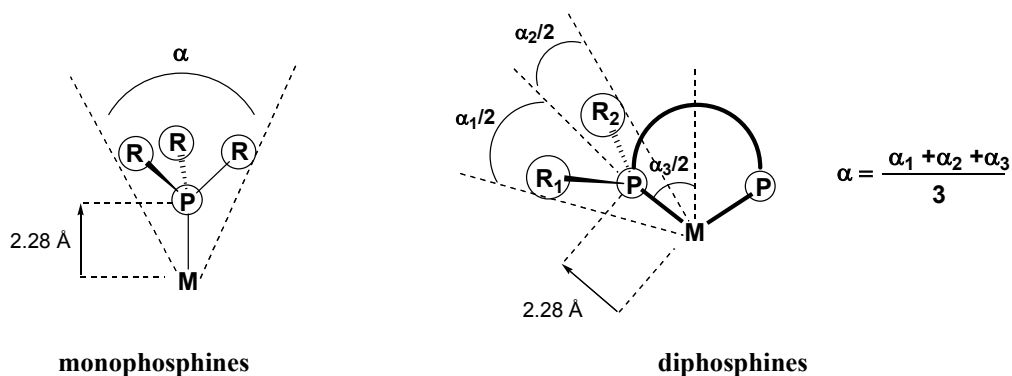


Schéma 194

Une méthode de mesure de ce paramètre stérique a été proposée par Bartik pour diverses monophosphines tertiaires (L). Cette équipe a mis en évidence une corrélation entre le déplacement chimique en RMN ^{31}P des complexes *trans*-PdCl₂L₂ et l'angle cone α .³³⁴

Dans le cas de diphosphines chirales par atropoisomérisation comportant des groupements identiques sur les atomes de phosphore (ex : PPh₂), ce paramètre ne permet pas de distinguer précisément deux ligands comportant des squelettes biaryles différents. En revanche, pour une même série de diphosphines analogues comme celles que nous avons synthétisées dans la partie B (*m*-Xyl-, *p*-Tol- et *p*-CF₃-SYNPHOS), ce paramètre permettrait de quantifier l'encombrement des groupements aryle portés par le phosphore et donc la taille des *quadrants* qui déterminent l'environnement chiral autour du métal.

b. Angle de chélation β

L'angle de chélation β d'une diphosphine au sein d'un complexe organométallique dépend à la fois de la distance entre les deux atomes de phosphore ($d(\text{P-P})$) et de la distance entre le métal et un des atomes de phosphore ($d(\text{M-P})$) (Schéma 195). Sa valeur exacte est :

$$\beta = (\text{P-M-P}) = 2 \arcsin [d(\text{P-P}) / 2d(\text{M-P})]$$

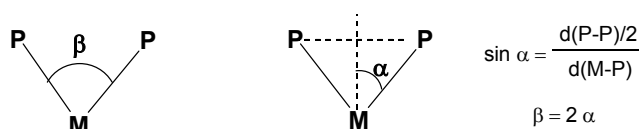


Schéma 195

³³⁴ Himmler, T.; Bartik, T. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 293, 343.

Ainsi, pour une même diphosphine, la valeur de β va varier en fonction de la géométrie du complexe, de la flexibilité du ligand (variations de $d(P-P)$) et de ses propriétés électroniques ($d(M-P)$). β est donc un « compromis » entre l'angle de chélation adopté par le métal et celui adopté par le ligand.

Afin de pouvoir obtenir une échelle de comparaison fiable entre différentes diphosphines, l'équipe de Van Leeuwen a évalué l'angle de chélation β selon deux méthodes :³³⁵

✓ La première méthode consiste à définir β comme la moyenne des angles de chélation adoptés par une diphosphine donnée dans l'ensemble des complexes disponibles dans les bases de données cristallographiques. Comme nous l'avons vu, ces valeurs dépendent de la distance M-P dans chaque complexe et la moyenne est donc calculée à partir des valeurs de β « standardisées », c'est à dire correspondant à une distance M-P arbitraire de 2.315Å. ceci permet d'obtenir une comparaison pertinente des différentes diphosphines selon leur angle de chélation.

✓ La deuxième méthode utilise la modélisation moléculaire pour calculer les angles de chélation « standardisés » ($d(M-P)$ fixée à 2.315Å) des diphosphines dont aucune (ou peu de) donnée(s) cristallographique(s) sont disponible(s). Les comparaisons effectuées entre les valeurs de β obtenues à partir des données cristallographiques et par modélisation moléculaire montrent des ordres de variations comparables entre les angles de chélation des différentes diphosphines comparées.

Ainsi, l'angle β est un outil de comparaison pertinent dans le cas où les diphosphines étudiées comportent des squelettes radicalement différents comme par exemple le ligand dppe ($\beta = 85^\circ$), le BINAP ($\beta = 92^\circ$), et le XantPHOS ($\beta = 107^\circ$), représentés sur le Schéma 196.³³⁵ De nombreux groupes ont d'ailleurs tenté d'établir une corrélation entre l'angle de chélation β et les sélectivités observées³³⁶ dans des réactions catalytiques telles que l'hydroformylation,³³⁷ l'hydrocyanation³³⁸ ou les réactions de couplage croisé.³³⁹

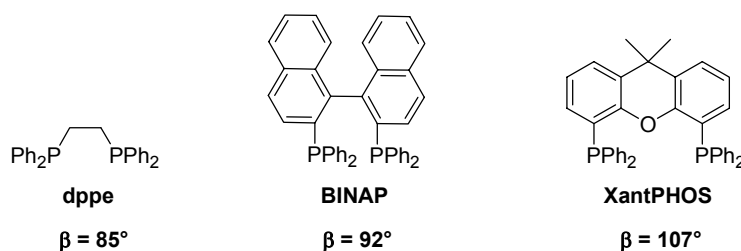


Schéma 196

³³⁵ Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* **1999**, 1519.

³³⁶ Revue : van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741.

³³⁷ 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.

³³⁸ 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.

³³⁹ 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.

En revanche, au sein de la famille des diphosphines chirales par atropoisomérisation, les différences d'angle de chélation β entre les différentes diphosphines sont très faibles pour un même type de complexe. Sannicolò a montré que ceci restait valable même entre les ligands à motif biphenyle et ceux à motif bihétéroaromatique, puisque l'angle de chélation du complexe $\text{PdCl}_2(\text{BINAP})$ ($\beta = 92.7$) mesuré à partir de données cristallographiques est quasiment identique à celui du complexe $\text{PdCl}_2(\text{tetraMe-BITOP})$ ($\beta = 92.0$).³⁴⁰

L'angle de chélation β n'est donc pas un paramètre stérique qui permet de distinguer des différences géométriques fines entre plusieurs diphosphines chirales par atropoisomérisation. Nous nous sommes donc intéressés à l'angle dièdre θ du motif biaryle qui représente un paramètre géométrique intrinsèque de cette famille de ligands.

c. Angle dièdre θ

La discrimination énantiofaciale observée avec les diphosphines chirales par atropoisomérisation en catalyse asymétrique est déterminée par l'agencement spatial des groupements phényle pseudo-équatoriaux, portés par les atomes de phosphore. Selon la configuration du ligand, ces groupements phényle encombrant les *quadrants* sud-est et nord-ouest (ligands de configuration (*R*)) ou bien les *quadrants* sud-ouest et nord-est autour du ruthénium (ligands de configuration (*S*)) (Schéma 197).

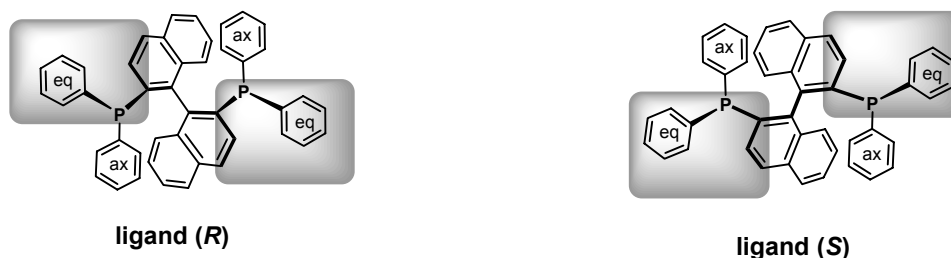


Schéma 197

Lorsque la diphosphine est chélatée à un métal de transition, la valeur de l'angle dièdre θ du squelette biaryle définit la position des groupements portés par l'atome de phosphore dans l'espace autour du métal. Lorsque l'angle θ diminue, les groupements aromatiques en position pseudo-équatoriale sont plus proches du substrat, augmentant de ce fait l'interaction stérique substrat/complexe. Ainsi, comme indiqué dans l'exemple du Schéma 198, la diphosphine $(\text{P}^*\text{P})^2$ possédant l'angle dièdre le plus faible devrait permettre une meilleure discrimination énantiofaciale du substrat d'hydrogénation et donc conduire à de meilleures énantiosélectivités.

³⁴⁰ Benincori, T.; Rizzo, S.; Pilati, T.; Ponti, A.; Sada, M.; Pagliarini, E.; Ratti, S.; Giuseppe, C.; de Ferra, L.; Sannicolò, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2289.

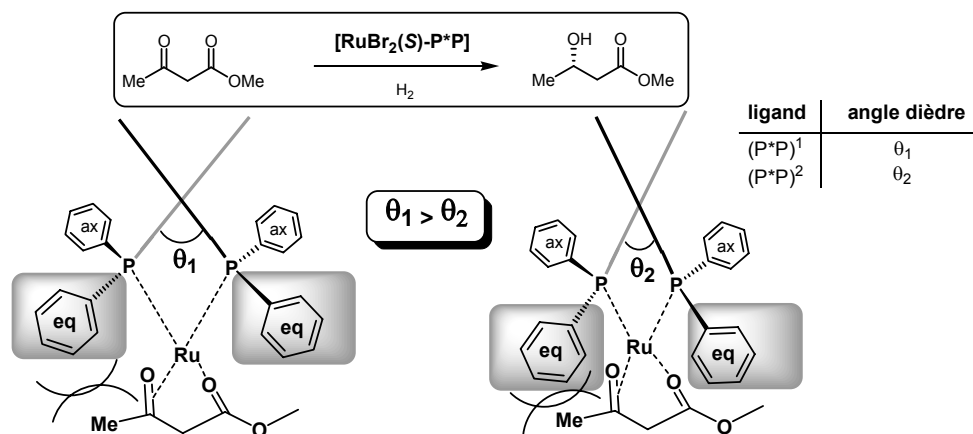
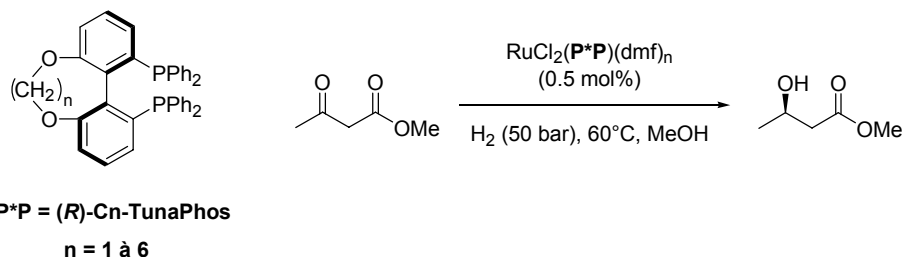


Schéma 198

Ce principe simple sur le rôle de l'angle θ avait déjà été évoqué lors des premières études sur le BIPHEMP et ses analogues.^{86b} Il a été repris en 2000 par Zhang lors d'une étude sur l'utilisation de diphosphines atropoisomères à angle dièdre ajustable, les Cn-TunaPhos.¹¹² Les angles dièdres des Cn-TunaPhos, du MeO-BIPHEP et du BINAP ont été calculés avec le logiciel CAChe³⁴¹ sur la base du champ de force MM2 (mécanique moléculaire). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant. Les auteurs tentent ensuite une corrélation entre la valeur de ces angles dièdres et l'énantiosélectivité dans l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters. L'exemple de l'acétoacétate de méthyle est représenté dans le Schéma 199.



diphosphine	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	MeO-BIPHEP	BINAP
angle dièdre θ (°)	60	74	77	88	94	106	87	87
ee (%)	90.9	90.8	97.7	99.1	97.1	96.5	97.9	98.4

Schéma 199

Les auteurs observent un excès énantiomérique optimum pour $n = 4$ et $\theta = 88^\circ$. Il n'y a pas de corrélation systématique entre l'angle θ et les excès énantiomériques pour cette réaction. Par exemple, le BINAP et le MeO-BIPHEP, qui ont le même angle θ selon ces calculs ($\Delta\theta = 0^\circ$), donnent un Δee de 0.5%. Or, un Δee semblable (0.6%) est observé entre le C₃-TunaPhos et le C₅-TunaPhos qui ont un $\Delta\theta$ de 17° . Ces résultats ne semblent pas tout à fait rationalisables. Une certaine imprécision pourrait venir du fait que les angles θ sont calculés sur les diphosphines non complexées, alors que la chélation à un métal de transition pourrait les modifier sensiblement.

Depuis ces travaux préliminaires, cette équipe a montré que le C₄-TunaPHOS ne donnait pas systématiquement les meilleures énantiosélectivités sur tous les substrats testés en

³⁴¹ CAChe : Computer Aided Chemistry.

hydrogénation asymétrique. Par exemple, dans le cas d'oléfines fonctionnalisées comme les acétates d'énol, c'est le C₂-TunaPHOS qui permet d'obtenir les meilleures énantiosélectivités parmi cette famille de ligands.¹¹⁷

En 2001, Saito a repris ce concept de contrôle de l'énantiosélectivité par l'angle dièdre pour expliquer les résultats excellents obtenus en hydrogénation asymétrique par les complexes ruthénium-SEGPHOS.¹¹¹ Dans cette étude, les angles dièdres de plusieurs diphosphines sont estimés au sein de diphosphines chélatées dans les complexes de type *Ikariya-Mashima* [$\{RuCl(P^*P)\}_2(\mu-Cl)_3$][NH₂Et₂]⁺ par calculs de modélisation moléculaire avec le logiciel CAChe (méthode MM2). Les résultats obtenus sont réunis sur le Schéma 200.

diphosphine	angle dièdre (°)
BINAP	73.5
BIPHEMP	72.0
MeO-BIPHEP	68.6
SEGPHOS	65

Schéma 200

Il est à souligner que les angles calculés pour le BINAP et le MeO-BIPHEP sont différents ($\Delta\theta = 4.9^\circ$) alors qu'ils étaient identiques dans les calculs de Zhang (Schéma 199). De plus, nous pouvons observer une décroissance de l'angle θ dans l'ordre suivant : BINAP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP et SEGPHOS. Les quatre ligands ont été utilisés dans l'hydrogénation du 2-oxo-propanol avec des complexes de type *Ikariya-Mashima*. Les excès énantiomériques obtenus sont rassemblés dans le Schéma 201.

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{H}_2 \text{ (30 bar), } 65^\circ\text{C, MeOH}]{[\text{Ru}] / \text{P}^*\text{P} \text{ S/C} = 2000} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \end{array} $				
Conv 100%				
$\text{P}^*\text{P} = \begin{array}{l} \text{(R)-BINAP} \\ \text{(R)-BIPHEMP} \\ \text{(R)-MeO-BIPHEP} \\ \text{(R)-SEGPHOS} \end{array}$				
diphosphine	BINAP	BIPHEMP	MeO-BIPHEP	SEGPHOS
angle dièdre (°)	73.5	72.0	68.6	65
ee (%)	89	92.5	96	98.5

Schéma 201

On constate que les excès énantiomériques augmentent régulièrement lorsque l'angle dièdre diminue. Selon les auteurs, plus θ est faible, plus l'interaction substrat/ligand augmente et plus le catalyseur est énantiosélectif (Schéma 198). Le SEGPHOS serait donc le ligand géométriquement "idéal" avec l'angle dièdre le plus faible de la série de diphosphines à motif biphenyle du Schéma 201.

Ainsi, l'analyse de la littérature nous permet de constater qu'il existe, peut être, une corrélation entre l'angle dièdre θ et l'énantiosélectivité obtenue avec les diphosphines atropoisomères, mais elle n'est pas forcément la même pour toutes les réactions et tous les substrats. D'autre part les études menées par les équipes de Zhang et de Saito ne tiennent pas compte de l'influence des paramètres électroniques des diphosphines sur leurs performances en catalyse asymétrique.

Ces rappels bibliographiques sur les propriétés stériques des diphosphines chirales par atropoisomérisation nous montrent que l'angle dièdre θ du motif biaryle est un paramètre structural de choix pour évaluer les différences structurales des squelettes biaryles et expliquer les différences de sélectivité observées expérimentalement en catalyse.

Nous avons donc choisi d'établir un classement général des ligands de cette famille en fonction de l'angle dièdre de leur motif biaryle, en intégrant à ce classement les ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS, ainsi que leurs analogues les plus proches (BINAP, MeO-BIPHEP, SEGPPOS,...).

2. Intérêt de la modélisation moléculaire

Comme pour l'angle de chélation β , l'angle dièdre θ du motif biaryle peut être obtenu à partir des données cristallographiques disponibles dans la littérature. Cependant, les valeurs mesurées dépendent du type de complexe dans lequel la diphosphine intervient. Afin d'illustrer ces variations d'angle dièdre pour un même ligand, nous avons rassemblé dans le Tableau 11 les valeurs d'angle dièdre relevées pour le BINAP dans différents complexes identifiés par diffraction de rayons X.

entrée	complexe (L* = BINAP)	angle dièdre θ du squelette binaphtyle (°)	ref
1	[RuCl(C ₆ H ₆)(L*)]BF ₄	75.7	342
2	Ru(L*)(OCOCMe=CHMe) ₂	74.0	343
3	RuHCl(L*) ₂	68.4-70.9	344
4	Ru(OCO- <i>t</i> Bu) ₂ (L*)	65.6	298
5	[Rh(L*)(nbd)]ClO ₄	74.4	345
6	PdCl ₂ (L*)	70.2	346

Tableau 11

On constate que la valeur de l'angle dièdre varie de façon assez importante, puisque θ est compris entre 65.6° (entrée 4) et 75.7° (entrée 1) selon le type de complexe dans lequel le BINAP intervient. Ceci est dû à la flexibilité importante du squelette binaphtyle. Cette caractéristique rend par conséquent impossible la comparaison des ligands de cette famille au sein de complexes de nature différente.

Nous avons donc essayé d'établir une première échelle comparative des diphosphines atropoisomères à motif biphenyle en fonction de leur angle dièdre à partir des données disponibles dans la littérature pour des structures identiques. Les valeurs d'angle dièdre rassemblées par type de structure (bis(oxyde de phosphine), complexe PdCl₂(L*), complexe [Rh(L*)(diène)]X (X = BF₄ ou ClO₄) sont données dans le Tableau 12.

³⁴² Mashima, K.; Kusano, K.-H.; Ohta, T.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1208.

³⁴³ Ashby, M.T.; Khan, M.A. *Organometallics* **1991**, 10, 2011.

³⁴⁴ Kawano, H.; Ishii, Y.; Kodama, T.; Saburi, M.; Uchida, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 1311.

³⁴⁵ Toriumi, K.; Ito, T.; Takaya, H.; Souchi, T.; Noyori, R. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, 38, 807.

³⁴⁶ Aikawa, K.; Kainuma, S.; Hatano M.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 183.

type de structure	angle dièdre θ (°)				
	H ₈ -BINAP	BINAP	BIPHEMP	SYNPHOS	SEGPLHOS
	-	90.3 ^a		85.0 ^b	71.7 ^b
PdCl ₂ (L*)	-	70.2 ^c	-	-	60.1 ^c
[Rh(L*)(diène)]X	80.3 ^d	74.4 ^e	71.8 ^f	-	-

a : complexe (S)-BINAP / acide (-)-camphorsulphonique (ref 184)

b : complexe L* / acide dibenzoyltartrique (ref 347 et 111)

c : ref 346

d : diène = cod, X = ClO₄ (ref 348)

e : diène = nbd, X = ClO₄ (ref 345)

f : diène = nbd, X = BF₄ (ref 86b)

Tableau 12

Ces valeurs d'angle dièdre permettent d'établir un classement partiel des diphosphines chirales par atropoisomérisation. Ainsi, le H₈-BINAP possède l'angle dièdre le plus élevé, suivi du BINAP, du SYNPHOS, et enfin du SEGPLHOS qui présente l'angle dièdre le plus faible de cette série de ligands. Cet ordre de variation est rappelé sur le Schéma 202 où nous précisons la structure de ces différentes diphosphines.

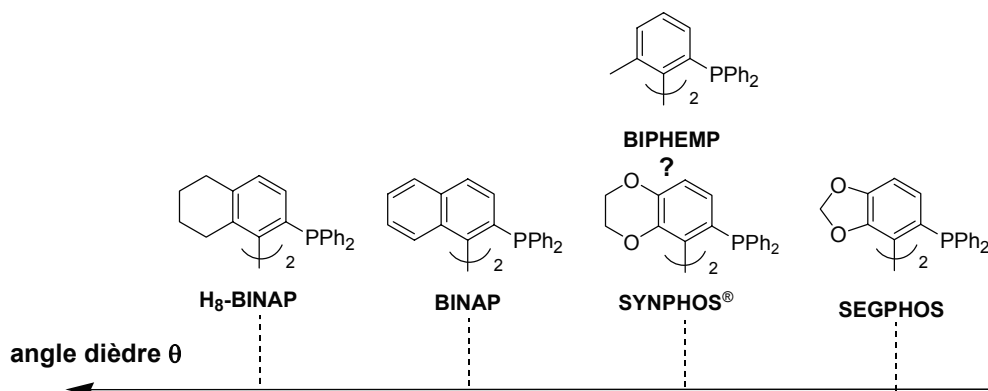


Schéma 202

Cependant, certaines ambiguïtés demeurent dans ce classement puisqu'aucune de ces données ne permet par exemple de comparer directement les angles dièdres du BIPHEMP et celui du SYNPHOS. D'autre part, comme nous venons de le voir, une étude comparative rigoureuse et quantitative nécessiterait la comparaison des diphosphines au sein du même complexe.

C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers la modélisation moléculaire afin de pouvoir comparer un grand nombre de diphosphines chirales par atropoisomérisation au sein de structures identiques et d'avoir accès à une véritable échelle de classement des angles dièdres. La modélisation moléculaire utilise des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique) pour déterminer la géométrie d'une molécule et évaluer ses propriétés physico-chimiques. Parmi toutes ces méthodes de modélisation, la mécanique moléculaire (MM) s'est largement

³⁴⁷ Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931.

³⁴⁸ Zhang, X.; Mashima, K.; Koyano, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1994**, 2309.

développée afin de déterminer en première approximation la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels.

La mécanique moléculaire constitue une méthode d'analyse conformationnelle quantitative. Contrairement aux méthodes quantiques qui s'appuient sur la structure électronique de la molécule, seule sa géométrie est prise en compte afin de calculer son énergie. Le principe de base de cette méthode de modélisation est d'ajuster les différents paramètres géométriques de la structure moléculaire (distances inter-atomiques, angles de liaisons, angles dièdres...) de façon à minimiser la valeur de la fonction énergétique.³⁴⁹

3. Résultats : mesure du paramètre angle dièdre θ

a. Principe des calculs

Le paramètre θ (angle dièdre) semble être une donnée géométrique de choix pour classer les diphosphines atropoisomères selon leur profil stérique. Afin d'évaluer ce paramètre, nous avons choisi de modéliser plusieurs diphosphines de cette famille par une méthode de mécanique moléculaire à l'aide du logiciel CAChe³⁴¹ Worksystem Pro 5.0 paramétré de la façon suivante :

- ✓ *champ de force* : MM2 (Molecular Mechanics 2).
- ✓ *type de calcul* : optimisation de structure par minimisation de l'énergie stérique.
- ✓ *méthode d'optimisation* : gradient conjugué (nombre d'itérations maximum de 3000 ou convergence de l'énergie à 10^{-4} kcal.mol⁻¹ près).

Trois types de structures ont été étudiés pour chaque diphosphine de cette étude :

- ✓ **structure A** : la diphosphine libre (P*P).

Le Schéma 203 représente le type de structure obtenu par exemple avec le ligand (*S*)-DIFLUORPHOS. Cette vue permet de visualiser l'angle dièdre θ du squelette biaryle, ainsi que les phényles en positions pseudo-équatoriale (eq) qui encombrant l'espace autour du métal.

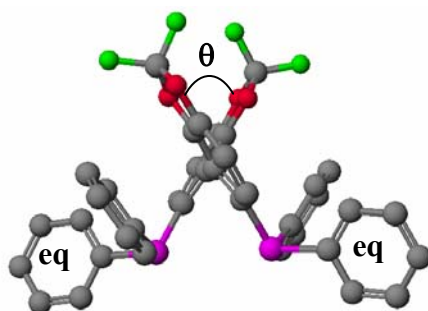
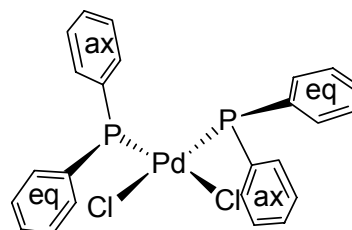
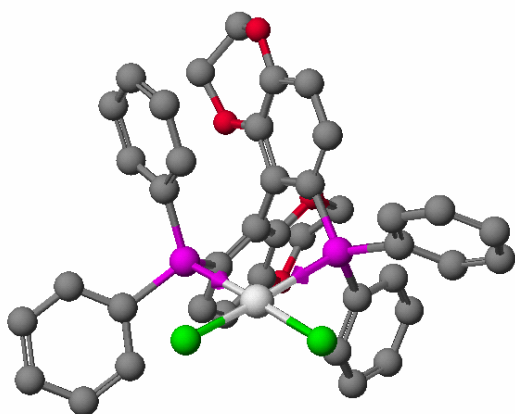


Schéma 203 : ligand (*S*)-DIFLUORPHOS

³⁴⁹ Le principe des calculs de modélisation moléculaire (champ de force, méthodes de minimisation de l'énergie) est détaillé en annexe de ce manuscrit (annexe 2).

✓ **structure B** : le complexe $\text{PdCl}_2(\text{P}^*\text{P})$. Cette structure permet d'avoir accès aux caractéristiques géométriques des diphosphines au sein d'un complexe organométallique plan carré simple et bien documenté dans la littérature (voir Tableau 12).

Dans ces complexes du palladium(II) minimisés pour chaque diphosphine, on constate que les groupements phényle portés par les atomes de phosphore s'orientent en positions pseudo-axiale et pseudo-équatoriale autour du métal. Cette structure correspond aux structures géométriques déjà obtenues par diffraction des rayons X de ce type de complexes.^{340,346,350} La structure du Schéma 204 a été obtenue par exemple pour le complexe $\text{PdCl}_2[(S)\text{-SYNPHOS}]$.



structure B

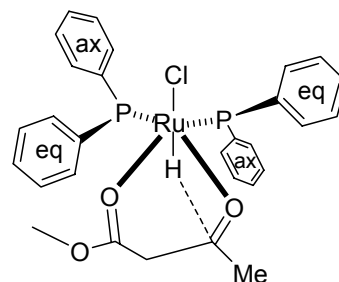
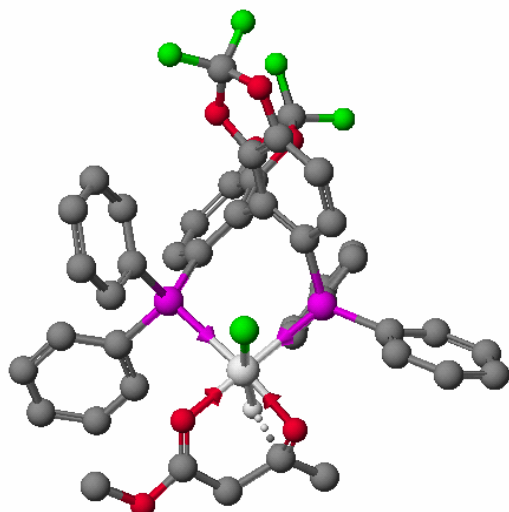
(Le motif biphényle est omis pour la clarté de la représentation)

Schéma 204

✓ **structure C** : il s'agit d'un modèle de l'état de transition $[\text{RuHCl}(\text{P}^*\text{P})(\text{substrat})]$ intervenant dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétoacétate de méthyle (substrat) catalysée par les complexes du ruthénium(II) (étape stéréodéterminante). Les deux approches envisageables pour la chélation du substrat sur le ruthénium ont été modélisées (approche face *Re* : structure C_1 et approche face *Si* : structure C_2). L'étude de ces complexes permet d'avoir accès aux caractéristiques géométriques des diphosphines au sein d'un complexe organométallique de géométrie octaédrique.

L'acétoacétate de méthyle est complexé au monohydrure de ruthénium chiral $\text{RuHCl}(\text{P}^*\text{P})$ par l'intermédiaire des deux fonctions carbonyles. Nous avons choisi de modéliser cet état de transition en créant une liaison faible entre l'atome d'hydrogène du complexe et l'atome de carbone de la fonction cétone du substrat, modélisant ainsi un mode de chélation π de la cétone sur le métal. Comme dans le complexe $\text{PdCl}_2(\text{P}^*\text{P})$, les groupements phényle adoptent une orientation pseudo-axiale/pseudo-équatoriale. Les deux états de transition diastéréomères ont été modélisés et sont représentés sur le Schéma 205 (structure C_1) et le Schéma 206 (structure C_2) avec l'exemple du ligand $(S)\text{-DIFLUORPHOS}$.

³⁵⁰ a) Complexe $[\text{PdCl}_2(\text{binap})]$: Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. I. *Organometallics* **1993**, 12, 4188. b) Complexe $[\text{PdCl}_2(\text{bitianp})]$: Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6244. c) Complexe $[\text{PdCl}_2(\text{bifap})]$: Gelpke, A. E.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Hiemstra, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2472.

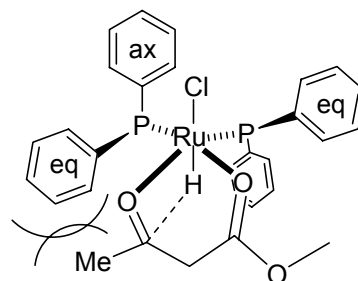
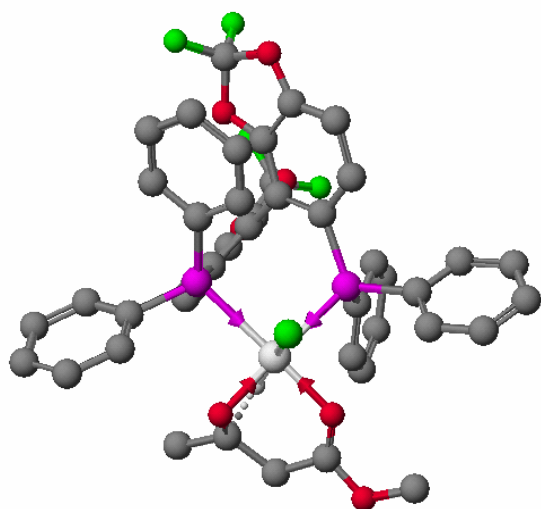


structure C₁

approche du substrat face *Re*

(Le motif biphenyle est omis pour la clarté de la représentation)

Schéma 205



structure C₂

approche du substrat face *Si*

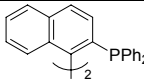
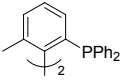
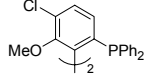
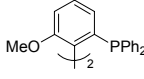
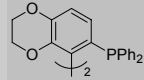
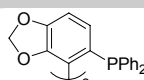
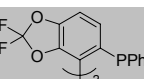
(Le motif biphenyle est omis pour la clarté de la représentation)

Schéma 206

Pour chaque structure A, B, C₁, C₂ optimisée par la méthode MM2 et pour chaque diphosphine, l'angle dièdre θ caractéristique du motif biaryle a été systématiquement relevé. Nous distinguerons dans la présentation de ces résultats les diphosphines à motif biphenyle et celles à motif bihétéroaromatique.

b. Diphosphines à motif biphenyle

Afin de pouvoir évaluer les propriétés stériques des deux nouveaux ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS, nous les avons comparés avec d'autres ligands analogues comportant un squelette binaphtyle ou biphenyle. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 13.

diphosphine ^(a)		angle dièdre θ (°)			
		structure A : diphosphine libre	structure B : complexe Pd(II)	complexe Ru(II)	
				structure C ₁	structure C ₂
	BINAP	86.2	79.2	79.5	78.1
	BIPHEMP	74.5	78.0	77.8	76.5
	Cl-MeO-BIPHEP	-	77.1	-	76.4
	MeO-BIPHEP	72.3	75.9	75.7	75.3
	SYNPHOS	70.7	73.6	75.4	73.2
	SEGPHOS	67.2	73.2	73.3	72.6
	DIFLUORPHOS	67.6	73.0	73.3	72.7

(a) diphosphines de configuration (S)

Tableau 13

On constate tout d'abord que l'ordre de variation des angles dièdres θ est le même quel que soit le type de structure modélisée (diphosphine libre ou chélatée) et quelle que soit la géométrie du complexe (complexe de Pd(II) plan carré **B** ou complexe de Ru(II) octaédrique **C**₁ et **C**₂). θ représente donc bien un paramètre intrinsèque des diphosphines chirales par atropoisomérisation qui définit la géométrie adoptée par le squelette biaryle.

On remarque que le BINAP possède systématiquement l'angle dièdre le plus grand quelque soit la structure modélisée. La valeur de θ obtenue pour le BINAP libre (86.2°, structure **A**) est particulièrement élevée par rapport aux autres ligands ($\Delta\theta = 11.7^\circ$ avec le BIPHEMP alors que cette différence n'est que de 1.2° lorsque les diphosphines sont complexées au palladium dans la structure **B**). En effet, lors de la minimisation d'énergie de cette structure, nous avons observé un phénomène de « π -stacking » entre les fragments naphthyle et les groupements phényles en position pseudo-axiale, ce qui induit la présence de nombreux minima d'énergie locaux et augmente sensiblement l'angle dièdre de la diphosphine libre (Schéma 207). Ce phénomène de « π -stacking » n'a pas été observé pour les ligands à motif biphenyle et pour le BINAP chélaté (structures **B**, **C**₁ et **C**₂).

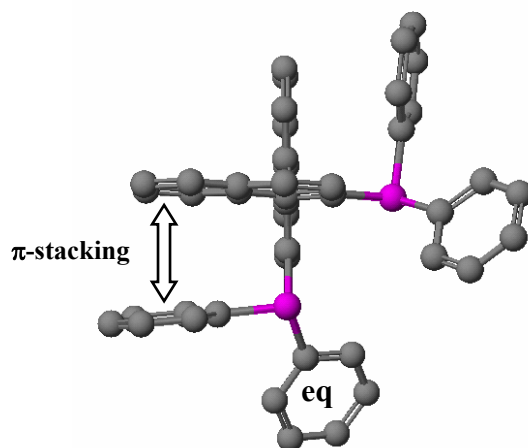


Schéma 207

Ainsi, cette étude nous a permis de classer les diphosphines à motif biphényle en fonction du paramètre angle dièdre θ (Schéma 208).

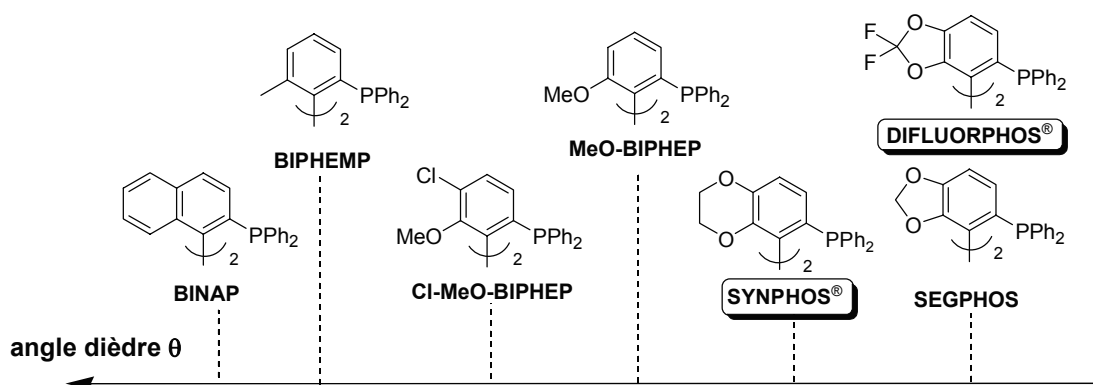


Schéma 208

On constate que les diphosphines à motif biphényle tétra-oxygéné (SEGPHOS, SYNPHOS, DIFLUORPHOS) sont parmi les angles dièdres les plus faibles de cette série. Ainsi, ce classement confirme celui établi par l'équipe de Saito entre les ligands BINAP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP et SEGPHOS selon une méthode de modélisation moléculaire analogue (voir Schéma 200). Il confirme également le classement partiel que nous avons établi précédemment selon les mesures d'angle dièdre effectuées à partir de données cristallographiques (voir Schéma 202).

Nos deux nouvelles diphosphines SYNPHOS et DIFLUORPHOS semblent donc présenter un profil stérique idéal pour obtenir de bonnes sélectivités en catalyse asymétrique puisqu'elles présentent un angle dièdre θ faible.

D'après les données du Tableau 13, nous remarquons également que dans les complexes du ruthénium(II), l'angle dièdre de la structure **C**₁ est toujours supérieur à celui de la structure **C**₂. L'interaction entre les groupements phényle et le substrat est donc plus importante dans la structure de type **C**₂. Cette interaction peut être quantifiée par le calcul de

l'énergie relative de la structure moléculaire. Nous avons systématiquement relevé ces valeurs pour les deux structures **C**₁ et **C**₂. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 14 .

diphosphine ^(a)	énergie relative (kcal/mol)	
	structure C ₁ approche face <i>Re</i>	structure C ₂ approche face <i>Si</i>
BINAP	-51.9	-49.4
BIPHEMP	-32.0	-29.2
MeO-BIPHEP	-29.3	-27.2
SYNPHOS	-27.6	-23.1
DIFLUORPHOS	-9.3	-4.9
SEGPPOS	-7.2	-3.1

(a) ligands de configuration (*S*)

Tableau 14

Pour chaque ligand, la différence d'énergie entre ces deux structures varie de 2 à 4 kcal/mol et l'état **C**₁ possède toujours l'énergie relative la plus basse. Cet intermédiaire correspond à une approche du substrat sur sa face *Re* pour lequel les interactions entre la chaîne latérale méthyle du β-cétoester et les groupements phényle du ligand en position pseudo-équatoriale sont minimisées (pour un ligand de configuration (*S*)). La structure **C**₁ est l'état de transition favorisé et conduit donc au produit d'hydrogénation majoritaire de configuration (*S*) (Schéma 209).

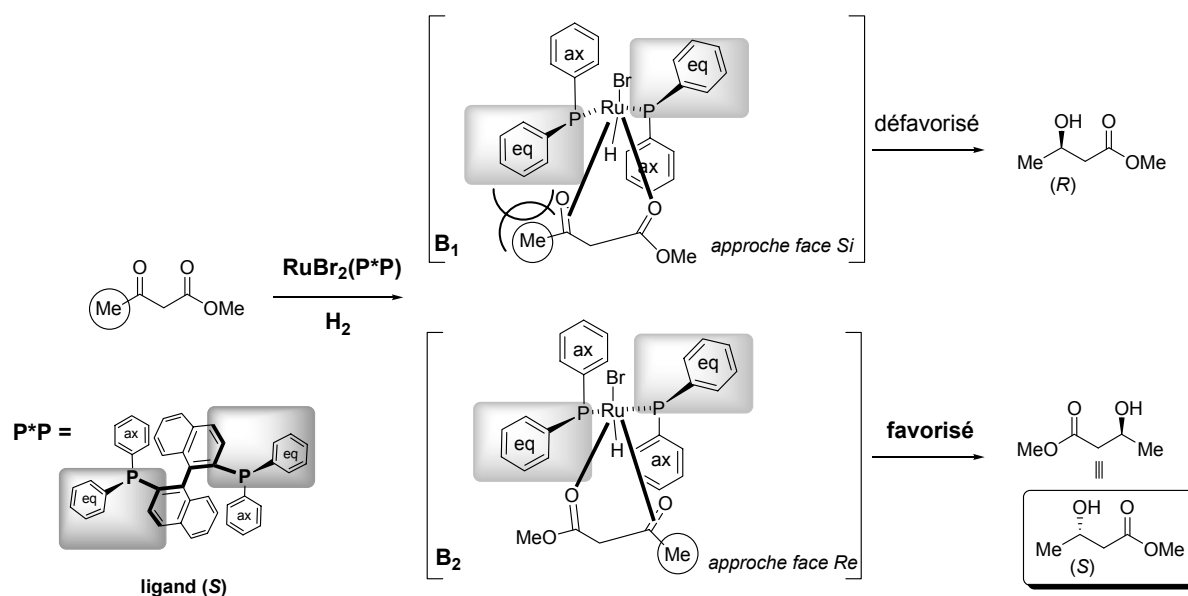


Schéma 209

Cette rationalisation stérique du sens de l'énantiosélectivité, observé en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de ruthénium(II), a été énoncée initialement par Noyori, sur la base des données de diffraction de rayons X du pré-catalyseur Ru(BINAP)(OAc)₂.²⁹⁸ Ce principe, également appelé *règle des quadrants*, permet d'expliquer les observations expérimentales concernant le sens de l'énantiosélectivité (voir Schéma 190).

Les différents analogues du SYNPHOS que nous avons synthétisés dans la partie B ont également été évalués selon leur profil stérique avec la méthode de modélisation moléculaire que nous venons de décrire. Les mesures d'angle dièdre que nous avons relevées pour les structures de type **B** et **C₂** sont rassemblées dans le Tableau 15.

diphosphine ^(a)	angle dièdre θ (°)	
	structure B : complexe Pd(II)	structure C₂ complexe Ru(II)
<i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	74.7	74.3
<i>p</i> -Tol-SYNPHOS	73.7	73.2
<i>p</i> -CF ₃ -SYNPHOS	73.7	73.0
SYNPHOS	73.6	73.2

(a) diphosphines de configuration (S)

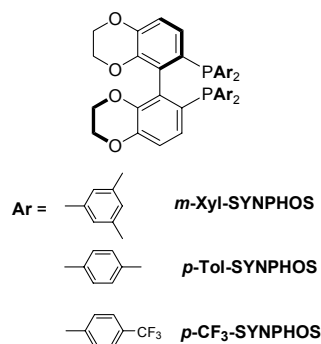


Tableau 15

Nous constatons que l'angle dièdre du motif benzodioxane est quasiment identique pour le SYNPHOS et ses analogues quel que soit le type de structure modélisée ($\theta = 73.6^\circ$ pour le SYNPHOS à 74.7° pour le *m*-Xyl-SYNPHOS dans le complexe (P*P)PdCl₂). L'introduction de substituants en *para* (*p*-Tol-SYNPHOS et *p*-CF₃-SYNPHOS) ne modifie quasiment pas l'angle dièdre du biaryle. En revanche, dans le cas de substituants en positions *meta* (*m*-Xyl-SYNPHOS), l'angle dièdre du biaryle est légèrement supérieur à celui du SYNPHOS. Dans tous les cas, l'angle dièdre des ligands de la série SYNPHOS reste inférieur à celui mesuré pour le ligand MeO-BIPHEP ($\theta = 75.9^\circ$ pour la structure de type **B** (P*P)PdCl₂) et supérieur à celui de la série SEGPHOS ($\theta = 73.2^\circ$ pour la structure de type **B**).

c. Diphosphines à motif bihétéroaromatique

Il est beaucoup plus difficile d'établir une échelle de comparaison stérique rigoureuse des diphosphines à motif bihétéroaromatique, tant la variété des structures utilisées est grande pour cette famille de ligands.

Il nous semble cependant possible d'établir une comparaison entre les angles dièdres des ligands BITIANP, tetraMe-BITIANP et BICUMP, puisqu'ils comportent tous un squelette bihétéroaromatique à 5 chaînons dans lequel l'hétéroatome est en *ortho* du groupement diphénylphosphine. Les angles dièdres des biaryles au sein des complexes PdCl₂(P*P) modélisés avec le logiciel CAChe (méthode MM2) sont indiqués dans le Tableau 16, en comparaison avec les valeurs mesurées à partir des données cristallographiques disponibles pour ces complexes.^{350b}

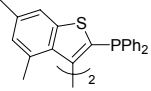
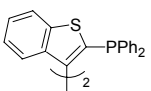
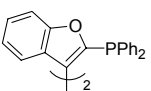
diphosphine ^(a)		angle dièdre θ (°)	
		Modélisation moléculaire structure B : complexe $\text{PdCl}_2(\text{P}^*\text{P})$	Données RX ^{350b} structure B : complexe $\text{PdCl}_2(\text{P}^*\text{P})$
	tetraMe-BITIANP	73.7	75.6
	BITIANP	65.6	69.6
	BICUMP	61.0	45.4

Tableau 16

On constate que la cohérence entre les valeurs modélisées et réelles est bonne, puisque l'ordre de variation des angles dièdres pour ces trois ligands est le même quelle que soit la méthode utilisée :

$$\theta(\text{BICUMP}) < \theta(\text{BITIANP}) < \theta(\text{tetraMe-BITIANP})$$

Le squelette bi(benzothiophène) du BITIANP présente donc un angle dièdre plus élevé que le squelette bibenzofurane du BICUMP. Dans le cas du BICUMP et du tetraMe-BITIANP, on observe sur les structures minimisées une distorsion du motif biaryle avec une perte de symétrie C_2 de la structure. Cette distorsion avait également été visualisée sur les clichés RX des complexes $\text{PdCl}_2(\text{P}^*\text{P})$ avec les ligands BICUMP.^{350b}

A ce stade, il nous semble difficile d'établir une échelle stérique commune basée sur la mesure des angles dièdres du biaryle entre les ligands bihétéroaromatiques et les ligands biphényliques, tant les différences géométriques entre ces deux familles de ligands sont importantes.

4. Bilan

Nous avons montré que l'angle dièdre θ du motif biaryle était un paramètre sérieux de choix pour quantifier les effets stériques des diphosphines chirales par atropoisomérisation. Les ligands SEGPHOS, SYNPHOS et DIFLUORPHOS comportent les angles dièdres les plus faibles de cette famille de ligands, ce qui leur confère *a priori* des propriétés stériques idéales pour être des ligands très sélectifs en hydrogénation asymétrique.

Cependant, cette étude stérique ne nous permet pas d'établir de différence structurale entre les ligands SEGPHOS et DIFLUORPHOS par exemple qui présentent le même angle dièdre. De même, aucune différence stérique n'a pu être mesurée entre les deux analogues *p*-Tol- et *p*-CF₃-SYNPHOS, qui présentent eux aussi des angles dièdres identiques. Il est donc nécessaire que cette étude structurale des diphosphines atropoisomères soit complétée par une mesure précise des propriétés électroniques de ces ligands.

B. Profil électronique des diphosphines chirales par atropoisomérisation

1. Rappels bibliographiques

De nombreuses méthodes ont été décrites dans la littérature pour évaluer et quantifier les caractéristiques électroniques des ligands de type diphosphine, et plus particulièrement la densité électronique sur les atomes de phosphore. Nous présentons ici trois de ces méthodes qui ont été appliquées plus particulièrement aux diphosphines chirales par atropoisomérisation.

a. Mesure du pouvoir σ -donneur (diphosphine libre)

Le pouvoir σ -donneur d'une diphosphine, c'est à dire la disponibilité plus ou moins grande du doublet libre des atomes de phosphore vis à vis des orbitales du métal, peut s'évaluer en RMN du phosphore par la mesure des constantes de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ dans des disélénures de diphosphine correspondantes $((\text{P}^*\text{P})\text{Se}_2)$.

En effet, les travaux de Allen et Taylor³⁵¹ ont montré que plus cette constante de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ était grande, plus la distance entre les atomes de phosphore et de sélénium était petite, c'est à dire moins la diphosphine était basique. Ainsi, si la diphosphine est substituée par des groupements électro-attracteurs, cette constante augmente ; alors que si elle est substituée par des groupements électro-donneurs, elle diminue. L'équipe de Keay a utilisé ce résultat pour comparer le pouvoir σ -donneur de trois diphosphines atropoisomères, le BINAP, le BITIANP et le BINAPFu (Schéma 210).¹³⁶ Les deux diphosphines à motif bihétéroaromatique ($J = 762\text{Hz}$ pour le BINAPFu et $J = 754\text{ Hz}$ pour le BITIANP) sont ainsi beaucoup moins riches en électrons que le BINAP ($J = 738\text{ Hz}$).

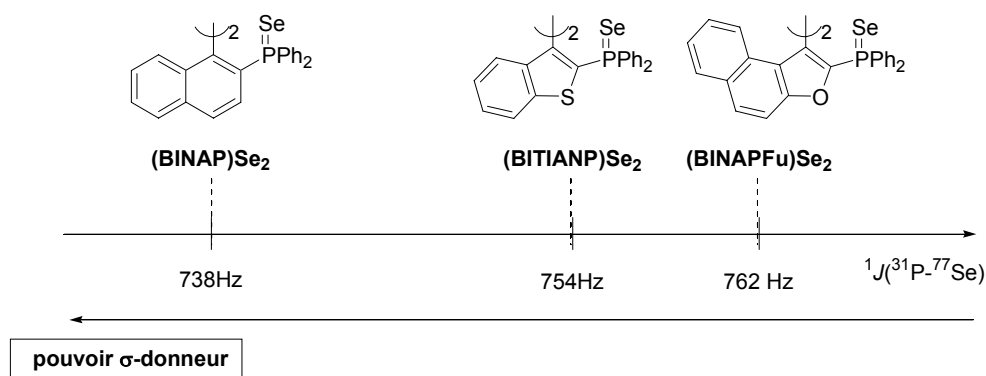


Schéma 210

Cette méthode semble donc permettre de comparer les propriétés électroniques des diphosphines à motif biphenylique et bihétéroaromatique.

³⁵¹ Allen, D. W.; Taylor, B.F. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 51.

b. Mesure du potentiel d'oxydation (diphosphine libre)

Dans le cadre d'une étude générale sur les propriétés des diphosphines bihétéroaromatiques, l'équipe de Sannicolò a mesuré le potentiel d'oxydation du couple (P/P[•]) par voltamétrie cyclique pour une large gamme de diphosphines atropoisomères.³⁵²

Plus le potentiel d'oxydation est élevé, plus la densité électronique sur les atomes de phosphore est faible. Un exemple de diagramme de voltamétrie cyclique est représenté sur le Schéma 211 pour le ligand Cy-BIMIP ($E^\circ = 1.00$ V).

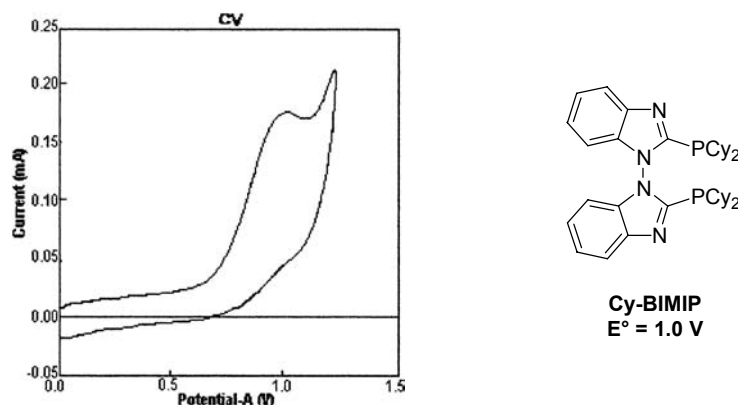


Schéma 211

Ainsi les auteurs classent les diphosphines chirales par atropoisomérisation en trois catégories :

- ✓ les diphosphines riches en électrons pour lesquelles $E^\circ < 0.68$ V,
- ✓ les diphosphines moyennement riches pour lesquelles $0.68 < E^\circ < 0.85$ V,
- ✓ les diphosphines pauvres en électrons pour lesquelles $E^\circ > 0.85$ V.

Quelques exemples représentatifs des valeurs de E° obtenues pour les diphosphines chirales par atropoisomérisation sont représentés sur le Schéma 212. Ainsi, le *N*-Me-2-BINP ($E^\circ = 0.52$ V) est plus riche en électrons que le BINAP ($E^\circ = 0.63$ V), qui lui-même est plus riche que le BITIANP ($E^\circ = 0.83$ V).

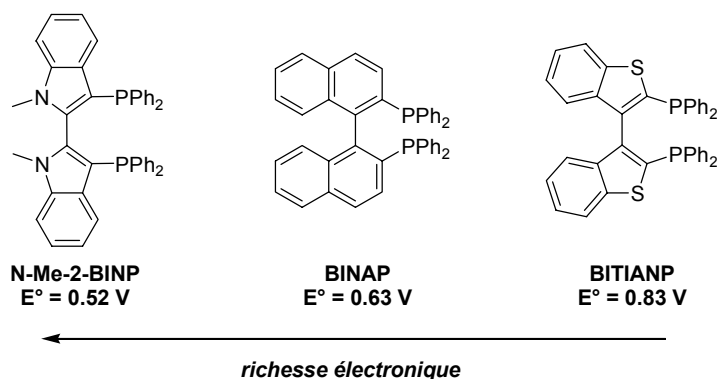


Schéma 212

³⁵² a) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T.; Zotti, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 445. b) Celentano, G.; Benincori, T.; Radaelli, S.; Sada, M.; Sannicolò, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 424.

Les auteurs ont corrélé ces propriétés électroniques avec les études effectuées dans diverses réactions de catalyse asymétrique :

✓ *En hydrogénation asymétrique*, les diphosphines bihétéroaromatiques riches en électrons sont bien plus actives que les diphosphines bihétéroaromatiques pauvres en électrons. Pour l'exemple de l'hydrogénation de l'acétoacétate d'éthyle catalysée par des complexes de ruthénium, les auteurs précisent qu'il existe une relation linéaire entre le potentiel d'oxydation de la diphosphine (E°) et le logarithme de la constante de réaction (k_{obs}) : plus le ligand est riche en électrons (plus E° diminue), plus la réaction d'hydrogénation est rapide (k_{obs} augmente).³⁵³

Nous avons effectué cette corrélation entre E° et k_{obs} et il s'avère que la régression linéaire qui relie au mieux ces points est en réalité une courbe polynomiale d'ordre deux (Schéma 213). Le seul point qui est "hors" de cette courbe de tendance est celui qui correspond au BINAP, seul ligand à squelette biphenyle de la série. Il convient donc d'être prudent avant de généraliser ces observations à l'ensemble des diphosphines chirales par atropoisomérisation.

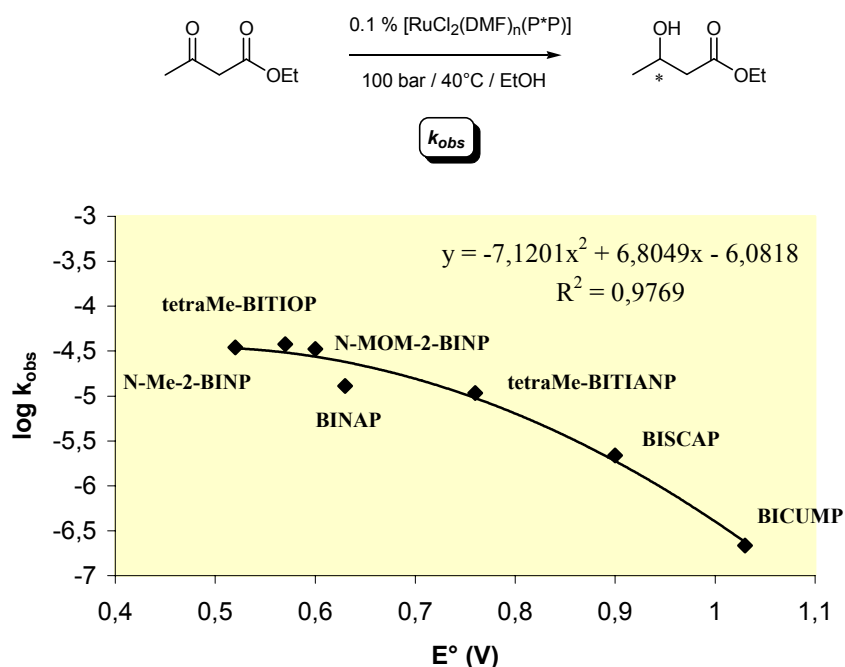


Schéma 213

✓ *En réaction de Heck asymétrique* intermoléculaire catalysée par le palladium, Tietze a montré que ce sont au contraire les diphosphines hétéroaromatiques pauvres en électrons (BITIANP, $E^\circ = 0.83$ V) qui donnent les meilleures sélectivités ($ee = 93\%$, Schéma 214). Le ligand tetraMe-BITIOP ($E^\circ = 0.57$ V), plus riche en électrons, fournit des excès énantiomériques décevants ($ee = 2\%$).¹³⁴

³⁵³ Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8340.

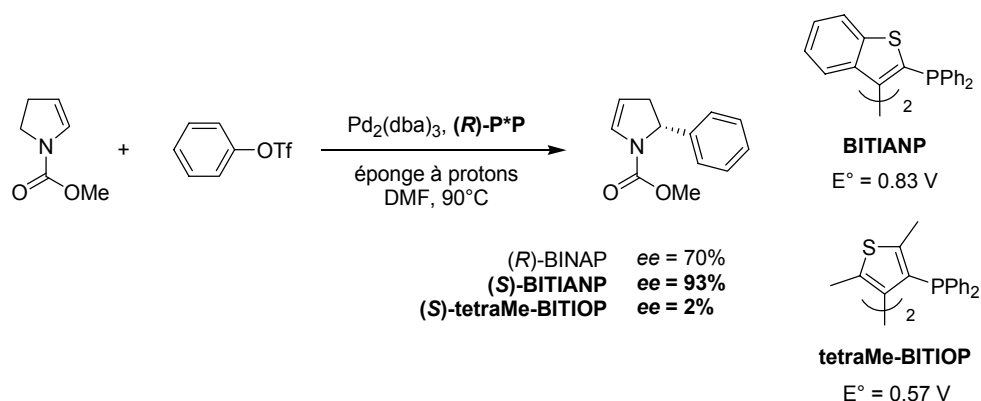


Schéma 214

Les études effectuées par Sannicolò et Tietze confirment donc qu'il n'existe pas de diphosphine aux propriétés électroniques idéales et que chaque réaction catalytique nécessite un choix de ligand spécifique. La possibilité de pouvoir quantifier la densité électronique du phosphore par la mesure du potentiel d'oxydation E° permet donc de rationaliser ce choix de ligand.

c. Mesure du pouvoir π -accepteur (diphosphine chélatée)

Les deux méthodes précédentes de mesure de densité électronique présentent un inconvénient majeur dans le cadre de notre étude, puisqu'elles mesurent uniquement le pouvoir σ -donneur des diphosphines et ne prennent pas en compte leurs propriétés de chélation vis-à-vis d'un métal de transition. En effet, au sein d'un complexe organométallique, la liaison phosphore métal se compose :

- ✓ d'un recouvrement σ entre les orbitales s pleines du phosphore et les orbitales du métal de symétrie axiale (donation phosphine $\rightarrow$ métal)
- ✓ d'un recouvrement de type π entre les orbitales p vides du phosphore et les orbitales d pleines du métal (rétrodonation métal $\rightarrow$ phosphore)

Il a été montré dans la littérature, que la fréquence de vibration infrarouge du ligand carbonyle (CO) dans les complexes de type $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{P}^*\text{P})]$ était directement liée aux propriétés électroniques de la diphosphine (P^*P).³⁵⁴ Ce résultat a par exemple été utilisé par l'équipe de Takaya pour comparer les basicités relatives du BINAP et de ses analogues.⁴⁷

En effet, lors de la chélation sur le rhodium du ligand CO, qui est un excellent π -accepteur, la donation σ s'équilibre avec la rétrodonation π en fonction de la densité électronique présente sur le métal, c'est à dire ici en fonction des propriétés électroniques de la diphosphine (P^*P). Au sein de ces complexes de type métal-carbonyle ($\text{ML}_n(\text{CO})$), les effets π sont supérieurs aux effets σ puisque les fréquences de vibration obtenues sont de l'ordre de 2000 cm^{-1} (Schéma 215).

³⁵⁴ Vastag, S.; Heil, B.; Marko, L. *J. Mol. Catal.*, **1979**, 5, 189.

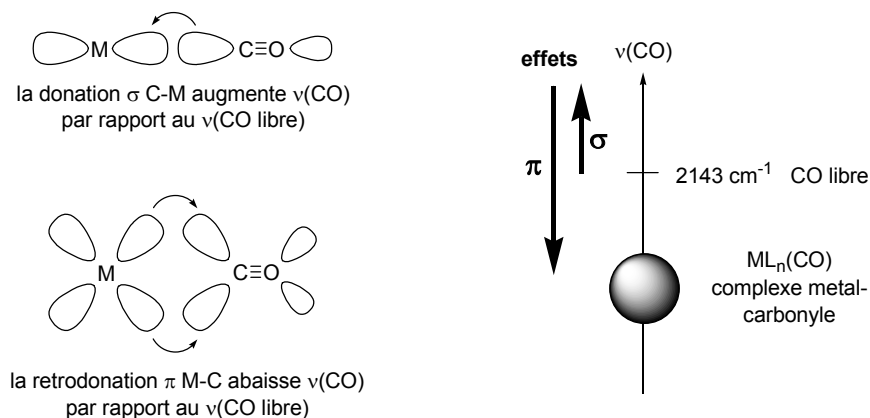


Schéma 215

La fréquence de vibration infrarouge du ligand carbonyle est proportionnelle à la distance C-O et peut donc donner des informations précises sur les caractéristiques électroniques du complexe $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{P}^*\text{P})]$: plus la fréquence de vibration IR du ligand carbonyle est petite, plus la distance C-O est petite, donc plus la distance carbone-métal est grande et plus la diphosphine donne d'électrons au métal.

Ainsi, si une diphosphine comporte des groupements électro-donneurs, la fréquence de vibration IR du CO dans $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{P}^*\text{P})]$ sera petite, alors que si elle comporte des groupements électro-attracteurs, cette fréquence sera grande.

La comparaison des différentes valeurs de $\nu(\text{CO})$ obtenues permet d'établir un classement des diphosphines P*P en fonction de la densité électronique présente sur le phosphore. Contrairement aux deux échelles de classement électronique précédentes, cette méthode permet d'appréhender plus précisément les *propriétés électroniques d'une diphosphine au sein d'un complexe organométallique*.

2. Résultats : comparaison des trois échelles électroniques

Afin d'évaluer précisément les propriétés électroniques des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS au sein de la famille des diphosphines atropoisomères, nous avons donc choisi d'évaluer les profils électroniques d'une trentaine de diphosphines de ce type selon les trois échelles électroniques que nous venons de définir. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 17 (1 à 3).

Les ligands que nous avons choisis pour cette étude se classent en trois catégories :

- ✓ les diphosphines à motif biphenyle comportant des groupements PPh_2 (BINAP, MeO-BIPHEP, SEGPHOS, SYNPHOS, DIFLUORPHOS, etc...),
- ✓ les diphosphines à motif biphenyle comportant de groupements aryles variés sur les atomes de phosphore (3,5-diMe-MeO-BIPHEP, *p*-Tol-SYNPHOS, etc...),
- ✓ les diphosphines à motif bihétéroaromatique (tetraMe-BITOP, BITIANP, BICUMP, etc...).

Pour chacune de ces diphosphines, nous avons synthétisé les disélénures de diphosphine $((\text{P}^*\text{P})\text{Se}_2)$ correspondants (Schéma 216) et mesuré la constante de couplage $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ par RMN du phosphore ^{31}P . A l'état naturel, l'atome de sélénium se présente de

façon majoritaire sous la forme de son isotope ^{78}Se (93%) à spin nul qui ne permet pas de visualiser de couplage en RMN ^{31}P (signal singulet majoritaire), alors que son isotope minoritaire ^{77}Se (7%) couple avec les atomes de phosphore de la diphosphine. On observe alors un doublet de faible intensité en RMN ^{31}P avec une constante de couplage 1J caractéristique du disélénure de diphosphine (Schéma 217). Ces constantes de couplage sont rassemblées dans le Tableau 17 (1 à 3) pour l'ensemble des diphosphines étudiées.

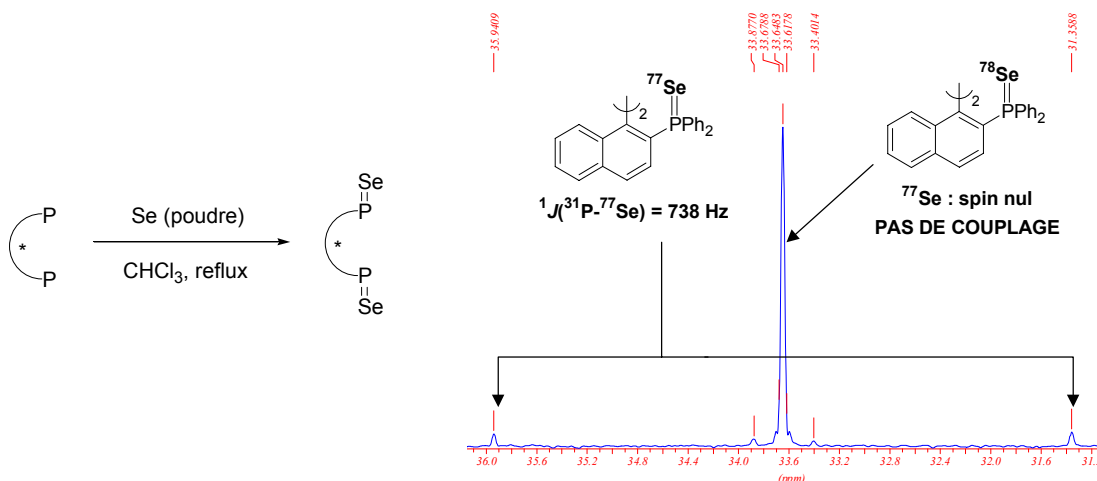


Schéma 216

Schéma 217 : spectre RMN ^{31}P du disélénure de BINAP

Les potentiels d'oxydation E° du couple (P/P⁺) ne sont disponibles dans la littérature que pour les diphosphines à motif bihétéroaromatique. En collaboration avec l'équipe de F. Sannicolò de l'Université de Milan, nous avons étendu ces mesures de E° par voltamétrie cyclique aux ligands à motif biphenyle. Les résultats obtenus pour une large gamme de ligands sont également rassemblés dans le Tableau 17.

Enfin, pour chaque diphosphine de cette étude comparative, nous avons synthétisé les complexes $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{P}^*\text{P})]$ à partir du dimère de rhodium $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ et de deux équivalents de diphosphine comme indiqué sur le Schéma 218. Le spectre infrarouge de ces complexes présente une bande d'absorption caractéristique du ligand CO ($\nu(\text{CO})$) qui permet de classer les différents complexes en fonctions des propriétés électroniques de la diphosphine P*P.

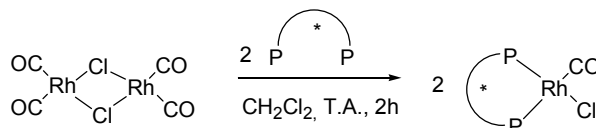
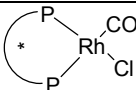
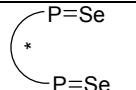
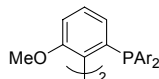
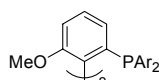
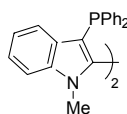
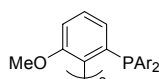
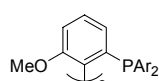
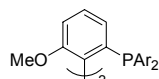
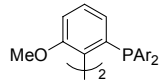
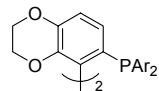
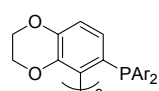


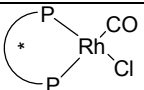
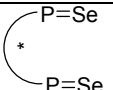
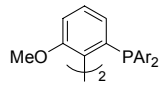
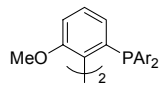
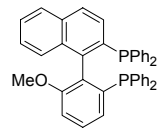
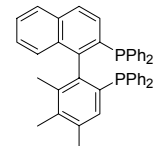
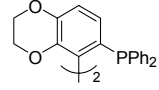
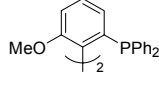
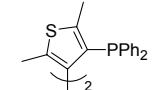
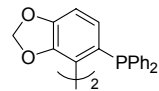
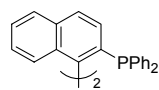
Schéma 218

Les différentes diphosphines de cette étude ont été classées dans le Tableau 17 par ordre de basicité décroissante, c'est-à-dire du plus riche au plus pauvre en électrons en fonction des valeurs de $\nu(\text{CO})$ des complexes $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{P}^*\text{P})]$ (classement par valeurs de $\nu(\text{CO})$ croissantes). Les valeurs de $^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ et E° ont été indiquées pour chaque ligand afin d'effectuer une comparaison des trois échelles électroniques.

entrée	 diphosphine	 IR ($\nu_{\text{CO,CHCl}_3}$) (cm^{-1})	 1J (^{31}P - ^{77}Se) (Hz)	 E° (V)
1	 4-NMe₂-MeO-BIPHEP	-	708	-
2	 4-OMe-MeO-BIPHEP	-	-	0.43
3	 NMe-2-BINP	2008	715	0.52 ^a
4	 3,5-diMe-MeO-BIPHEP	-	730	0.54
5	 3,5-di-tBu-MeO-BIPHEP	-	-	0.54
6	 3,4,5-triMeO-MeO-BIPHEP	-	-	0.54
7	 4-Me-MeO-BIPHEP	-	733	-
8	 p-Tol-SYNPHOS	-	733	-
9	 m-Xyl-SYNPHOS	2008	734	-

a : ref 352

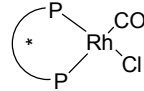
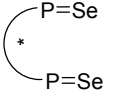
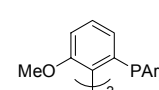
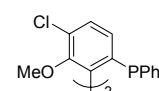
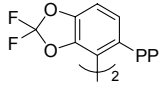
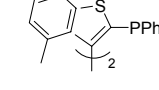
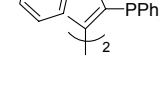
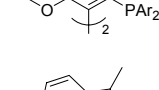
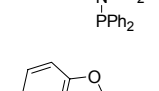
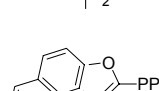
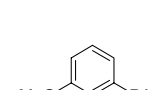
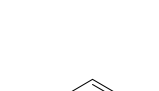
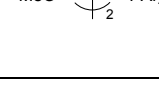
Tableau 17-1 : ligands riches en électrons

entrée	 diphosphine	 IR (ν_{CO}, CHCl₃) (cm⁻¹)	 ¹J (³¹P-⁷⁷Se) (Hz)	 E° (V)
10	 4-MeO-3,5-di-tBu-MeO-BIPHEP	-	736	0.58
11	 3,5-di-iPr-MeO-BIPHEP	-	738	-
12	 MeO-NaPhePHOS	2009 ^b	739 ^b 742 ^b	0.57
13	 TriMeNaPhePHOS	2011 ^b	723 ^b 736 ^b	-
14	 SYNPHOS	2012	740	0.57
15	 MeO-BIPHEP	2014	742	0.66
16	 tetraMe-BITOP	2014	722	0.57
17	 SEGPHOS	2016	738	0.56 ^c
18	 BINAP	2017	738	0.63 ^a

a : ref 352
b : ref 152

c : ref 340
d : ref 136

Tableau 17-2 : ligands moyennement riches en électrons

entrée	 diphosphine	 IR (ν_{CO}, CHCl₃) (cm⁻¹)	 ¹J (³¹P-⁷⁷Se) (Hz)	 E° (V)
19	 2-thienyl-MeO-BIPHEP	-	-	0.68
20	 Cl-MeO-BIPHEP	2018	739	0.75
21	 DIFLUORPHOS	2024	749	0.77
22	 tetraMe-BITIANP	2024	757	0.76 ^a
23	 BITIANP	2028	753	0.83 ^a
24	 p-CF₃-SYNPHOS	-	758	-
25	 BISCAP	2032	-	0.90 ^a
26	 BICUMP	2033	761	1.03 ^a
27	 BINAPFu	-	762 ^d	-
28	 2-furyl-MeO-BIPHEP	-	768	0.89
29	 3,5-di-CF₃-MeO-BIPHEP	-	-	1.57

a : ref 352

d : ref 136

Tableau 17-3 : ligands pauvres en électrons

Le classement électronique établi à l'aide des données du Tableau 17 nous permet d'obtenir des données quantitatives sur les propriétés électroniques des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS en comparaison avec les autres diphosphines à squelette biphenyle. Le classement de cette famille de ligands selon leur pouvoir σ -donneur est représenté sur le Schéma 219.

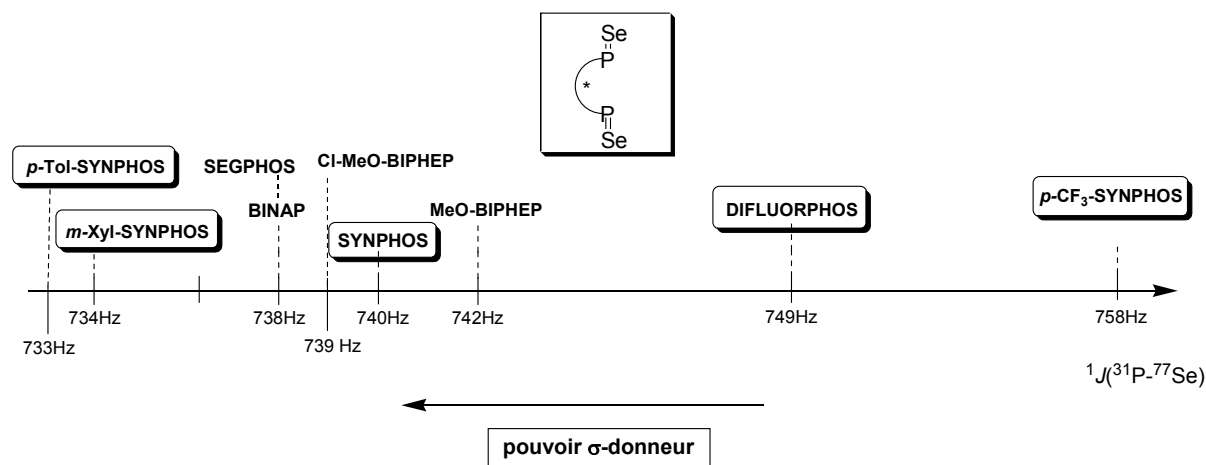


Schéma 219

On constate que les ligands à squelette biphenyle oxygéné comme le SEGPHOS, le MeO-BIPHEP, le Cl-MeO-BIPHEP et le SYNPHOS ($J(\text{P-Se}) = 738\text{-}742\text{ Hz}$) possèdent un pouvoir σ -donneur proche de celui du BINAP ($J(\text{P-Se}) = 738\text{ Hz}$). En revanche, le DIFLUORPHOS se démarque nettement de cette série de ligands avec une constante $J(\text{P-Se})$ de 749 Hz, caractéristique d'une diphosphine beaucoup moins riche en électrons. Ainsi, le SEGPHOS et le DIFLUORPHOS, dont la structure ne diffère que par la présence d'atomes de fluor sur le motif benzodioxole, présentent des profils électroniques littéralement opposés.

L'introduction de substituants sur les groupements phényle du SYNPHOS induit des modifications électroniques importantes pour ce ligand. Le *p*-Tol-SYNPHOS et le *m*-Xyl-SYNPHOS ($J(\text{P-Se}) = 733\text{-}734\text{ Hz}$) sont en effet plus riches en électrons que le SYNPHOS ($J(\text{P-Se}) = 740\text{ Hz}$), alors que le *p*-CF₃-SYNPHOS ($J(\text{P-Se}) = 758\text{ Hz}$) est un ligand avec un pouvoir σ -donneur beaucoup plus faible que celui du SYNPHOS.

L'échelle électronique des ligands à motif biphenyle obtenue à partir des données infra-rouge $\nu(\text{CO})$ des complexes $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{P}^*\text{P})]$ permet d'obtenir le classement des diphosphines représenté sur le Schéma 220. On constate que ce paramètre $\nu(\text{CO})$ permet d'affiner le classement préliminaire effectué sur le Schéma 219 effectué à partir des données de RMN ³¹P. En effet, les différences électroniques observées sur cette échelle tiennent compte du pouvoir π -accepteur des diphosphines. Par exemple, le Cl-MeO-BIPHEP se démarque nettement du MeO-BIPHEP alors que leurs pouvoirs σ -donneurs étaient proches sur l'échelle du Schéma 219.

De plus on constate très nettement sur cette échelle électronique que les ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS, qui nous intéressent plus particulièrement dans cette étude, sont placés aux deux extrémités de ce classement, le DIFLUORPHOS possédant un pouvoir π -accepteur nettement plus important ($\nu(\text{CO}) = 2023\text{ cm}^{-1}$) que le SYNPHOS ($\nu(\text{CO}) = 2012\text{ cm}^{-1}$) et son analogue non fluoré le SEGPHOS ($\nu(\text{CO}) = 2016\text{ cm}^{-1}$) (Schéma 220).

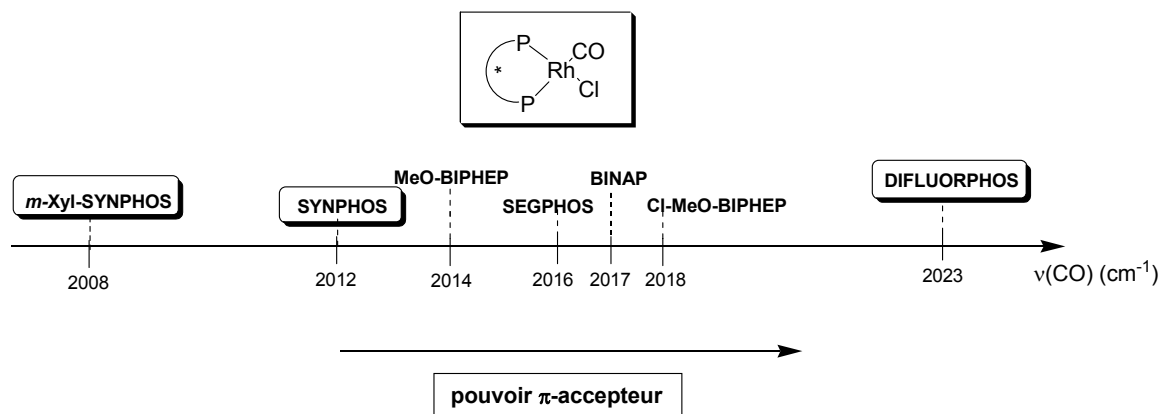
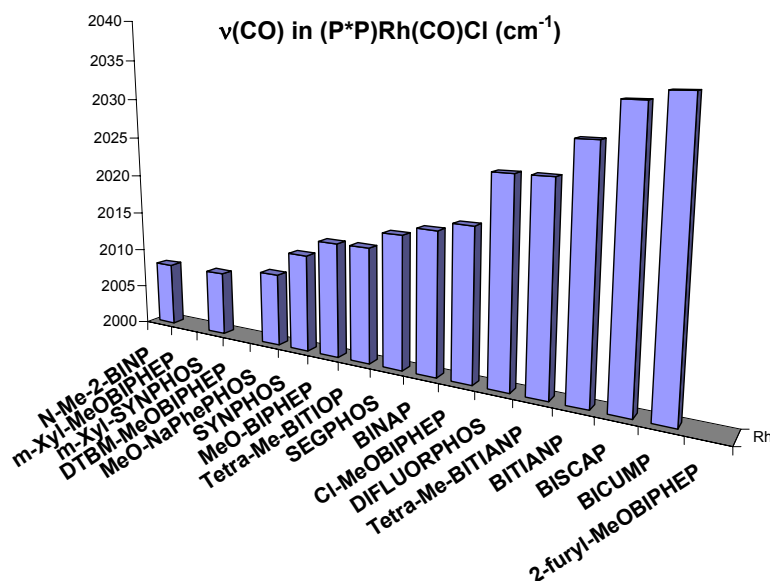


Schéma 220

3. Comparaison des différentes échelles

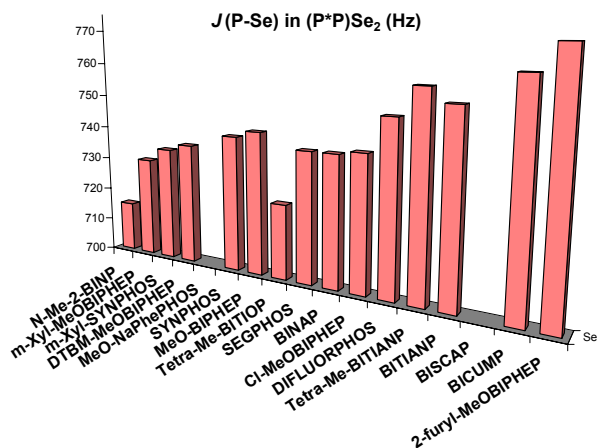
Ces quelques remarques concernant les ligands biphényles nous permettent de constater que les trois échelles ne mesurent pas exactement le même type de propriétés électroniques. Seule l'échelle des $\nu(\text{CO})$ représente réellement le comportement électronique de la diphosphine au sein d'un complexe organométallique et c'est donc le classement que nous allons privilégier par la suite pour étudier l'influence des propriétés électroniques sur l'activité et la sélectivité des diphosphines en catalyse asymétrique.

Le Graphique 2 représente un classement des différents ligands du Tableau 17 en fonction de leur place sur cette échelle des fréquences de vibration infrarouge de $[\text{Rh}(\text{P}^*\text{P})(\text{CO})\text{Cl}]$.

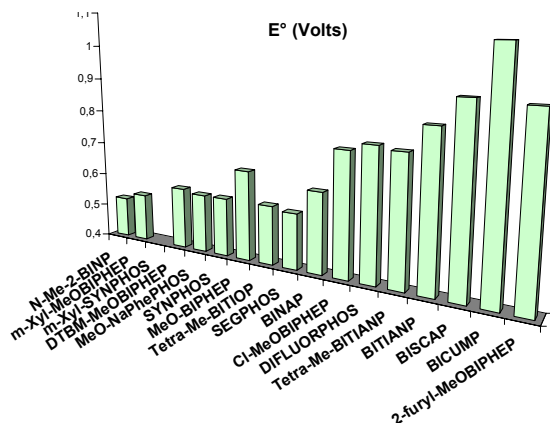


Graphique 2

Le Graphique 3 et le Graphique 4 reprennent le classement des ligands selon l'échelle précédente et représentent respectivement les valeurs de 1J (^{31}P - ^{77}Se) des sélénures de diphosphines et les valeurs de potentiel électrochimique E° du couple (P/P').



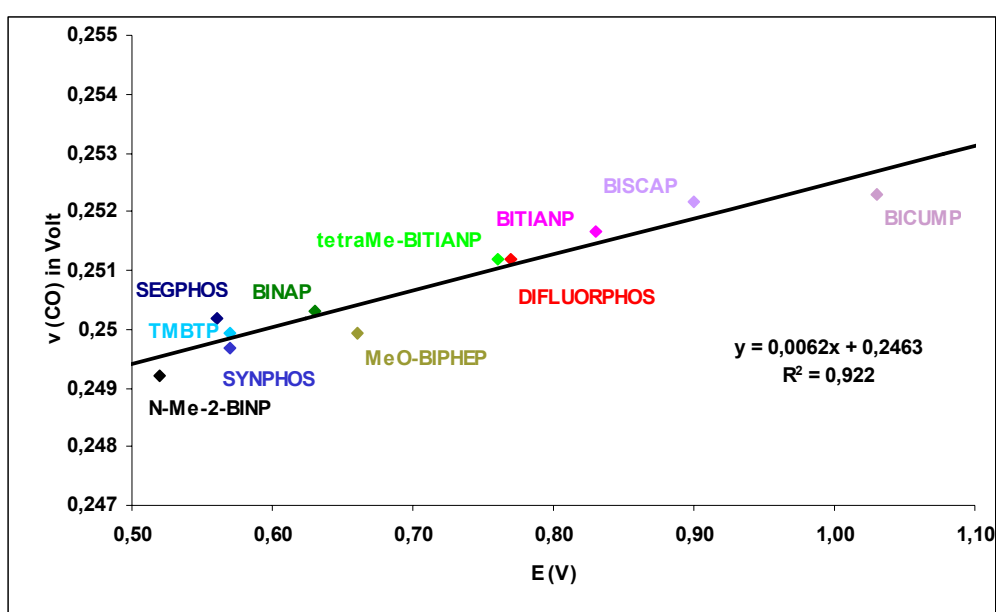
Graphique 3



Graphique 4

Cette comparaison d'échelles électroniques montre que les classements des diphosphines atropoisomères selon les $\nu(\text{CO})$ dans les complexes $[\text{Rh}(\text{P}^*\text{P})(\text{CO})\text{Cl}]$ et selon les valeurs de $E^\circ(\text{P/P}')$ sont quasiment identiques (à l'exception du MeO-BIPHEP qui ne se place pas au même endroit sur les deux échelles). D'autre part le classement électronique que nous avons effectué permet de comparer à la fois les diphosphines à motif biphenyle et celles à motif bihétéroaromatique.

Le Graphique 5 illustre également cette bonne corrélation entre les deux paramètres énergétiques $\nu(\text{CO})$ et $E^\circ(\text{P/P}')$, entre lesquels on observe une relation quasi-linéaire pour une large gamme de diphosphines chirales par atropoisométrie.



Graphique 5

4. Bilan : profil stéréoélectronique des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS

Cette étude détaillée des propriétés stériques et électroniques intrinsèques des diphosphines atropoisomères nous permet d'effectuer deux types de classement des ligands à motif biphenyle : un premier classement stérique, basé sur l'angle dièdre θ du biaryle, et un classement électronique, basé sur la fréquence de vibration infrarouge du ligand CO dans les complexes $[\text{Rh}(\text{P}^*\text{P})(\text{CO})\text{Cl}]$.

Si nous mettons en parallèle ces deux échelles de classement, nous constatons que l'angle dièdre et le caractère π -accepteur des ligands BINAP, MeO-BIPHEP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS, qui vont nous intéresser plus particulièrement dans la suite, ne varient pas dans le même sens pour les quatre ligands (Schéma 221).

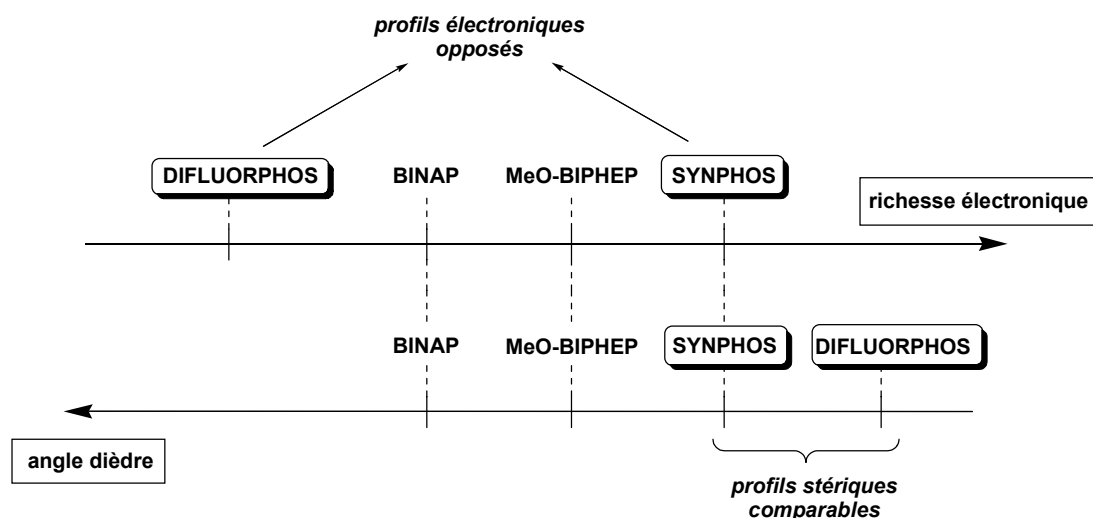


Schéma 221

Alors que les trois ligands BINAP, MeO-BIPHEP et SYNPHOS se placent sur des échelles stériques et électroniques superposables, le DIFLUORPHOS se place aux deux extrémités de ces classements. Ce ligand possède un profil stéréoélectronique atypique puisqu'il possède un angle dièdre faible et une densité électronique faible sur les atomes de phosphore, ce qui n'est le cas d'aucune autre diphosphine connue à motif biphenyle.

A ce stade, nous disposons donc de deux diphosphines SYNPHOS et DIFLUORPHOS, dont les profils stéréoélectroniques sont littéralement complémentaires. La suite de ce travail a donc consisté à évaluer ces ligands en catalyse asymétrique et à déterminer l'influence exacte des propriétés stériques (angle dièdre θ) et électroniques (basicité du phosphore) des diphosphines chirales par atropoisomérisation sur leurs performances en catalyse (activité et sélectivité).

C. Influence des paramètres stéréo-électroniques sur la cinétique en hydrogénation asymétrique

1. Rappels bibliographiques

Dans la littérature, peu d'études cinétiques systématiques ont été menées en hydrogénation asymétrique, en partie à cause des difficultés techniques de prélèvement d'échantillons dans un autoclave sous pression et de l'absence de système de mesure du volume d'hydrogène consommé sur la plupart des équipements d'hydrogénation dans le milieu académique. Ainsi, il est rare de trouver dans les publications académiques le nombre de cycles horaire (tof) des catalyseurs utilisés. Les réactions d'hydrogénation utilisées dans des procédés industriels ont souvent été plus particulièrement étudiées sur le plan cinétique.³

Nous avons vu précédemment que Sannicolò a étudié de façon minutieuse les propriétés électroniques des diphosphines bihétéroaromatiques. Comme nous l'avons rappelé sur le Schéma 213, cette équipe a également étudié l'influence de la richesse électronique de ces ligands sur les cinétiques observées en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du type $[\text{RuCl}_2(\text{DMF})_n(\text{P}^*\text{P})]$ à haute pression (100 bar).³⁵³ Une étude cinétique comparative entre plusieurs diphosphines bihétéroaromatiques dans l'hydrogénation asymétrique de l'acétoacétate d'éthyle a montré que plus le ligand utilisé était riche en électrons ($E^\circ(\text{P}/\text{P}^*)$ faible), plus la réaction était rapide. Par exemple, le catalyseur Ru/diphosphine obtenu avec le ligand tetraMe-BITIOP ($E^\circ = 0.57 \text{ V}$) est presque quatre fois plus actif ($k_{\text{obs}} = 3.76 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) que celui obtenu avec le tetraMe-BITIANP ($k_{\text{obs}} = 1.08 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) qui est beaucoup plus déficient en électrons ($E^\circ = 0.76 \text{ V}$) (Schéma 222).

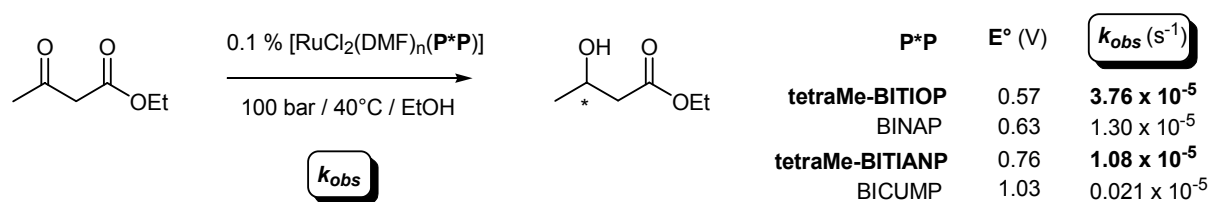


Schéma 222

2. Résultats : diphosphines comportant un squelette biphényle

Nous avons voulu voir si ce résultat observé dans le cas des diphosphines bihétéroaromatiques se vérifiait également pour les ligands à motif biphényle. Le substrat que nous avons choisi d'étudier pour cette comparaison cinétique est l'acétoacétate d'éthyle. Ce β -cétoester est un substrat classique d'hydrogénation asymétrique qui est très souvent réduit avec d'excellents excès énantiomériques ($ee > 99\%$) en utilisant des diphosphines chirales par atropoisomérisation associées à des complexes de ruthénium(II).²⁸⁷ Une étude cinétique comparative de plusieurs diphosphines a été réalisée dans cette réaction.

Nous avons utilisé pour chaque ligand un catalyseur de type $\text{RuBr}_2(\text{P}^*\text{P})$ préparé *in situ* ($\text{S/C} = 200$) dans des conditions de pression beaucoup plus douces que celles utilisées par Sannicolò (4 bar, 50°C). Nous disposons au laboratoire d'un système d'hydrogénation sous pression comportant cinq autoclaves indépendants en parallèle et disposant d'un système de contrôle de température, de pression et de vitesse d'agitation au sein des différents

réacteurs.³⁵⁵ Cette installation nous permet de mesurer très précisément l'évolution de la consommation d'hydrogène en fonction du temps pour chaque réaction. Les cinq diphosphines à motif biphenyle que nous avons comparées dans cette étude sont représentées sur le Schéma 223.

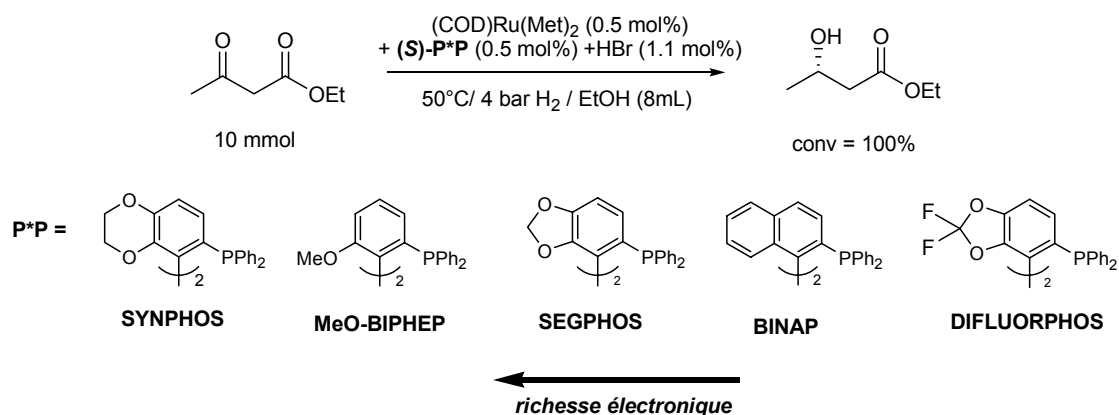
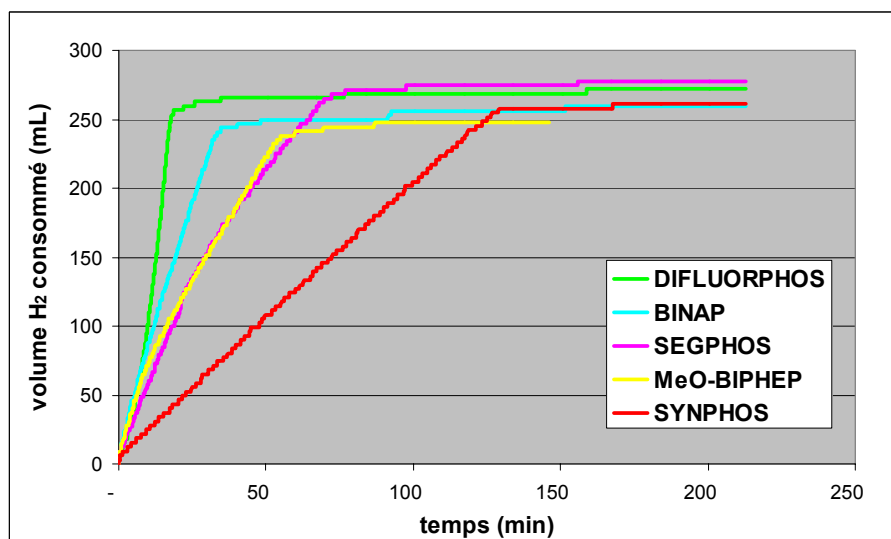


Schéma 223

Les différentes courbes de consommation d'hydrogène en fonction du temps sont rassemblées sur le Graphique 6 pour les cinq ligands que nous avons comparés.



Graphique 6

De façon inattendue, nous observons que plus le ligand est pauvre en électrons, plus la réaction est rapide ! C'est ainsi le DIFLUORPHOS qui permet d'obtenir le catalyseur avec le plus grand nombre de cycles horaires (tof = 571 h⁻¹, Tableau 18, entrée 1). Ainsi pour cette réaction, le ligand DIFLUORPHOS est le plus performant des cinq ligands biphenyliques, à la fois en terme de cinétique et d'énantiosélectivité (*ee* = 99%). Avec ce ligand, la réaction d'hydrogénation est presque deux fois plus rapide qu'avec le BINAP (tof = 333 h⁻¹, entrée 2) et sept fois plus rapide qu'avec le SYNPHOS (tof = 92 h⁻¹, entrée 5) dans les mêmes conditions.

³⁵⁵ Voir annexe 3. Installation de Chimie Parallèle TOP 1 590 000 mise en service en septembre 2004 par TOP INDUSTRIE S.A., 80, rue Marinoni, BP38, 77013 Vaux le Penil Cedex, France. Site web : www.top-industrie.com

N°	ligand (P*P) ^(a)	temps de réaction (min)	tof (h ⁻¹)	ee (%)	E° (V)	v(CO) (cm ⁻¹)
1	(S)-DIFLUORPHOS	21	571	> 99	0.77	2024
2	(S)-BINAP	36	333	99	0.63	2017
3	(S)-MeO-BIPHEP	58	207	99	0.66	2014
4	(S)-SEGPHOS	74	163	> 99	0.56	2016
5	(S)-SYNPHOS	131	92	99	0.57	2012

↓
basicité du ligand

(a) : conditions : S/C = 200, 4 bar, 50°C

Tableau 18

Dans le cas des diphosphines à motif biphenyle, les résultats du Tableau 18 nous montrent donc que les propriétés électroniques du ligand jouent également un rôle important dans l'activité catalytique. Cependant la relation entre la basicité du ligand et la vitesse de réaction est inversée par rapport à celle trouvée par Sannicolò dans le cas des diphosphines bihétéroaromatiques.

3. Comparaison avec les diphosphines bihétéroaromatiques

En collaboration avec l'équipe de Sannicolò, nous avons donc étendu cette comparaison cinétique de ligands aux diphosphines bihétéroaromatiques tetraMe-BITOP et BITIANP. Ces deux ligands possèdent des profils électroniques très différents et équivalents respectivement à ceux du SYNPHOS et du DIFLUORPHOS, comme l'indiquent les valeurs de $\nu(\text{CO})$ (du complexe $[\text{Rh}(\text{P}^*\text{P})(\text{CO})\text{Cl}]$) rappelées dans le Schéma 224 pour chacun de ces quatre ligands.

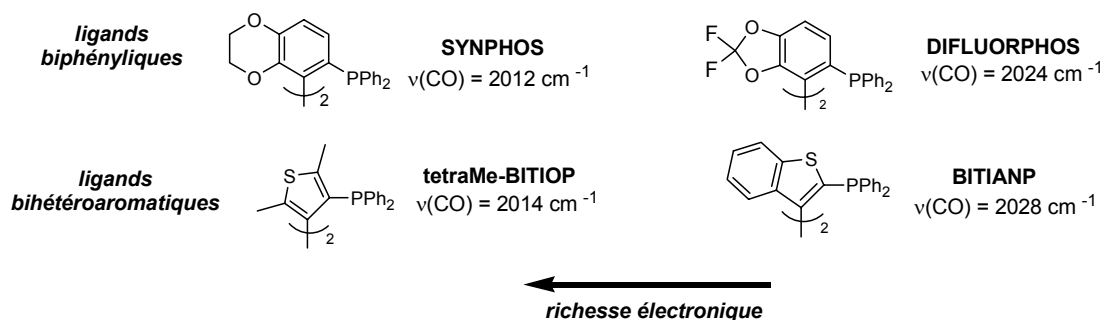
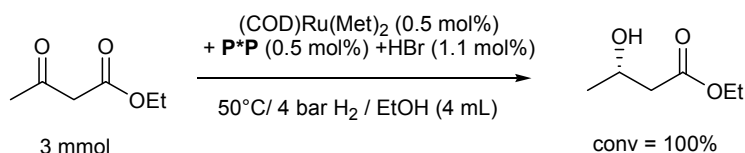


Schéma 224

Les résultats obtenus pour l'hydrogénation asymétrique de l'acétoacétate d'éthyle (temps de réaction, tof, excès énantiomérique) avec ces quatre ligands sont rassemblés dans le Tableau 19 (entrées 1 à 4).



N°	ligand (P*P) ^(a)	temps de réaction (min)	tof (h ⁻¹)	ee (%)	E° (V)	v(CO) (cm ⁻¹)
1	(R)-tetraMe-BITIOP	25	480	96	0.57	2014
2	(S)-DIFLUORPHOS	26	465	99	0.77	2024
3	(S)-SYNPHOS	138	87	98	0.57	2012
4	(S)-BITIANP	176	68	88	0.83	2028
5	(S)- <i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	264	45	98	-	2008
6	(+/-)- <i>p</i> -Tol-SYNPHOS	> 360	< 33	-	-	-

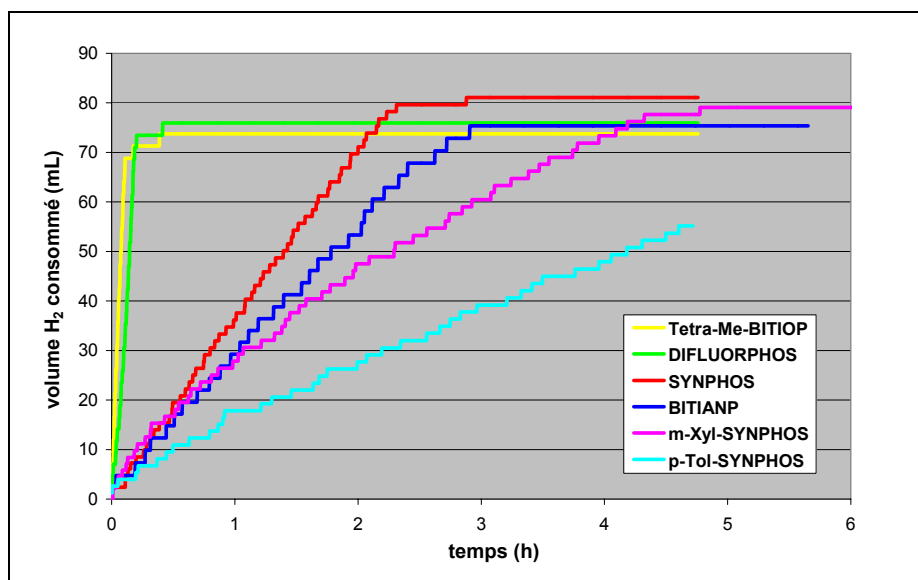
(a) conditions : S/C = 200, 4 bar, 50°C

Tableau 19

Ces tests comparatifs confirment que les ligands qui permettent d'obtenir les temps de réaction les plus courts sont le tetraMe-BITIOP (le plus riche en électrons des ligands bihétéroaromatiques, tof = 480 h⁻¹, entrée 1) et le DIFLUORPHOS (le plus déficient en électrons des ligands à motif biphenyle, tof = 465 h⁻¹, entrée 2).

De la même façon, le SYNPHOS et le BITIANP permettent d'obtenir des vitesses d'hydrogénation comparables (tof = 87 h⁻¹ et tof = 68 h⁻¹ respectivement, Tableau 19) alors que leurs profils électroniques sont opposés (Schéma 224).

Les différentes courbes de consommation d'hydrogène en fonction du temps pour ces expériences sont représentées sur le Graphique 7.



Graphique 7

Nous avons également étendu cette comparaison de ligands aux analogues *m*-Xyl- et *p*-Tol-SYNPHOS dont nous avons décrit la synthèse dans la partie B. Ces deux diphosphines comportent des groupements méthyle supplémentaires sur les phényles portés par le phosphore et sont donc plus riches en électrons que le SYNPHOS ($J(\text{P-Se}) = 733\text{-}734$ Hz contre 740 Hz pour le SYNPHOS, voir Tableau 17-1). Comme on peut le visualiser sur le Graphique 7, les temps de réaction obtenus avec les catalyseurs associés à ces deux ligands

sont encore plus importants (4.4 h et > 6h) que dans le cas du SYNPHOS (2.3 h). Ce résultat confirme la tendance observée avec les différents ligands biphenyliques étudiés.

4. Tentative de rationalisation

a. Détermination de l'étape cinétiquement déterminante

Nous avons vu précédemment que l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme d'hydrogénation des β -cétoesters était l'étape de libération du substrat de la sphère de coordination du métal (voir Schéma 191).^{327b} C'est donc cette étape qui va déterminer la valeur de la constante cinétique globale de la réaction. Dans les conditions réactionnelles que nous avons employées dans l'étude précédente (basse pression, solvant alcoolique), cette libération a lieu majoritairement par protonolyse. Plus particulièrement, cette protonolyse du substrat est réalisée dans la sphère de coordination du ruthénium après coordination d'une molécule d'éthanol (solvant) sur le ruthénium.

L'étude théorique préliminaire du mécanisme d'hydrogénation asymétrique des cétones fonctionnalisées catalysée par le ruthénium(II) et la détermination des différents intermédiaires et états de transition ont été réalisées à l'aide de calculs DFT (Théorie de la Fonctionnelle de Densité) au sein du laboratoire du Pr. Adamo en collaboration avec notre laboratoire.³⁵⁶ Ces calculs ont été réalisés à partir de la structure modèle représentée sur le Schéma 225. Pour diminuer le nombre d'atomes des complexes mis en jeu et limiter le temps de calcul, la structure du ligand a été simplifiée en remplaçant les phényles portés par le phosphore par des groupements méthyle. Le squelette atropoisomère a aussi été remplacé par une agraphe butadiénique (Schéma 225).

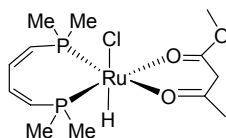
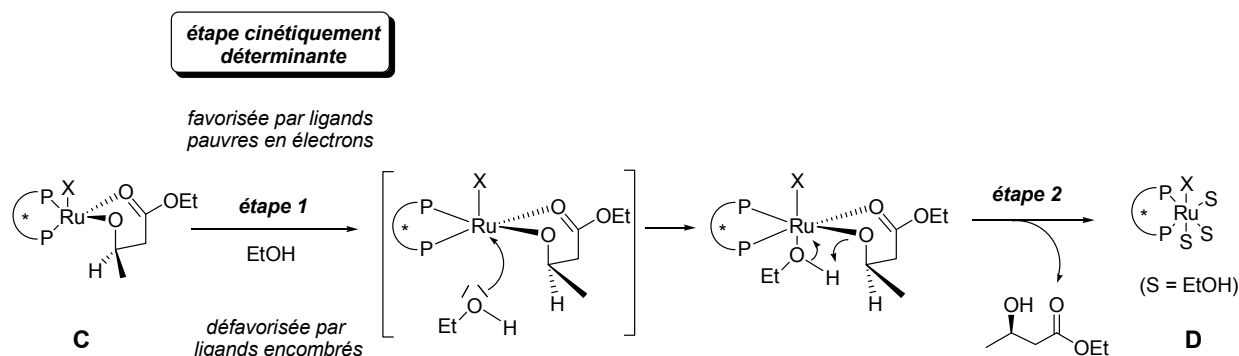


Schéma 225

Les étapes-clé du mécanisme ont été étudiées à l'aide de ce modèle, en particulier, l'étape d'insertion du carbonyle dans la liaison Ru-H et l'étape de libération du substrat par solvolysse en utilisant une molécule d'H₂O pour modéliser le solvant alcoolique (MeOH ou EtOH). Ces calculs DFT ont montré que c'est plus particulièrement l'étape de chélation du solvant sur le ruthénium qui correspond à l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique (étape 1, Schéma 226) et non pas le transfert intramoléculaire du proton pour libérer le substrat (étape 2, Schéma 226).

³⁵⁶ Frédéric Labat, DEA de Chimie Informatique et Théorique (2004) ; *Collaboration Genêt J.-P.; Darses, S.D.; Vidal, V.; Adamo, C.; Ciofini, I., résultats non publiés.*



b. Diphosphines à motif biphényle

Pour les diphosphines possédant un squelette biphényle, nous avons montré que le ligand le moins riche en électrons donnait le catalyseur le plus actif en hydrogénation asymétrique. Ces résultats ont été obtenus en comparant cinq ligands différents : le SYNPHOS, le BINAP, le MeO-BIPHEP, le SEGPHOS et le DIFLUORPHOS.

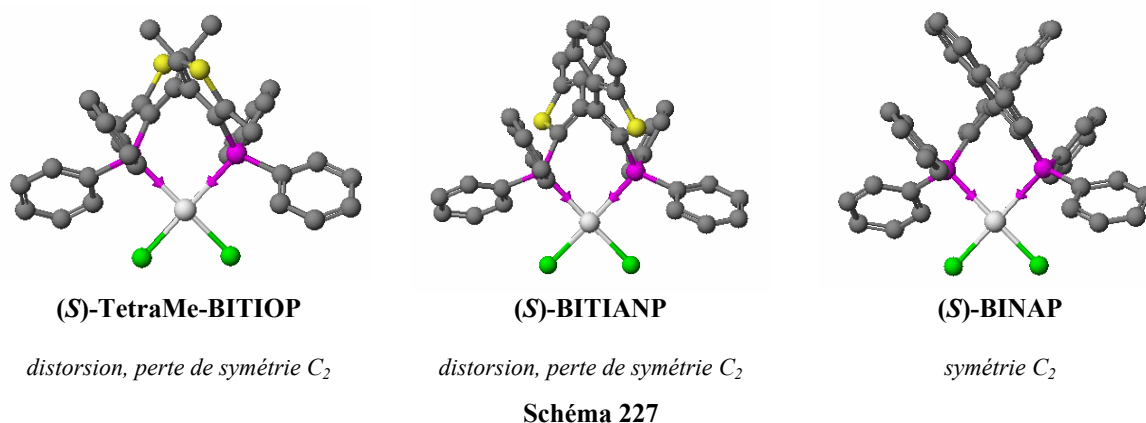
Etant donné la similitude géométrique de ces cinq ligands qui possèdent tous en commun le fragment 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle, il nous paraît raisonnable d'expliquer les différences de vitesse de réaction observées sur la base des différences électroniques entre ces différents ligands.

Ainsi, l'étape 1 qui correspond à la chélation d'une molécule d'éthanol sur le métal sera d'autant plus rapide que le ruthénium est déficient en électrons. Elle sera donc favorisée par la présence d'une diphosphine électroniquement pauvre (Schéma 226).

c. Diphosphines à motif bihétéroaromatique

Dans le cas de la famille des diphosphines hétéroaromatiques développées par Sannicolò, les différences géométriques et électroniques entre les différents ligands sont trop importantes pour que l'on puisse rationaliser l'ordre de réactivité obtenu selon l'un ou l'autre de ces paramètres structuraux.

Cependant, ce que l'on peut supposer pour les ligands tetraMe-BITIOP et BITIANP utilisés précédemment, c'est que l'encombrement stérique plus important créé par le BITIANP ralentit peut-être l'étape cinétiquement déterminante de solvation de l'alkoxyruthénium C (étape 1, Schéma 226). Dans ce cas, les effets stériques imposés par les ligands seraient prédominants par rapport aux effets électroniques que nous venons d'évoquer avec les ligands biphényliques. Pour une meilleure visualisation de l'encombrement créé par le squelette bihétéroaromatique de ces ligands, la structure du tetraMe-BITIOP, du BITIANP et du BINAP au sein des complexes Pd(P*P)Cl₂ (modélisation CAChe MM2) est représentée sur le Schéma 227.



D. Influence des paramètres stéréo-électroniques sur la sélectivité en hydrogénation asymétrique

Nous avons ensuite mené une étude comparative de différents ligands à squelette biphényle (BINAP, MeO-BIPHEP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS) dans l'hydrogénation asymétrique de diverses cétones et oléfines prochirales. Le premier objectif de cette étude est d'évaluer les performances des diphosphines du laboratoire SYNPHOS et DIFLUORPHOS en comparaison avec des ligands commerciaux analogues (BINAP et MeO-BIPHEP). Le deuxième objectif est de déterminer l'influence exacte des paramètres stériques et électroniques des ligands sur les excès énantiomériques obtenus expérimentalement.

Le principe des tests comparatifs effectués est le suivant : pour chaque substrat **34a-k** testé, les quatre catalyseurs de type RuBr₂(P*P) correspondant aux quatre ligands étudiés (BINAP, MeO-BIPHEP, DIFLUORPHOS et SYNPHOS) 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 (Schéma 228). Ce procédé a permis de comparer l'influence directe des ligands utilisés sur l'excès énantiomérique obtenu pour chaque produit **35a-k**.

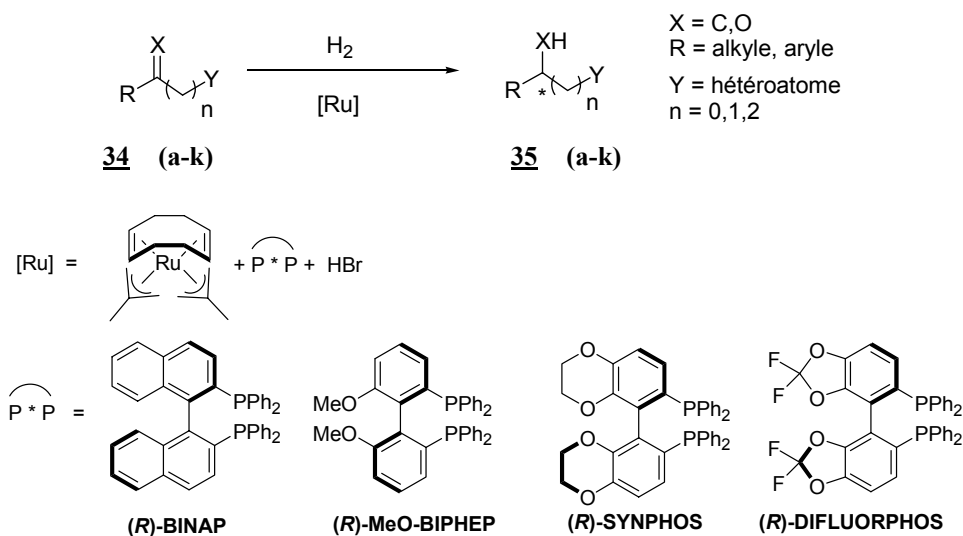


Schéma 228

Les substrats que nous avons testés pour cette étude comparative sont de nature très diverses. Nous les avons représentés sur le Schéma 229. Il s'agit de divers β -cétoesters (**34a-c** et **34h,i,k**) et α -cétoesters (**34d-e**), de l'hydroxyacétone (**34f**), de l'itaconate de diméthyle (**34g**) et d'une dicétone 1,3 (**34j**).

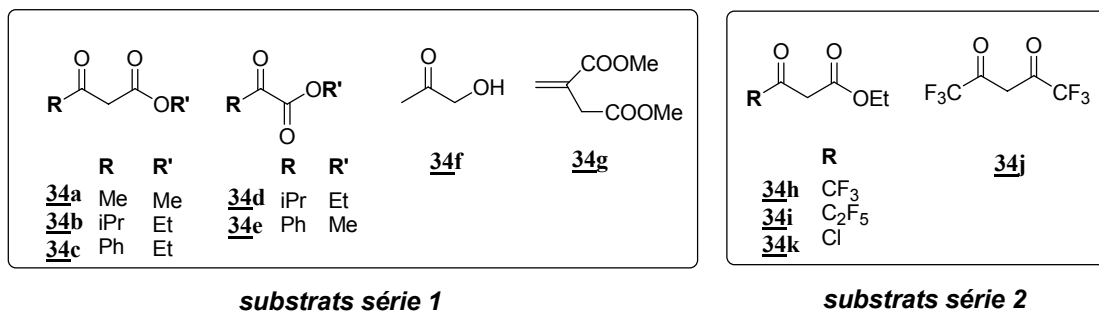


Schéma 229

Ces différents substrats ont été choisis car les produits d'hydrogénation obtenus sont des synthons chiraux couramment employés en synthèse. Par exemple, le (2*R*)-1,2-propanediol (**35f**) est utilisé par la société Takasago pour synthétiser un bactéricide, la levofloxacin. Cette société produit ce diol chiral par hydrogénation asymétrique à l'échelle de 50 tonnes / an avec un excès énantiomérique de 94% (Schéma 230).³⁵⁷

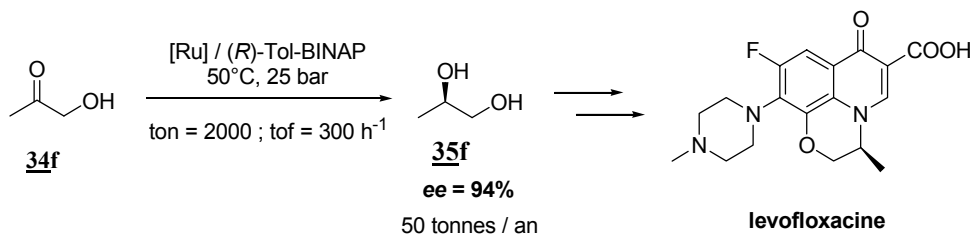


Schéma 230

Nous avons remarqué que les substrats utilisés pour ces tests comparatifs se divisaient en deux catégories (série 1 et série 2, Schéma 229).

1. Substrats de la série 1

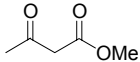
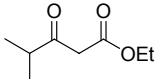
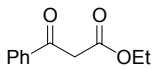
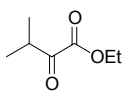
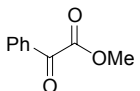
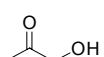
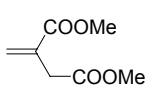
a. Résultats des tests comparatifs d'hydrogénation asymétrique

Les résultats obtenus pour la première série de substrats (série 1 : **34a-e**) sont décrits dans le Tableau 20. Les conversions obtenues sont totales pour tous les substrats quelque soit la diphosphine utilisée. Nous avons surligné dans ce tableau les meilleures combinaisons substrat/ligand obtenues.

On constate que les β -cétoesters comportant des groupements alkyle linéaires (**34a**, entrée 1) ou branchés (**34a**, entrée 2) en position γ sont hydrogénés avec des sélectivités excellentes ($ee \geq 98\%$) quelque soit le ligand utilisé en utilisant des conditions

³⁵⁷ Kumobayashi, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, 115, 201.

d'hydrogénations relativement douces (4bar, 50°C). Par contre, des différences significatives de sélectivité entre les quatre ligands sont observées pour les autres substrats de cette série (**34c-g**, Tableau 20). Ainsi, l'hydrogénation du benzoylacétate d'éthyle à 10 bar et 80°C (**34c**, entrée 3) a permis d'obtenir le β -hydroxyester **35c** avec des excès énantiomériques variant de 88% (BINAP) à 97% (SYNPHOS).

N°	ligand (config.)	substrat	conditions ^(a)	produit ^(b) (config.)	<i>ee</i> (%) ^(c)			
					BINAP	MeO-BIPHEP	SYNPHOS®	DIFLUORPHOS®
1	(S)		4 bar, 50°C, 24h, MeOH	35a (S)	>99	>99	>99	99
2	(R)		4 bar, 50°C, 24h, EtOH	35b (S)	98	99	99	99
3	(R)		10 bar, 80°C, 24h, EtOH	35c (S)	88	94	97	92
4	(S)		20 bar, 50°C, 24h, EtOH	35d (S)	84	94	94	87
5	(R)		20 bar, 50°C, 24h, MeOH	35e (R)	72	90	92	67
6	(S)		30 bar, 65°C, 18h, MeOH	35f (S)	89	97	97	96
7	(S)		20 bar, 50°C, 24h, MeOH	35g (S)	88	90	92	85

^a : réactions effectuées sur 1 mmol de substrat (0.5 mol.L⁻¹) avec 1 mol% de catalyseur *in situ* RuBr₂[ligand]. Les temps de réaction ne sont pas optimisés.

^b : les conversions sont déterminées par RMN ¹H (conv. = 100%).

^c : les excès énantiomériques (*ee*) sont déterminés par CPG ou HPLC chirale.

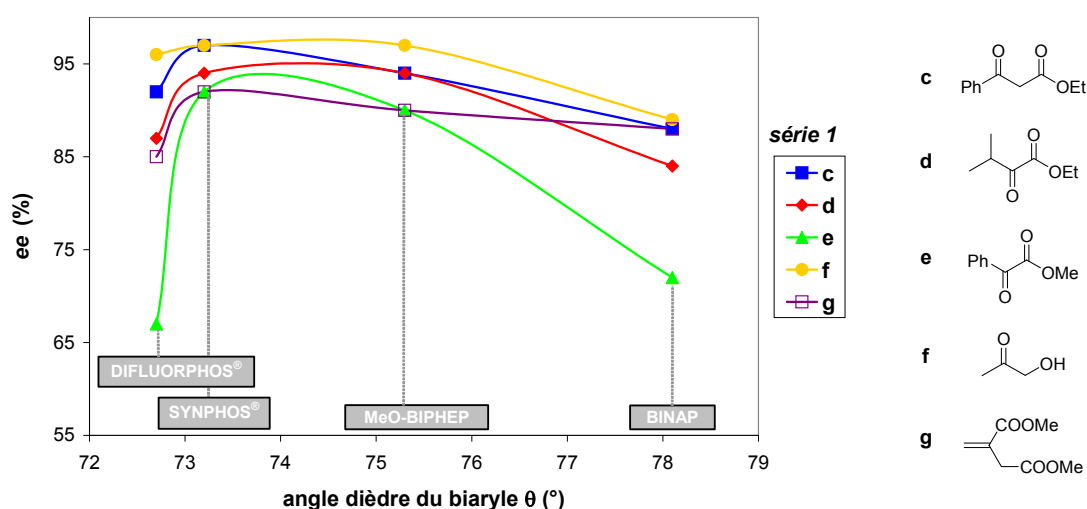
Tableau 20

Les α -cétoester **34d** et **34e** sont décrits dans la littérature comme étant des substrats plus délicats à hydrogéner avec de bonnes énantiosélectivités et nécessitant souvent un travail d'optimisation important des conditions de réaction.³⁰⁶ L'ajout d'additifs acides est parfois nécessaire afin d'augmenter l'activité et la sélectivité des catalyseurs de ruthénium.⁴⁷ Cette étude nous a permis de constater la supériorité des ligands MeO-BIPHEP et SYNPHOS, pour l'hydrogénation de ce type de substrat : *ee* = 94% pour le composé **35d** (entrée 4) et *ee* = 90% et 92% respectivement pour **35e** (entrée 5). Dans l'hydrogénation de l'hydroxyacétone **34f**, les diphosphines à motif oxygéné se démarquent également du BINAP puisque le 1,2-propanediol **35f** est obtenu avec des excès énantiomérique de 96-97% en utilisant le MeO-BIPHEP, le SYNPHOS ou le DIFLUORPHOS (entrée 6). Enfin, l'itaconate de diméthyle **34g** a pu être réduit sélectivement en utilisant un complexe RuBr₂(SYNPHOS) à 20 bar et 50°C (*ee* = 92%). Les autres diphosphines testées, comme le DIFLUORPHOS (*ee* = 85%) ou le MeO-BIPHEP (*ee* = 90%) ne permettent pas d'améliorer ce résultat (entrée 7).

Pour ces sept substrats **34a-g** de la série 1, on constate que le ligand SYNPHOS donne systématiquement les meilleures sélectivités, avec des excès énantiomériques systématiquement compris entre 92 et 99%.

b. Rationalisation : influence des paramètres stéréo-électroniques sur la sélectivité (série 1)

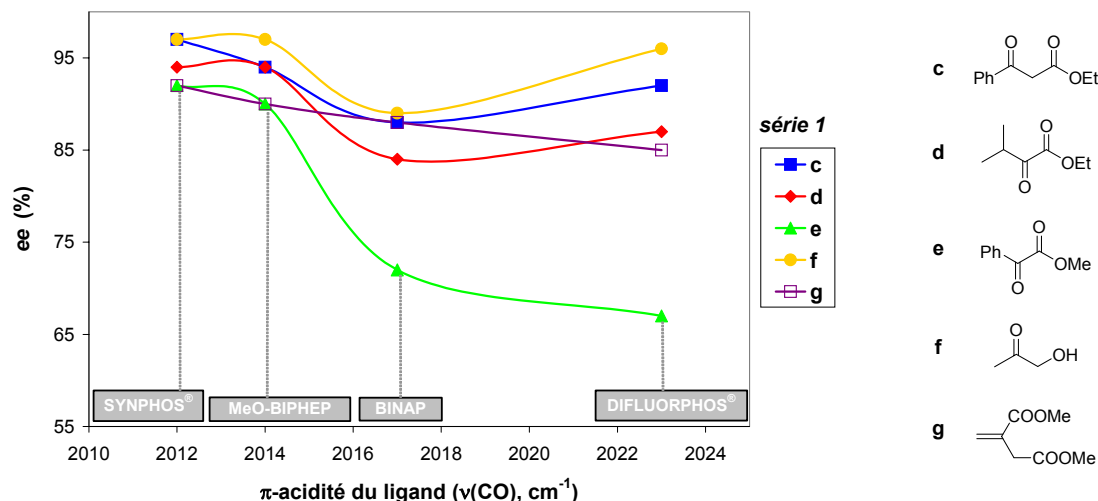
Le Graphique 8 représente la variation de l'excès énantiomérique en fonction de l'angle dièdre θ du squelette biaryle de la diphosphine utilisée (BINAP, MeO-BIPHEP, SYNPHOS ou DIFLUORPHOS). Les différentes courbes obtenues correspondent à chacun des substrats **34c-g** de la série 1. Nous n'avons pas représenté sur ce graphique les substrats **34a** et **34b**, car tous les ligands testés donnent des valeurs d'excès énantiomériques maximales et identiques pour ces deux composés ($ee = 99\%$).



Graphique 8

Cette représentation permet de constater qu'un angle dièdre faible n'est pas forcément un critère suffisant pour obtenir de bonnes sélectivités. En effet, tant que les ligands que l'on compare possèdent des échelles électroniques et stériques superposables (BINAP, MeO-BIPHEP et SYNPHOS ; voir Schéma 221), la règle stérique semble vérifiée : plus l'angle dièdre est faible, meilleurs sont les excès énantiomériques. En revanche, le DIFLUORPHOS ne suit pas cette règle, puisque malgré son angle dièdre faible, ce ligand induit une chute de l'énantiosélectivité bien visible sur le Graphique 8 pour les substrats de la série 1.

Ces résultats nous indiquent que ces substrats sont en réalité très sensibles aux propriétés électroniques des ligands utilisés. Comme on peut le visualiser sur le Graphique 9, pour tous les substrats de la série 1 (en particulier les composés **34e** et **34g**), plus le ligand est riche en électrons ($\nu(\text{CO})$ faible), plus l'excès énantiomérique augmente. Ceci permet d'expliquer pourquoi c'est le ligand SYNPHOS qui permet d'obtenir les meilleurs résultats pour cette série de substrats : ce ligand possède à la fois un angle dièdre faible et le plus fort pouvoir électro-donneur, ce qui semble être un profil stéréoélectronique de choix pour hydrogéner ces substrats avec les meilleures sélectivités.



Graphique 9

2. Substrats de la série 2

a. Résultats des tests comparatifs d'hydrogénation asymétrique

Les résultats obtenus pour l'hydrogénation asymétrique des substrats halogénés **34h-k** de la série 2 ne suivent pas du tout la même tendance. Les excès énantiomériques obtenus dans l'hydrogénation énantiosélective de ces substrats avec les ligands BINAP, MeO-BIPHEP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS sont rassemblés dans le Tableau 21. Comme précédemment, nous avons surligné dans ce tableau les meilleures combinaisons substrat/ligand obtenues.

N°	ligand (config)	substrat	conditions ^a	produit ^b (config.)	ee (%) ^c			
					BINAP	MeO-BIPHEP	SYNPHOS®	DIFLUORPHOS®
1	(S)	<chem>CCOC(=O)CC(=O)C(F)(F)F</chem>	10 bar, 110°C, 1h, EtOH	35h (R)	23	40	49	70
2	(S)	<chem>CCOC(=O)CC(=O)C(F)(F)F</chem>	10 bar, 110°C, 1h, EtOH	35i (R)	44	57	63	81
3	(S)	<chem>CCOC(=O)CC(=O)C(F)(F)F</chem>	50 bar, 50°C, 24h, MeOH	35j (R,R)	91 (ed=77%)	87 (ed=71%)	85 (ed=67%)	98 (ed=86%)
4	(R)	<chem>CCOC(=O)CC(=O)CCl</chem>	10 bar, 80°C, 3h, EtOH	35k (S)	90	82	74	97^d

^a: réactions effectuées sur 1 mmol de substrat (0.5 mol.L⁻¹) avec 1 mol% de catalyseur *in situ* RuBr₂[ligand]. Les temps de réaction ne sont pas optimisés.

^b: les conversions sont déterminées par RMN ¹H (conv. = 100%).

^c: les excès énantiomériques (ee) et diastéréomériques (ed) sont déterminés par CPG chirale.

^d: même excès énantiomérique dans les conditions suivantes : 10 bar, 110°C, 1h, EtOH.

Tableau 21

Les β-hydroxy esters chiraux **35h** et **35i** comportant des groupements alkyles perfluorés en position γ sont des intermédiaires clés pour la synthèse de composés d'intérêt

biologique fluorés.³⁵⁸ Cependant leur synthèse par hydrogénation asymétrique des β -céto esters correspondants **34h** et **34i** reste problématique. Les excès énantiomériques décrits dans la littérature avec des catalyseurs du type Ru/BINAP³⁵⁹ ou Ru/MeO-BIPHEP³⁶⁰ sont souvent décevants pour ces substrats. En effet, dans notre étude, même à haute température (110°C), les composés **35h** et **35i** sont obtenus avec des excès énantiomériques de 23 à 57% en utilisant les ligands BINAP ou MeO-BIPHEP (Tableau 21, entrées 1 et 2). Une amélioration significative des sélectivités a pu être obtenue en utilisant les ligands SYNPHOS et surtout le DIFLUORPHOS (*ee* = 70% et 81% pour **35h** et **35i** respectivement).

L'hydrogénation énantiosélective de la dicétone hexafluorée **34j** a été peu étudiée dans la littérature. Des excès diastéréo- et énantiomériques modestes ont été obtenus par la société Takasago pour le 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-2,4-pentandiol **35j** en utilisant un catalyseur cationique Ru[(*S*)-Tol-BINAP](PF₆)₂ (*ed* = 70% et *ee* = 70%).³⁶¹ Pour ce substrat, le (*S*)-DIFLUORPHOS se démarque également des trois autres ligands et permet d'obtenir d'excellentes sélectivités pour le diol *anti* (*R,R*)-**35j** (*de* = 86% et *ee* = 98%, entrée 3). Cette tendance se confirme avec l'étude du β -cétoester chloré **34k** (entrée 4). Pour ce substrat, des conditions de température élevées (supérieures à 100°C) sont nécessaires à l'obtention de bonnes sélectivités.³⁶² Les sélectivités obtenues à 80°C avec le MeO-BIPHEP ou le SYNPHOS sont décevantes : *ee* = 74% et 82% respectivement. En revanche, l'utilisation du BINAP permet d'améliorer ces résultats avec un excès énantiomérique de 90% pour le composé **35k** (entrée 4). Mais c'est le ligand DIFLUORPHOS qui fournit là aussi les meilleures sélectivités pour ce substrat (*ee* = 97%), ce résultat étant indépendant des conditions de température (80°C ou 110°C).

Ainsi, pour l'ensemble des substrats de la série 2 **34h-k**, qui possèdent tous un groupement électro-attracteur et / ou chélatant en position γ , la diphosphine DIFLUORPHOS se démarque nettement des trois autres ligands de cette étude et permet d'obtenir les meilleures sélectivités.

b. Rationalisation : influence des paramètres stéréo-électroniques sur la sélectivité (série 2)

Comme précédemment, nous avons cherché à visualiser sur le Graphique 10 et le Graphique 11 l'influence respective de l'angle dièdre θ et des propriétés électroniques des diphosphines sur les excès énantiomériques obtenus en hydrogénation pour les substrats de cette série.

Il est très net que l'hydrogénation asymétrique des β -cétoesters fluorés **34h** et **34i** est particulièrement sensible à la valeur de l'angle dièdre θ du ligand utilisé : plus θ est faible, plus les excès énantiomériques sont élevés (Graphique 10). C'est donc le DIFLUORPHOS qui donne les meilleurs résultats pour ces substrats.

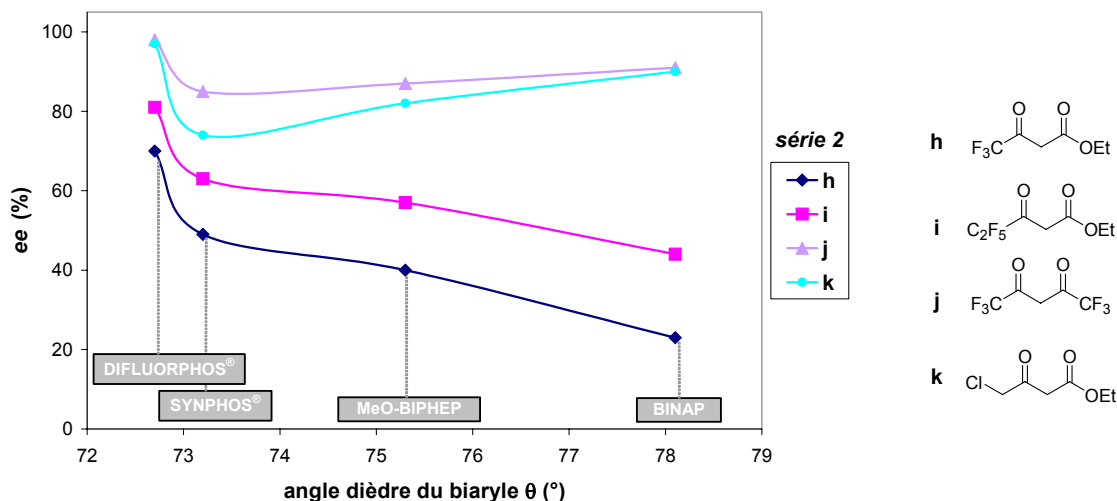
³⁵⁸ Antolini, L.; Forni, A.; Davoli, P.; Moretti, I.; Prati, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 285.

³⁵⁹ Sayo, N.; Akutagawa, S.; Saito, T.; Noyori, R.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *European Patent* EP295109, Takasago Perfumery Co. Ltd (**1988**).

³⁶⁰ Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gillet, J.-P.; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem* **2000**, 603, 128.

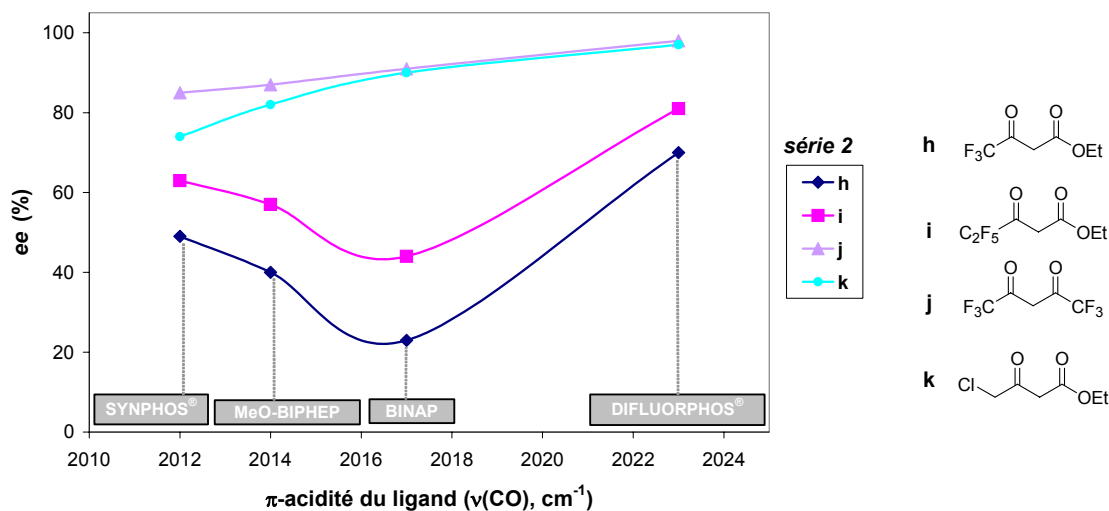
³⁶¹ Sayo, N.; Saito, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R.; Takaya, H. *European Patent* EP297752, Takasago International Corporation (**1989**).

³⁶² Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1555.



Graphique 10

En revanche, pour les substrats **34j** et **34k**, ce sont les propriétés électroniques du ligand qui sont déterminantes, comme on peut le constater sur le Graphique 11 : plus la diphosphine est pauvre en électrons, plus l'excès énantiomérique est élevé.

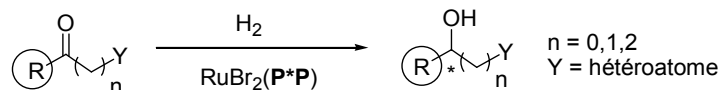


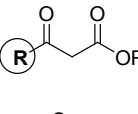
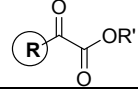
Graphique 11

Ainsi, pour les substrats halogénés de la série 2, c'est le ligand DIFLUORPHOS qui possède les propriétés structurales les mieux adaptées pour obtenir de bonnes sélectivités en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium : un angle dièdre faible et une faible densité électronique sur les atomes de phosphore permettent d'obtenir de bons excès énantiomériques pour cette famille de substrats.

3. Bilan : relation structure /énantiosélectivité

Afin de dresser le profil stéréoélectronique de la diphosphine atropoisomère qui correspond le mieux à chaque substrat étudié, nous avons résumé les résultats que nous avons obtenus dans le cas des α - et β -cétoesters dans le Tableau 22.



substrat		ligand (P*P) ^(a)		ee
formule	R	angle dièdre $\theta^{(b)}$	richesse électronique ^(b)	
	R = alkyle	indifférent	indifférent	jusqu'à 99%
	R = phényle	-	++	jusqu'à 97%
	R = perfluoroalkyle	--	-	jusqu'à 81%
	R = CH ₂ Cl	-	--	jusqu'à 97%
	R = alkyle, aryle	-	++	jusqu'à 94%

a : diphosphine à squelette biphenyle

b : deux signes (++) ou --) signifient que ce paramètre structural a une influence plus importante sur l'excès énantiomérique (ee)

Tableau 22

Le choix du ligand le plus sélectif pour un substrat donné dépend essentiellement de la nature du groupement R en α de la cétone à hydrogéner. Pour l'ensemble des cétones fonctionnalisées de ce tableau, le *choix d'un ligand avec un angle dièdre faible est une condition nécessaire*, mais pas forcément suffisante. En effet, pour certains substrats comme les α - ou β -cétoesters comportant des groupements alkyles ou phényle, le choix d'un ligand riche en électrons (type SYNPHOS) permettra d'obtenir les meilleures sélectivités. En revanche, lorsque R est un groupement perfluoré ou chloré, le choix d'un ligand pauvre en électrons (type DIFLUORPHOS) est préférable et permettra d'augmenter significativement les excès énantiomériques obtenus pour ces substrats considérés comme « difficiles ».

Les ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS sont donc complémentaires à la fois au niveau de leur profil stéréoélectronique (valeurs d'angle dièdre comparables et propriétés électroniques opposées), mais également au niveau de leurs performances en hydrogénation asymétrique.

Ces conclusions sont valables pour l'utilisation de diphosphines à motif biphenyle en hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées catalysées par des complexes de Ru(II). Il convient d'être prudent si l'on désire étendre cette rationalisation à d'autres complexes et d'autres réactions catalytiques utilisant les diphosphines chirales par atropoisomérisation. En revanche, les classements stériques et électroniques que nous proposons utilisent des propriétés structurales intrinsèques de cette famille de ligands et peuvent donc être *a priori* utilisées pour comprendre l'influence de ces différents paramètres dans d'autres réactions catalytiques.

En particulier, depuis la publication des premiers résultats de Zhang,¹¹² de Saito¹¹¹ et la publication de notre travail,³⁶³ d'autres groupes ont utilisé le paramètre angle dièdre θ pour effectuer le « design » de nouvelles diphosphines atropoisomère à angle dièdre faible³⁶⁴ et rationaliser les résultats obtenus en catalyse asymétrique (hydrogénation³⁶⁴ ou hydrosilylation^{280b} asymétriques).

E. Conclusion

Les excès énantiomériques et les vitesses de réaction obtenus expérimentalement en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes Ru/diphosphine dépendent de trois paramètres principaux :

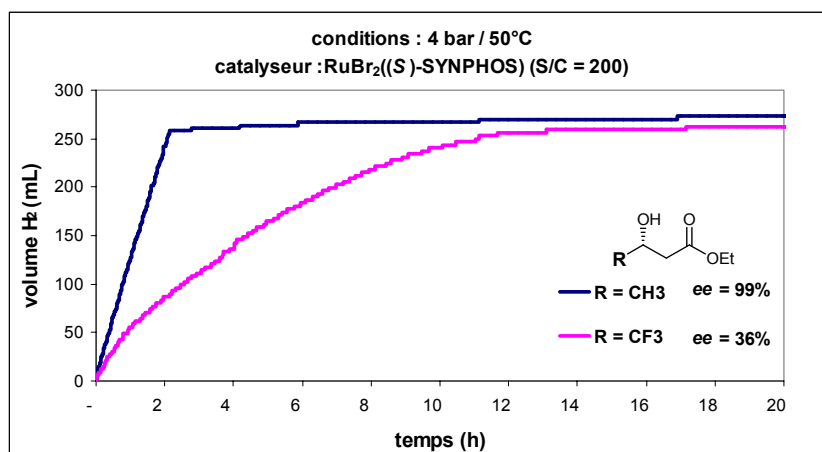
✓ *l'angle dièdre du squelette biaryle* de la diphosphine. En particulier, nous avons démontré qu'un angle dièdre faible était une condition nécessaire à l'obtention de bonnes sélectivités sur la plupart des substrats testés (α - et β -cétoesters notamment). Mais ce n'est pas une condition suffisante, puisque les excès énantiomériques obtenus avec le ligand DIFLUORPHOS dépendent nettement de la nature du substrat.

✓ *la basicité du ligand* qui correspond à la densité électronique sur les atomes de phosphore. Selon la nature du substrat à hydrogéner, les meilleurs excès énantiomériques peuvent être obtenus, soit avec des ligands riches (SYNPHOS pour les β -cétoesters γ -alkylés), soit avec des ligands pauvres en électrons (DIFLUORPHOS pour β -cétoesters γ -halogénés ou perfluorés). La basicité du ligand influence également de façon décisive les cinétiques de réaction dans le cas des diphosphines à motif biphenyle : plus le ligand est pauvre en électrons, plus l'hydrogénation du substrat est rapide.

✓ *la nature du substrat*. Des modifications stériques et/ou électroniques du groupement en position γ des β -cétoesters induisent des bouleversements importants en terme d'énantiosélectivité et de vitesse de réaction. L'exemple le plus frappant est celui de l'acétoacétate d'éthyle qui est hydrogéné en 2h avec un excès énantiomérique de 99% en utilisant un catalyseur RuBr₂(SYNPHOS) à 4bar et 50°C. L'analogue 4,4,4-trifluoré de ce substrat est réduit avec un excès énantiomérique de seulement 36% dans des conditions identiques et avec un temps de réaction six fois plus long (Graphique 12).

³⁶³ a) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 823. b) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931. c) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 320. d) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P.; Champion, N.; Dellis, P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5799.

³⁶⁴ Sun, Y.; Wan, X.; Guo, M.; Wang, D.; Dong, X.; Pan, Y.; Zhang, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2185.



Graphique 12

Ces différents paramètres nous ont permis d'identifier des combinaisons substrat/ligand optimales. Cependant, une telle étude ne nous dispense pas d'effectuer l'optimisation du système catalytique pour un couple substrat/ligand donné si l'on désire synthétiser en grandes quantités un composé chiral par hydrogénation asymétrique. Les stratégies que nous avons mises en place pour réaliser le développement de diverses synthèses d'alcools chiraux d'intérêt industriel et synthétique sont présentées dans le chapitre suivant.

III. Utilisation des catalyseurs Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS® pour la synthèse d'alcools chiraux d'intérêt industriel

En hydrogénation asymétrique, il est nécessaire d'identifier le meilleur trio métal/ligand/substrat puis d'optimiser de façon très fine les autres paramètres de la réaction qui peuvent avoir une influence sur la cinétique et/ou l'énantiosélectivité :

✓ *Le choix du précurseur métallique* et du mode de préparation du catalyseur peut avoir une influence décisive. Par exemple, dans le cas du ruthénium, il existe des catalyseurs Ru(II)/diphosphine préformés ou synthétisés *in situ*. Les méthodes de préparation *in situ* possèdent l'avantage d'être faciles à mettre en œuvre, par exemple pour un criblage de ligands chiraux comme celui que l'on vient de présenter. Leur inconvénient principal est qu'elles contiennent souvent un mélange de différents complexes, ce qui peut poser des problèmes de reproductibilité des tests catalytiques à plus grande échelle.

✓ *Les conditions de température et de pression* ont très souvent une influence importante sur l'activité et la sélectivité des catalyseurs. La détermination du couple P/T optimal pour le système étudié nécessite souvent l'établissement d'un plan d'expériences.

✓ *Le choix du solvant* et de sa quantité par rapport au substrat (dilution) peuvent également être décisifs dans la mise au point d'une réaction d'hydrogénation efficace. En effet, dans le mécanisme de la réaction d'hydrogénation catalysée par des complexes de ruthénium, le choix d'un solvant aprotique (type dichlorométhane) modifie le cycle catalytique en remplaçant la protonolyse du produit d'hydrogénation par une étape d'hydrogénolyse.

Dans cette partie, nous allons donc présenter le travail d'optimisation de différents couples substrat/ligand que nous avons identifiés dans l'étude comparative précédente en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium (Schéma 231). Les produits correspondants sont des alcools chiraux qui sont couramment utilisés en synthèse organique et leur obtention sous forme énantiopure représente donc un enjeu industriel important. Dans chaque cas, nous présenterons brièvement l'intérêt synthétique de chaque composé et les méthodes de synthèse utilisant la catalyse asymétrique décrites dans la littérature.

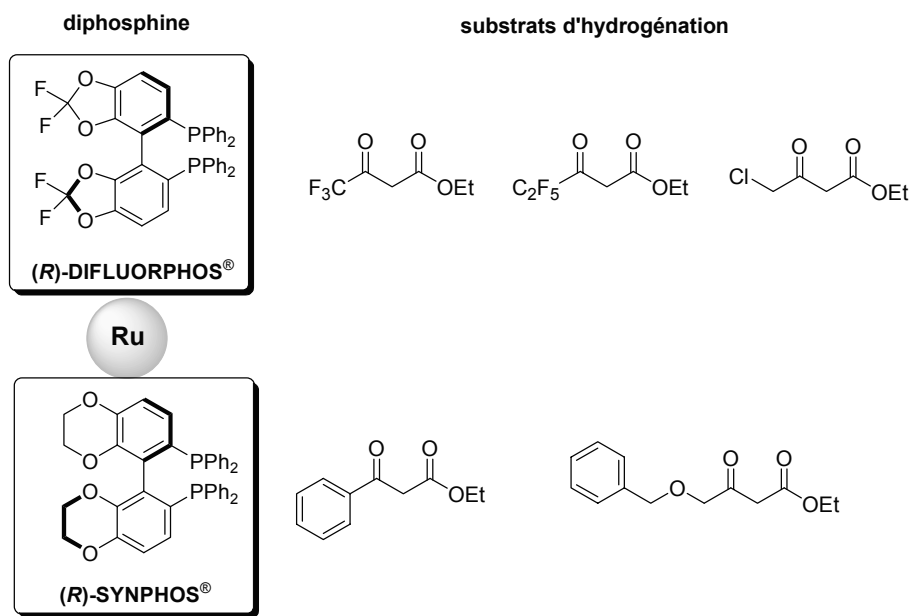


Schéma 231

A. Synthèse de catalyseurs Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS® préformés

Le travail préalable à cette étude d'optimisation a été la synthèse de catalyseurs de ruthénium comportant les diphosphines chirales SYNPHOS et DIFLUORPHOS et possédant une structure connue.

1. Catalyseurs cationiques mononucléaires Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS®

Les catalyseurs cationiques $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(p\text{-cymène})\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ **36a,b** (P^*P = SYNPHOS ou DIFLUORPHOS) ont été obtenus en une seule étape à partir du précurseur commercial $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ et de deux équivalents de diphosphine chirale (P^*P) dans un mélange de solvants éthanol/dichlorométhane (8/3) selon les protocoles décrits par Takaya⁵⁰⁰ et Mashima.³⁰¹ L'exemple de la préparation du catalyseur **36b** est représenté sur le Schéma 232.

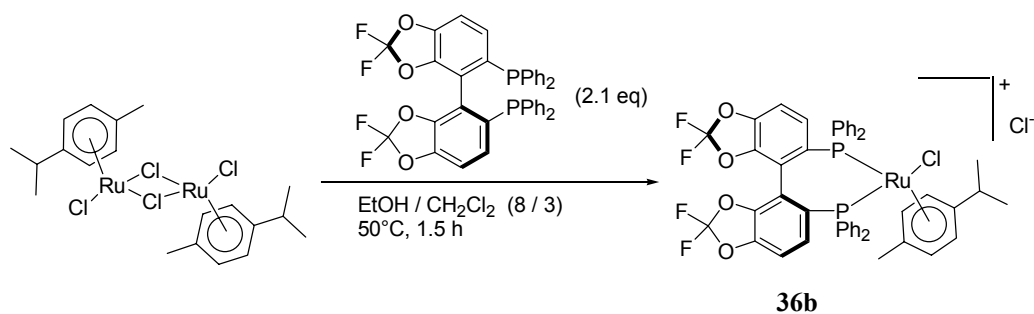


Schéma 232

La structure des différents catalyseurs **36a-c** obtenus selon cette méthode est détaillée dans le Tableau 23. Dans le cas du complexe iodé **36c**, le précurseur $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{I}_2]_2$ a été synthétisé à partir de son analogue chloré $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ par échange d'halogènes en présence de KI.³⁰¹ Pour chacun de ces complexes, les données RMN ^{31}P et de spectrométrie de masse (ES^+) correspondent à la structure mononucléaire cationique $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(p\text{-cymène})\text{Y}]^+\text{Y}^-$ identifiée par Takaya³⁰⁰ (voir partie expérimentale).

structure	X	ligand	Y	N°
	C_2H_4	(S)-SYNPHOS	Cl	(S)- 36a
	CF_2	(S)-DIFLUORPHOS	Cl	(S)- 36b
	CF_2	(S)-DIFLUORPHOS	I	(S)- 36c

Tableau 23

2. Catalyseurs anioniques dinucléaires Ru-SYNPHOS® et Ru-DIFLUORPHOS®

Les catalyseurs dinucléaires anioniques $[\{\text{RuCl}(\text{P}^*\text{P})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]^+$ du type *Ikariya-Mashima*,^{292,294} que nous avons présentés dans les rappels bibliographiques concernant l'hydrogénation asymétrique, ont été obtenus selon la méthode de synthèse simplifiée décrite par Mashima en 2000.²⁹⁶ Le précurseur commercial $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$, deux équivalents de diphosphine chirale (P^*P = SYNPHOS ou DIFLUORPHOS) et deux équivalents de $\text{NH}_2\text{Me}_2\cdot\text{HCl}$ sont agités au reflux du tétrahydrofurane pendant 18h (Schéma 233). Les complexes dimériques obtenus pour chacune des diphosphines chirales **37a** et **37b** ont été caractérisés par RMN ^{31}P et RMN ^1H . Ces données correspondent à celles obtenues par les groupes de Mashima²⁹⁶ et de DiMichele³⁶⁵ qui ont identifié la structure de ce complexe par diffraction de rayons X, RMN et spectrométrie de masse. Cette structure dimérique pseudo-anionique représentée sur le Schéma 233 comprend trois atomes de chlore pontés entre les deux centres métalliques et deux liaisons hydrogène entre le cation diméthylamonium et les atomes de chlore non pontés présents sur chaque ruthénium.

³⁶⁵ DiMichele, L.; King, S. A.; Douglas, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3427.

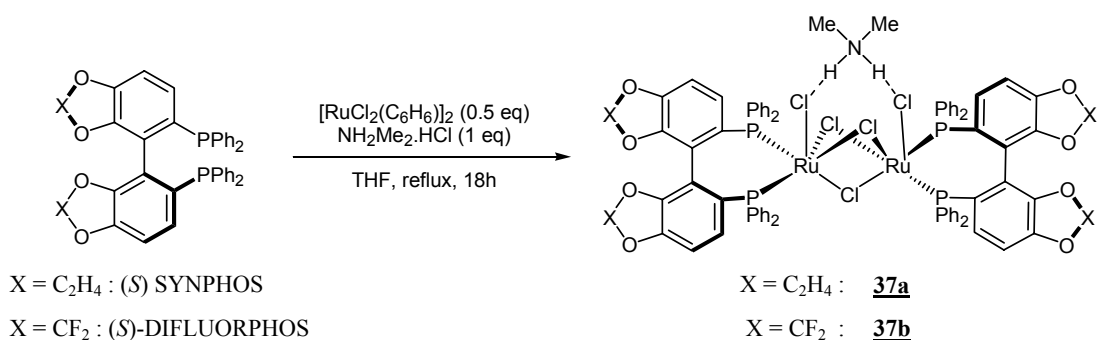


Schéma 233

Nous avons ensuite utilisé ces différents catalyseurs Ru-SYNPHOS (**36a**, **37a**) et Ru-DIFLUORPHOS (**36b**, **36c**, **37b**) lors de l'optimisation des systèmes catalytiques d'hydrogénation asymétrique présentés sur le Schéma 231.

B. Valorisation du ligand DIFLUORPHOS® dans l'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters halogénés.

Comme nous avons pu le constater dans le cadre de l'étude comparative précédente, le ligand DIFLUORPHOS donne d'excellents résultats en hydrogénation asymétrique de β-cétoesters comportant des groupements fluorés ou chlorés. Les excès énantiomériques obtenus avec ce ligand sont bien supérieurs à ceux obtenus avec d'autres diphosphines atropoisomères (Tableau 21). Nous avons donc tenté d'augmenter ces excès énantiomériques encourageants en optimisant les conditions d'hydrogénation.

1. Hydrogénation asymétrique du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle

a. Rappels bibliographiques

L'hydrogénation asymétrique de ce substrat fluoré conduit au 4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-butanoate d'éthyle **38** optiquement actif dont l'énantiomère (*R*) a par exemple été utilisé dans la synthèse de la *D*-*allo*-thréonine fluorée³⁶⁶ et pour la synthèse d'un analogue fluoré de l'acétoxy-azétidinone **39**, intermédiaire clé dans la synthèse des fluorocarapénèmes (Schéma 234).³⁶⁷

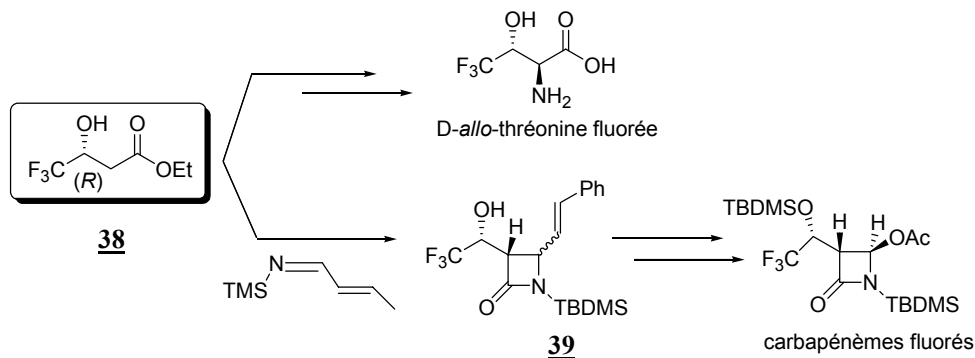


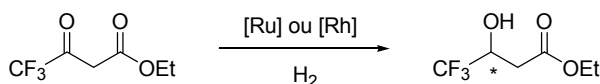
Schéma 234

³⁶⁶ Gautschi, M.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1083.

³⁶⁷ Antolini, L.; Forni, A.; Davoli, P.; Moretti, I.; Prati, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 285.

De nombreuses méthodes de préparation de l'alcool énantiopur **38** basées sur l'utilisation d'enzymes (lipases)³⁶⁸ ou sur la réduction énantiosélective du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle par la levure de boulanger ont été décrites dans la littérature.³⁶⁹ Les méthodes enzymatiques présentent l'avantage de conduire à d'excellents excès énantiomériques ($ee > 99\%$) mais les rendements obtenus sont limités à 50%. Dans le cas des méthodes de réduction par des levures, les excès énantiomériques obtenus sont moyens ($ee = 49-51\%$), mais peuvent être augmentés jusqu'à 98% après recristallisation.^{369a}

En revanche, l'utilisation des méthodes de catalyse asymétrique pour la synthèse du composé **38** optiquement actif est plus récente. En particulier, l'hydrogénation asymétrique catalytique du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle avec des excès énantiomériques satisfaisants n'a été décrite que récemment. Les principaux résultats d'hydrogénation décrits dans la littérature sont rassemblés dans le Tableau 24. Les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus par les équipes de Sannicolò et d'Iseki en utilisant soit un catalyseur chiral de ruthénium associé à une diphosphine à motif bithiophène ($ee = 85\%$, entrée 3), soit un complexe de rhodium associé à une diphosphine dérivée de la proline ($ee = 91\%$, entrée 4)



entrée	catalyseur /conditions	rdt (%)	ee (%)	référence
1	RuHCl((R)-BINAP) ₂ (0.1 mol%) / 80 bar, 30°C, 16h	95	46 (S)	370
2	[(R)-MeOBIPHEP]RuBr ₂ (1 mol%) / 20 bar, 99°C, 1h	100	42 (S)	360
3	[(R)-diMeBITIOP]RuI(p-Cy) ⁺ , I ⁻ (0.5 mol%) / 40 bar, 110°C, 1h	95	85 (S)	130
4	[Rh((S)-Cy,Cy-oxoProNOP)(OCOCF ₃) ₂] (0.5 mol%) / 20 bar, 70°C, 20h	92	91 (R)	371

Tableau 24

L'hydrogénation asymétrique de ce substrat avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% reste donc encore un véritable enjeu à ce jour.

b. Optimisation du système catalytique

✓ Confirmation du choix du ligand DIFLUORPHOS :

Nous avons montré précédemment que le ligand DIFLUORPHOS permettait d'obtenir un des systèmes catalytiques Ru/diphosphine les plus sélectifs pour l'hydrogénation de ce substrat, comparativement aux autres diphosphines à motif biphényle BINAP, MeO-BIPHEP et SYNPHOS. Nous avons également découvert, pour ce substrat, que plus l'angle dièdre du

³⁶⁸ Tixidre, A.; Zard, L.; Rossey, G.; Bourbon, A. *Brevet Européen* EP0736606, Synthelabo (1996).

³⁶⁹ a) Seebach, D.; Renaud, P.; Schweizer, W.B.; Züger, M.F.; Brienne, M.-J. *Helv. Chim. Acta.* **1984**, 67, 1843.
b) Berteau, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1267.

³⁷⁰ Sayo, N.; Akutagawa, S.; Saito, T.; Noyori, R.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *Eur. Pat. Appl.* EP0295109, Takasago Int. Corp. (1988).

³⁷¹ Kuroki, Y.; Asada, D.; Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9853.

squelette biaryle du ligand était faible, plus l'excès énantiomérique était élevé (voir Graphique 10 et Tableau 22).

Disposant au laboratoire d'autres diphosphines atropoisomères à squelette biphenyle dont les propriétés stériques et/ou électroniques sont comparables à celles du DIFLUORPHOS, nous avons également voulu tester ces diphosphines dans l'hydrogénation asymétrique de ce β -cétoester fluoré (Schéma 235).

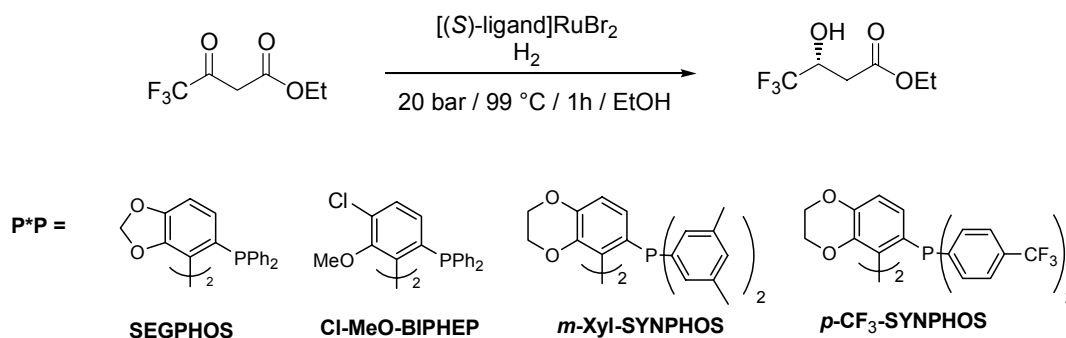


Schéma 235

Tous les tests ont été effectués dans des conditions identiques pour chaque ligand (20 bar, 99°C, 1h, S/C = 100). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 25. Nous avons également rappelé dans ce tableau les différents paramètres stériques (angle dièdre θ) et électroniques ($^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$ et $\nu(\text{CO})$) des quatre nouveaux ligands testés dans cette réaction: SEGPHOS, Cl-MeO-BIPHEP, *m*-Xyl-SYNPHOS, *p*-CF₃-SYNPHOS.

N°	ligand	angle dièdre θ ^(a)	$^1J(^{31}\text{P}-^{77}\text{Se})$	$\nu(\text{CO})$ ^(b)	conv (%)	ee (%) (<i>R</i>)
1	(<i>S</i>)-BINAP	79.1°	738 Hz	2017 cm ⁻¹	100	23
2	(<i>S</i>)-Cl-MeO-BIPHEP	77.1°	739 Hz	2018 cm ⁻¹	100	59
3	(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	75.9°	742 Hz	2014 cm ⁻¹	100	40
4	(<i>S</i>)- <i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	74.7°	734 Hz	2008 cm ⁻¹	100	30
5	(<i>S</i>)-SYNPHOS	73.6°	740 Hz	2012 cm ⁻¹	100	49
6	(<i>S</i>)- <i>p</i> -CF ₃ -SYNPHOS	73.7°	758 Hz	-	100	30
7	(<i>R</i>)-SEGPHOS	73.2°	738 Hz	2016 cm ⁻¹	100	59 ^(c)
8	(<i>S</i>)-DIFLUORPHOS	73.0°	749 Hz	2024 cm ⁻¹	100	70

a : dans (P*P)PdCl₂

b : plus $\nu(\text{CO})$ augmente, plus le ligand est pauvre en électrons

c : produit de configuration (*S*)

Tableau 25

Les différentes diphosphines du Tableau 25 ont été classées par ordre décroissant de la valeur de leur angle dièdre θ (entrées 1 à 8). Ces résultats permettent d'affiner l'étude stéréoelectronique des ligands que nous avons établies précédemment. Le meilleur ligand pour cette réaction (DIFLUORPHOS, entrée 8, *ee* = 70%) correspond à un compromis très précis entre angle dièdre et basicité :

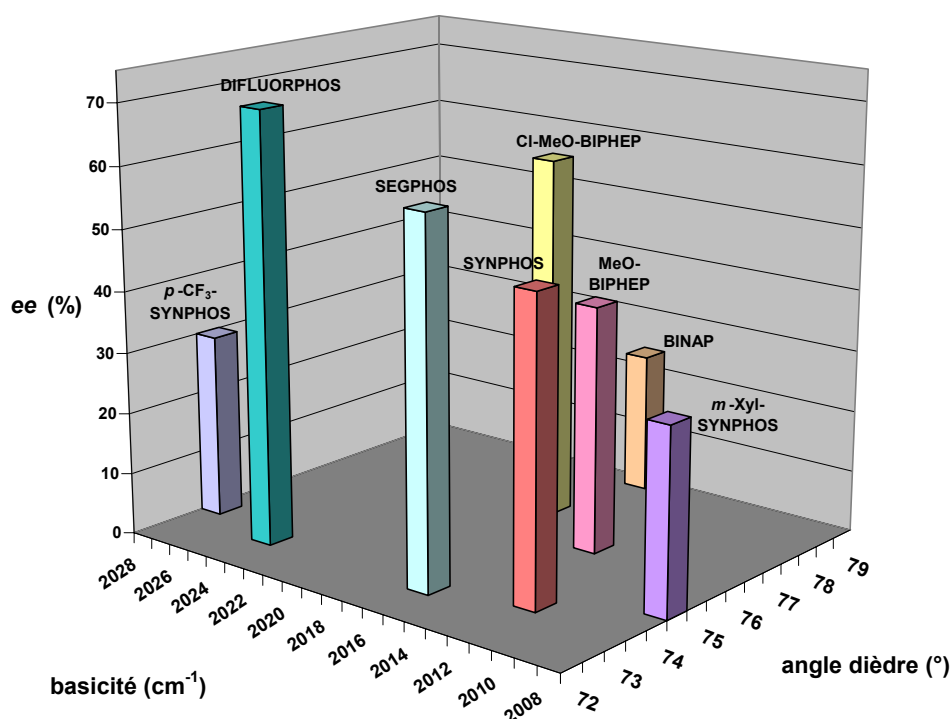
- Si deux diphosphines ont des angles dièdres égaux comme le SEGPHOS (entrée 7) et le DIFLUORPHOS (entrée 8), le ligand le moins riche en électrons donnera les meilleurs

excès énantiomériques pour ce substrat fluoré (SEGPHOS : $ee = 59\%$ et DIFLUORPHOS : $ee = 70\%$).

- Pour deux ligands pauvres en électrons comme par exemple le Cl-MeO-BIPHEP ($\nu(\text{CO}) = 2018 \text{ cm}^{-1}$, entrée 2) et le DIFLUORPHOS ($\nu(\text{CO}) = 2024 \text{ cm}^{-1}$, entrée 8) le ligand qui possède l'angle dièdre le plus faible donnera les meilleurs excès énantiomériques ($ee = 59\%$ et 70% respectivement).

- En revanche l'introduction de groupements sur les phényles des atomes de phosphore a un effet néfaste sur l'excès énantiomérique obtenu quelque soit la basicité du ligand (entrées 4 et 6, $ee = 30\%$ avec les deux analogues du SYNPHOS).

L'influence conjointe des paramètres stériques et électroniques des diphosphines sur les excès énantiomériques obtenus dans cette réaction peut être visualisée plus clairement sur le Graphique 13 ci-dessous.



Graphique 13

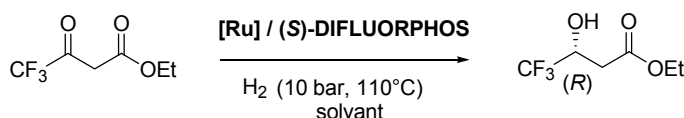
✓ Optimisation du catalyseur Ru/DIFLUORPHOS :

Parmi les ligands à motif biphényle, le ligand DIFLUORPHOS est donc de loin le plus sélectif pour cette réaction. Nous avons donc cherché à améliorer les excès énantiomériques obtenus avec ce ligand.

L'hydrogénation de ce substrat avait déjà été étudiée au laboratoire avec les catalyseurs de type $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{Br}_2$ et il avait été constaté que de hautes températures étaient nécessaires pour avoir de meilleurs excès énantiomériques (99 à 110°C).³⁶⁰ Nous avons commencé par vérifier que le paramètre pression avait peu d'influence sur les excès énantiomériques obtenus : à 99°C , que ce soit sous 2, 10 ou 20 bar d'hydrogène, l'excès énantiomérique obtenu reste égal à 70% .

En se plaçant dans des conditions de température et de pression optimales (10 bar, 110°C), nous avons alors tenté de faire varier le précurseur de ruthénium utilisé et le solvant de la réaction (Tableau 26).

L'utilisation d'un mélange de solvant CH₂Cl₂ / EtOH (10/1) à la place de l'éthanol pur a permis d'augmenter l'excès énantiomérique de 70% (entrée 1) à 77% (entrée 2) en utilisant le catalyseur RuBr₂((S)-DIFLUORPHOS) synthétisé *in situ*. D'autres méthodes de préparation *in situ* des catalyseurs Ru/DIFLUORPHOS ont ensuite été testées (entrées 3 à 5, Tableau 26) en ajoutant simplement deux équivalents de diphosphine au précurseur [Ru(*p*-cymène)X₂]₂ (X = Cl ou I) avant l'introduction du substrat d'hydrogénation. Les excès énantiomériques sont légèrement supérieurs à ceux obtenus avec la méthode *in situ* de l'entrée 1 (*ee* = 74-76% avec X = Cl).



entrée	[Ru] / (S)-DIFLUORPHOS	solvant	S/C	temps (h)	<i>ee</i> (%) (<i>R</i>)
1	" <i>in situ</i> " Ru(P*P)Br ₂ ^(a)	EtOH	100	1	70
2	" <i>in situ</i> " Ru(P*P)Br ₂ ^(a)	CH ₂ Cl ₂ / EtOH (10/1)	100	3	77
3	" <i>in situ</i> " [Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂ + 2 P*P	EtOH	100	1.5	74
4	" <i>in situ</i> " [Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂ + 2 P*P	CH ₂ Cl ₂ / EtOH (10/1)	100	3	76
5	" <i>in situ</i> " [Ru(<i>p</i> -cymène)I ₂] ₂ + 2 P*P	EtOH	100	1	61
6	[{RuCl(P*P)} ₂ (μ-Cl) ₃] ⁺ [NH ₂ Et ₂] ⁻ (S)- 37b	EtOH	100	1	69
7	[Ru(P*P)(<i>p</i> -cymène)Cl] ⁺ Cl ⁻ (S)- 36b	EtOH	100	1	81
8	[Ru(P*P)(<i>p</i> -cymène)I] ⁺ I ⁻ (S)- 36c	EtOH	100	1	61
9 ^(b)	[Ru(P*P)(<i>p</i> -cymène)Cl] ⁺ Cl ⁻ (S)- 36b	EtOH	2000	24	64

a : Ru(COD)(met)₂ + P*P + HBr

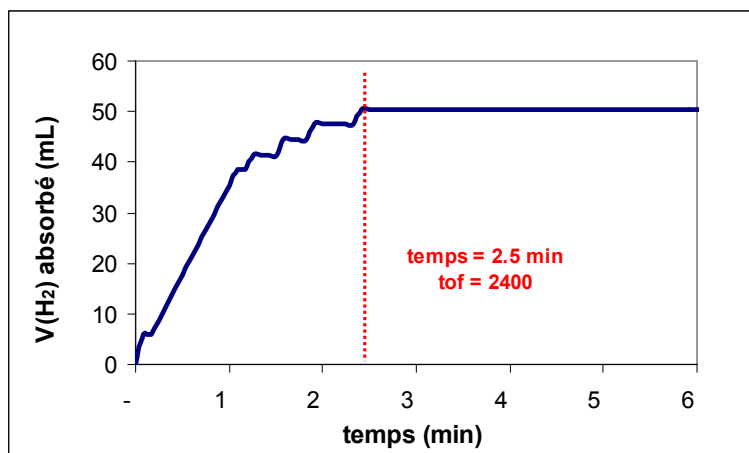
b : essai effectué à 20 bar

Tableau 26

Nous avons ensuite évalué la sélectivité du catalyseur d'*Ikariya-Mashima* (S)-**37b** dans cette réaction (entrée 6). L'excès énantiomérique obtenu avec ce catalyseur Ru/DIFLUORPHOS préformé est identique à celui obtenu avec la méthode de synthèse *in situ* (*ee* = 69%). En revanche, une augmentation significative de la sélectivité a été observée avec le complexe [Ru((S)-DIFLUORPHOS)(*p*-cymène)Cl]⁺Cl⁻ (S)-**36b** qui permet d'obtenir l'alcool (*R*)-**38** avec un bon excès énantiomérique de 81% (entrée 7). Ces catalyseurs cationiques avaient également été utilisés par l'équipe de Sannicolò pour hydrogéner ce substrat avec un excès énantiomérique de 85% (ligand = (*R*)-diMeBITIOP, Tableau 24, entrée 3).

Un essai d'abaissement du taux catalytique a été effectué avec ce catalyseur (S)-**36b** (entrée 9, S/C = 2000), mais une chute significative de l'excès énantiomérique a été observée (*ee* = 64%).

Enfin, comme on peut le constater dans le Tableau 26, les temps de réaction sont relativement courts puisque pour tous les catalyseurs testés avec un taux catalytique de 1 mol% (entrée 1 à 8), la conversion du β -cétoester de départ est totale en une heure. Nous avons donc estimé le temps exact de cette réaction en mesurant le volume d'hydrogène absorbé en fonction du temps dans les conditions optimisées de l'entrée 7 avec le catalyseur (S)-**36b** (S/C = 100) à 10 bar, 110°C. La courbe obtenue est représentée sur le Graphique 14.

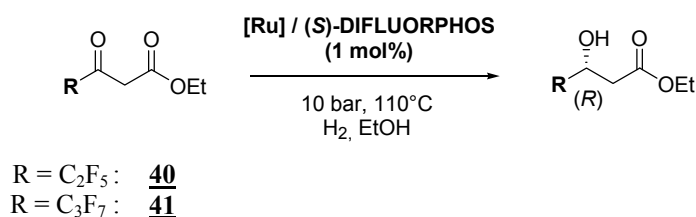


Graphique 14

On constate que le catalyseur Ru/DIFLUORPHOS (S)-**36b** est particulièrement actif dans cette réaction puisque la conversion est totale en moins de 3 minutes (!), ce qui correspond à un nombre de cycles catalytiques par unité de temps (tof) de 2400 h⁻¹.

c. Augmentation de la longueur de la chaîne perfluorée

En utilisant les conditions optimisées que nous venons de mettre au point pour l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters γ -fluorés (catalyseur Ru/DIFLUORPHOS, S/C = 100, 10 bar, 110°C, EtOH), nous avons réalisé l'hydrogénation asymétrique des composés **40** et **41** comportant respectivement une chaîne perfluorée à 2 et 3 atomes de carbone (Tableau 27).



entrée	substrat	[Ru] (1% mol)	temps (h)	conv. (%)	ee (%) (R)
1		<i>in situ</i> [Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂ + 2 P*P	1	100	84
2	40	[Ru(P*P)(<i>p</i> -cymène)Cl] ⁺ Cl ⁻ (S)- 36b	1	100	84
3		<i>in situ</i> [Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂ + 2 P*P	3	100	80
	41				

Tableau 27

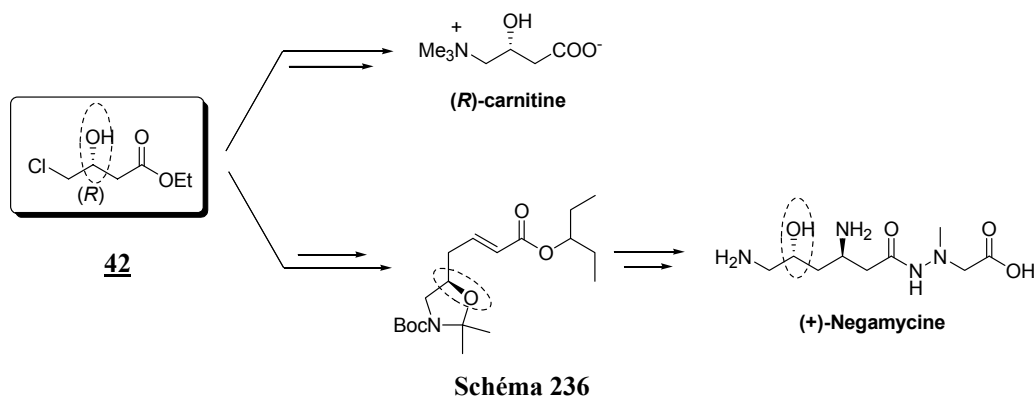
Des excès énantiomériques systématiquement supérieurs à 80% ont été obtenus pour ces deux substrats en utilisant un système Ru/DIFLUORPHOS préformé (entrée 2, *ee* = 84%) ou synthétisé *in situ* (entrées 1 et 3, *ee* jusqu'à 84%).

2. Hydrogénation asymétrique du 4-chloro-acétoacétate d'éthyle

a. Rappels bibliographiques

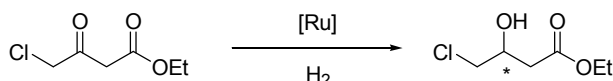
Le (*R*)-4-chloro-3-hydroxy-butanoate d'éthyle (*R*)-**42** est un intermédiaire chiral clé dans la synthèse de nombreux composés d'intérêt biologique. En particulier, il a été utilisé dans la synthèse de la (*R*)-carnitine qui intervient dans le métabolisme énergétique de la cellule en tant que transporteur des acides gras dans les mitochondries (Schéma 236).³⁷²

En 1996, l'équipe de Davies a également mis au point une synthèse sélective de la (+)-Negamycine, un pseudopeptide dont la structure est représentée sur le Schéma 236 et qui possède une forte activité antibiotique contre les bactéries à Gram négatif. La première étape de cette synthèse est l'hydrogénation énantiosélective du 4-chloro-acétoacétate d'éthyle pour donner le β-hydroxy ester (*R*)-**42**, qui est utilisé comme synthon-clé dans cette synthèse afin de contrôler un des deux centres asymétriques de la molécule.³⁷³



La synthèse du composé **42** optiquement actif par hydrogénation asymétrique du 4-chloro-acétoacétate d'éthyle a été assez bien décrite dans la littérature. Les catalyseurs employés sont systématiquement des complexes de ruthénium chélatés par des diphosphines chirales par atropoisomérisation. Les principaux systèmes catalytiques qui permettent d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 90% sont décrits dans le Tableau 28.

Les diphosphines utilisées pour cette réaction comportent un motif atropoisomère binaphtyle (entrées 1 et 2), biphenyle (entrées 3 et 6) ou bipyridine (entrées 4 et 5). Les meilleurs excès énantiomériques ont été décrits avec les ligands P-PHOS (*ee* = 98%, entrée 5) et SEGPHOS (*ee* = 98.5%, entrée 6).



³⁷² Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1555.

³⁷³ Davies, S.G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1919.

entrée	catalyseur [Ru] / conditions	rdt (%)	ee (%)	référence
1	Ru(OCOCH ₃) ₂ [(S)-BINAP] (0.05 mol%) / 100 bar, 100°C, 5 min	97	97 (R)	362
2	Ru(η ³ -methylallyl) ₂ [(S)-BINAP] (1 mol%) / 100 bar, 80°C, 75h	95	90 (R)	306
3	<i>in situ</i> RuCl ₃ + (S)-MeO-BIPHEP (1 mol%) / 4 bar, 120°C, 6h	100	92 (R)	311
4	[Ru(C ₆ H ₆)((R)-Xyl-P-PHOS)Cl]Cl (0.25mol%) / 20 bar, 80°C, 2h	100	94.8 (S)	140b
5	RuCl ₂ (DMF) _n [(S)-P-PHOS] (0.036 mol%) / 3 bar, 80°C, 12-36h	100	98 (R)	139
6	[{RuCl((R)-SEGPHOS)} ₂ (μ-Cl) ₃][NH ₂ Et ₂] ⁺ (0.04 mol%) / 30 bar, 90°C, 2h	100	98.5 (S)	111

Tableau 28

De plus, ces réactions d'hydrogénation ont systématiquement été conduites à haute température (> 80°C). En effet, ce paramètre est très important pour obtenir de bonnes énantiosélectivités. Noyori a remarqué qu'une augmentation de température de 25°C à 100°C pour l'hydrogénation de ce substrat chloré permettait d'augmenter les excès énantiomériques de 70% à 97% et de réduire également le temps de réaction de 25-40h à 5 min (entrée 1, Tableau 28).³⁷² En effet, la difficulté majeure concernant l'hydrogénation asymétrique de ce substrat est liée à la présence de trois groupes chélatants : les deux fonctions carbonyles et l'atome de chlore. Cette caractéristique entraîne la présence de quatre états de transition diastéréomères dans le mécanisme de l'hydrogénation de ce substrat avec des complexes chiraux du ruthénium. Les deux états « favorisés » par la règle des quadrants sont représentés sur le Schéma 237.

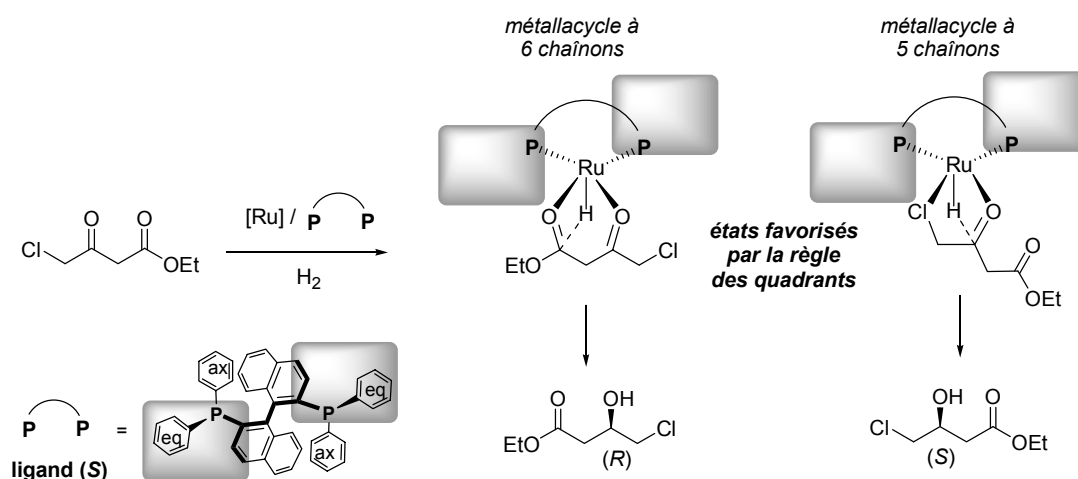


Schéma 237

Avec un ligand de configuration (*S*), la chélation de l'atome de chlore sur le ruthénium favorise la formation de l'énantiomère (*S*), alors que la chélation habituelle des deux fonctions carbonyles favorise la formation de l'alcool (*R*) (Schéma 237). La compétition entre ces deux modes de chélation provoque donc une chute de l'excès énantiomérique par rapport aux β-

cétoesters dépourvus d'un troisième groupe chélatant. Une augmentation de la température de réaction permet de limiter la chélation du chlore sur le métal et de réduire la formation du métallacycle à 5 chaînons non désiré, permettant ainsi une augmentation de l'excès énantiomérique en faveur de l'alcool (*R*).

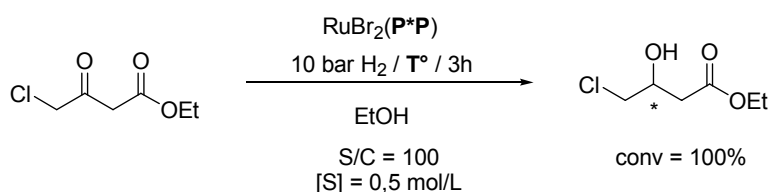
La mise au point d'une méthode d'hydrogénation asymétrique efficace du 4-chloro-acétoacétate d'éthyle est un des objectifs de ce travail de thèse dans le cadre de notre partenariat industriel avec la société SYNKEM. Nous décrivons donc ici la mise au point d'un système catalytique Ru/DIFLUORPHOS actif et sélectif pour cette réaction.

b. Optimisation du système catalytique

L'étude comparative de ligands que nous avons menée sur ce substrat a mis en évidence la supériorité du ligand DIFLUORPHOS par rapport aux ligands BINAP, MeO-BIPHEP et SYNPHOS en terme d'énantiosélectivité (*ee* = 97%, Tableau 21, entrée 4).

Nous avons voulu ajouter à cette étude comparative les ligands SEGPHOS, *m*-Xyl-SYNPHOS et *p*-CF₃-SYNPHOS. Les tests d'hydrogénation ont été effectués avec des catalyseurs de type RuBr₂(P*P) préparés *in situ* et dans les mêmes conditions de pression (10 bar) pour l'ensemble des diphosphines. Deux séries de mesures des excès énantiomériques ont été effectuées à deux températures différentes : 80°C et 110°C.

Les résultats de ces différents tests d'hydrogénation du 4-chloro-acétoacétate d'éthyle sont rassemblés dans le Tableau 29.



		<i>basicité du ligand</i> ←						
ligand		<i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	SYNPHOS	MeO-BIPHEP	SEGPHOS	BINAP	DIFLUORPHOS	<i>p</i> -CF ₃ -SYNPHOS
<i>basicité</i> ^(a) <i>ν</i> (CO) (cm ⁻¹)		2008	2012	2014	2016	2017	2024	> 2028
<i>angle dièdre</i> <i>θ</i> (°) ^(b)		74.7	73.6	75.9	73.2	78.0	73.0	73.7
<i>ee</i> (%)	80°C	63	74	82	89	90	97	82
	110°C	-	71	74	95	90	97	-

a : plus *ν*(CO) diminue, plus le ligand est riche en électrons

b : dans (P*P)PdCl₂

Tableau 29

On constate que les ligands riches (SYNPHOS, MeO-BIPHEP, SEGPHOS) sont beaucoup plus sensibles aux effets de température que les ligands plus déficients en électrons (BINAP, DIFLUORPHOS). Pour ces derniers, l'excès énantiomérique reste constant quelle que soit la température de la réaction (*ee* = 90% avec le ligand BINAP à 80°C et 110°C), alors que d'importantes variations sont observées avec le ligand SEGPHOS par exemple (*ee* = 89%

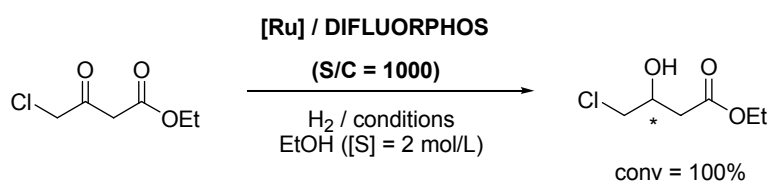
à 80°C et $ee = 95\%$ à 110°C). Ce résultat obtenu avec le SEGPHOS confirme que des conditions de haute température sont nécessaires pour obtenir les meilleurs excès énantiomériques possibles avec ce substrat chloré.

Dans cette réaction, la valeur de l'angle dièdre θ du squelette biaryle du ligand ne semble pas jouer de rôle décisif sur la sélectivité des catalyseurs, puisque les deux ligands qui donnent les meilleurs résultats à 80°C (BINAP et DIFLUORPHOS) sont placés aux deux extrémités de l'échelle de classement stérique ($\theta = 78.0^\circ$ et 73.0° respectivement).

En revanche, la densité électronique sur les atomes de phosphore est un paramètre crucial : plus le ligand est pauvre en électrons, plus l'excès énantiomérique est élevé. Le meilleur résultat est donc obtenu logiquement avec le DIFLUORPHOS.

D'autre part, comme dans l'hydrogénation asymétrique du 4,4,4-trifluoro-acétoacétate d'éthyle, l'introduction de groupements méthyle sur les phényles portés par le phosphore n'entraîne pas d'augmentation de l'excès énantiomérique puisque le résultat obtenu avec le *m*-Xyl-SYNPHOS ($ee = 63\%$ à 80°C) est décevant par rapport à celui du SYNPHOS ($ee = 74\%$ à 80°C). Par contre, l'analogue *p*-CF₃-SYNPHOS ($ee = 82\%$ à 80°C) permet d'augmenter les sélectivités par rapport au SYNPHOS, en partie grâce à son caractère π -acide plus important. Cependant les performances de ce ligand à 80°C restent bien en-dessous de celles du DIFLUORPHOS.

Nous avons ensuite cherché à optimiser le système catalytique Ru/DIFLUORPHOS et les conditions de température et de pression en utilisant un rapport substrat/catalyseur plus élevé que lors des tests comparatifs précédents (S/C = 1000) (Tableau 30).



entrée	[Ru] / DIFLUORPHOS	T° (°C)	pression (bar)	temps (h)	ee (%) (S)
1	[{RuCl(P*P)} ₂ (μ-Cl) ₃][NH ₂ Et ₂] ⁺ (<i>R</i>)- 37b	80	10	3	91
2	[{RuCl(P*P)} ₂ (μ-Cl) ₃][NH ₂ Et ₂] ⁺ (<i>R</i>)- 37b	90	30	3	94
3	[{RuCl(P*P)} ₂ (μ-Cl) ₃][NH ₂ Et ₂] ⁺ (<i>R</i>)- 37b	100	100	3	97
4	<i>in situ</i> RuBr ₂ ((<i>S</i>)-P*P) ^(a)	100	100	3	95 ^(b)

a : Ru(COD) (met)₂ + P*P + HBr

b : produit de configuration (*R*)

Tableau 30

A 80°C et sous 10 bar d'hydrogène, le catalyseur d'*Ikariya-Mashima* (*R*)-**37b** a permis d'obtenir une conversion totale du substrat d'hydrogénation en 3h avec un excès énantiomérique de 91% (entrée 1). Une augmentation de la pression (100 bar) et de la température (100°C) a permis d'améliorer nettement cet excès énantiomérique jusqu'à 97% (entrée 3) en conservant le rapport substrat/catalyseur (S/C = 1000). Dans ces conditions optimisées (100 bar, 100°C, S/C = 1000), le système catalytique *in situ* RuBr₂((*S*)-DIFLUORPHOS) réduit le β-cétoester avec une sélectivité plus faible ($ee = 94\%$, entrée 4).

Pour ce β -cétoester chloré, la baisse du taux catalytique de 1 mol% à 0.1 mol% est donc possible sans perte de l'énantiosélectivité. Le meilleur système catalytique identifié est le dimère $[\{RuCl((R)\text{-DIFLUORPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][NH_2Et_2]^+$ (*R*)-**37b** à 100 bar et 100°C dans l'éthanol.

3. Hydrogénation asymétrique de β -cétoesters aromatiques fluorés

Les deux études d'optimisation précédentes nous ont prouvé que le ligand DIFLUORPHOS était nettement plus sélectif que le SYNPHOS dans l'hydrogénation asymétrique de cétones comportant des groupements alkyles halogénés. Nous avons voulu vérifier si cette tendance était la même dans le cas de β -cétoesters comportant des groupements aromatiques fluorés (Schéma 238).

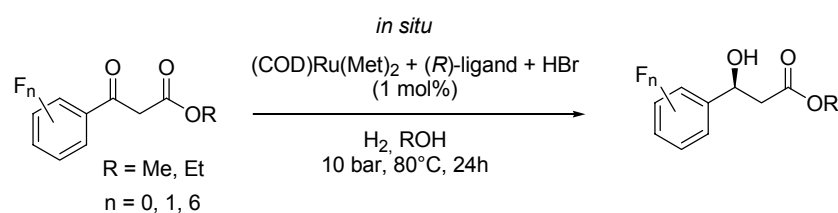


Schéma 238

entrée	substrat	ligand	conv. (%)	ee (<i>S</i>) (%)
1		(<i>R</i>)-SYNPHOS	100	97
2		(<i>R</i>)-DIFLUORPHOS	100	92
3		(<i>R</i>)-SYNPHOS	100	96
4		(<i>R</i>)-DIFLUORPHOS	100	91
5		(<i>R</i>)-SYNPHOS	100	97
6		(<i>R</i>)-DIFLUORPHOS	100	95
7		(<i>R</i>)-SYNPHOS	100	92
8		(<i>R</i>)-DIFLUORPHOS	100	84

Tableau 31

Nous nous sommes concentrés sur l'hydrogénation des analogues 2- ou 4-monofluoré et pentafluoré du benzoylacétate d'éthyle. Ces différents substrats ont été hydrogénés dans les mêmes conditions de température et de pression utilisés pour le benzoylacétate d'éthyle lors de l'étude comparative de ligands (10 bar, 80°C). Seuls les deux diphosphines du laboratoire, le (*R*)-SYNPHOS et le (*R*)-DIFLUORPHOS ont été testés dans ces réactions d'hydrogénation asymétrique en utilisant les catalyseurs du type *in situ* RuBr₂(P*P) (Schéma 238). Pour tous les substrats et pour chaque ligand testé les conversions sont totales en 24h (Tableau 31).

Les excès énantiomériques obtenus avec les deux ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS dans l'hydrogénation asymétrique du benzoylacétate d'éthyle sont rappelés au début du Tableau 31 (*ee* = 97%, entrée 1 et *ee* = 92%, entrée 2). Avec les dérivés 2- et 4-monofluorés, la diphosphine SYNPHOS permet d'obtenir de bonnes sélectivités, comparables à celles obtenues avec le benzoylacétate d'éthyle (*ee* = 96-97 %, entrées 3 et 5). Avec le DIFLUORPHOS, les excès énantiomériques obtenus sont toujours légèrement inférieurs à ceux obtenus avec le SYNPHOS pour ces quatre substrats (*ee* = 84-95% entrées 2, 4, 6 et 8).

D'autre part, contrairement aux deux substrats monofluorés, qui n'induisent pas de grosse variation des excès énantiomériques par rapport au benzoylacétate d'éthyle, le dérivé perfluoré est réduit avec des excès énantiomériques inférieurs à ceux du substrat non fluoré, à la fois avec le ligand SYNPHOS et avec le DIFLUORPHOS (*ee* = 92% et 84% respectivement entrées 7 et 8).

Ces résultats préliminaires nous indiquent que l'introduction d'atomes de fluor sur le groupement phényle du benzoyacétate d'éthyle modifie assez peu les propriétés stéréoelectroniques de ce substrat et que le système catalytique Ru/SYNPHOS reste un catalyseur efficace pour l'hydrogénation asymétrique de ce type de substrat avec des sélectivités supérieures à 92%.

C. Valorisation du ligand SYNPHOS[®] dans l'hydrogénation asymétrique de cétones β -fonctionnalisées

1. Synthèse du (*R*)-3-hydroxy-3-phenylpropionate d'éthyle

a. Rappels bibliographiques

La Fluoxetine (Schéma 239) est un composé anti-dépresseur commercialisé sous forme racémique par la société Eli Lilly sous le nom de Prozac[®]. Ce composé est également utilisé dans le traitement d'autres pathologies comme l'anxiété, l'alcoolisme ou la boulimie.³⁷⁴ Même si les deux énantiomères de la Fluoxetine présentent une activité pharmacologique équivalente, leur vitesse de métabolisation est différente³⁷⁵ et d'importants efforts de recherche ont été consacrés depuis quelques années à la mise au point de synthèses énantiosélectives efficaces de la (*R*)- et de la (*S*)-Fluoxetine.³⁷⁶ Dans ce contexte, le (3*R*)-hydroxy-3-phenylpropionate d'éthyle **44** est un alcool benzylique chiral utilisé comme synthon-clé dans diverses synthèses énantiosélectives de la (*R*)-Fluoxetine (Schéma 239).³⁷⁷

³⁷⁴ Robertson, D.W.; Jones, N.D.; Swartzendruber, J.K.; Yang, K.S.; Wong, D.T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 185.

³⁷⁵ Robertson, D.W.; Krushinski, J.H.; Fuller, R.W.; Leander, J.D. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1412.

³⁷⁶ Pour des exemples représentatifs des différentes méthodes de synthèses utilisées : a) Srebnik, M.; Ramachandran, P.V.; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2916. b) Gao, Y.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4081. c) Corey, E.J.; Reichard, G.A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5207. d) Koenig, T.; Mitchell, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1339. e) Hilborn, J.W.; Lu, Z.-H.; Jurgens, A.R.; Fang, Q.K.; Byers, P.; Wald, S.A.; Senanayake, C.H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8919. f) Kakei, H.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 317.

³⁷⁷ a) Kumar, A.; Ner, D.H.; Dike, S.Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1901. b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Girard, C.; Touati, R.; Tranchier, J.P.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 261.

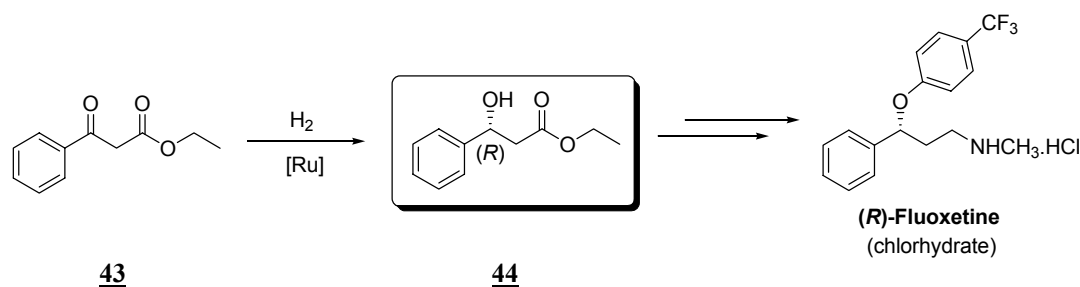
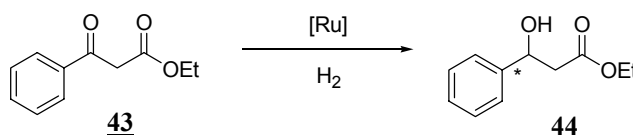


Schéma 239

L'obtention du β -hydroxyester **44** par hydrogénation énantiosélective du 3-hydroxy-3-phenylpropionate d'éthyle **43** a été fréquemment décrite dans la littérature (Schéma 239). Les catalyseurs utilisés dans cette réaction sont souvent des complexes de ruthénium chélatés par une diphosphine chirale par atropoisomérisation (Tableau 32). Le BINAP n'est pas le ligand le plus approprié pour obtenir de bons excès énantiomériques dans cette réaction ($ee = 85\%$, entrée 1). Les meilleures sélectivités ($ee > 96\%$) ont été obtenues avec des ligands comportant un squelette biphenyle oxygéné comme le MeOBIPHEP (entrée 2, Tableau 32) et le SEGPHOS (entrée 3) ou un squelette bipyridine (ligand Xyl-P-Phos, entrée 4). Récemment, l'utilisation de ligands bis(phosphinites) comme le Xylyl-*o*-BINAPO (entrée 5) ou de dérivés du BINAP 4,4'-disubstitués (entrée 6) ont permis d'atteindre des excès énantiomériques de 99%.



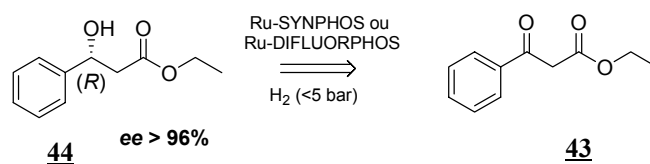
entrée	catalyseur [Ru] / conditions	rdt (%)	ee (%)	référence
1	RuBr ₂ [(<i>R</i>)-BINAP] (0.13 mol%) / 91 bar, 23-30°C, 106 h, EtOH	> 99.5	85 (<i>S</i>)	378
2	RuBr ₂ [(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP] (2 mol%) / 1 bar, 50°C, 44h, EtOH	82	96 (<i>S</i>)	321
3	[{RuCl((R) -SEGPHOS)} ₂ (μ-Cl) ₃][NH ₂ Me ₂] ⁺ (0.001 mol%) / 30 bar, 80°C	100	97.6 (<i>S</i>)	111
4	[Ru(C ₆ H ₆)(<i>R</i>)-Xyl-P-PHOS]Cl]Cl (0.125 mol%) / 20 bar, 90°C, 2h, EtOH:CH ₂ Cl ₂	100	96.2 (<i>S</i>)	140b
5	RuCl ₂ (DMF) _n [(<i>S</i>)-Xylyl- <i>o</i> -BINAPO] (1 mol%) / 5.3 bar, 50°C, EtOH:CH ₂ Cl ₂	100	99 (<i>R</i>)	85
6	RuCl ₂ ((R) -4,4'-(SiMe ₃) ₂ -BINAP) (1 mol%) / 93 bar, T.A., 20h	> 98	99.5 (<i>S</i>)	58a

Tableau 32

Nous avons étudié la faisabilité d'une synthèse du (3*R*)-hydroxy-3-phenylpropionate d'éthyle **44** par hydrogénation asymétrique du β -cétoester **43** en utilisant les catalyseurs Ru/SYNPHOS ou Ru/DIFLUORPHOS. L'objectif de ce travail était de trouver le catalyseur le plus actif possible pour cette réaction d'hydrogénation avec des contraintes précises

³⁷⁸ Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.

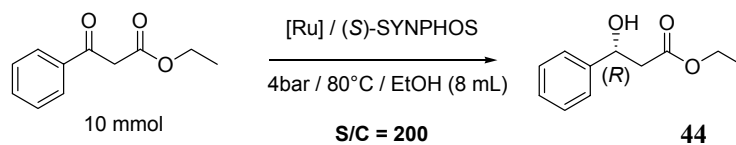
d'excès énantiomérique ($ee > 96\%$) et de pression (< 5 bar) afin que cette synthèse soit reproductible à plus grande échelle (100-200g) par la société SYNKEM (Schéma 240).



b. Optimisation du système catalytique Ru/SYNPHOS

Afin de déterminer la cinétique exacte du système catalytique Ru/SYNPHOS et de tester d'autres catalyseurs dans cette réaction, nous avons réalisé des tests comparatifs entre trois systèmes catalytiques différents avec un rapport substrat/catalyseur S/C = 200 à 4 bar et 80°C (Tableau 33).

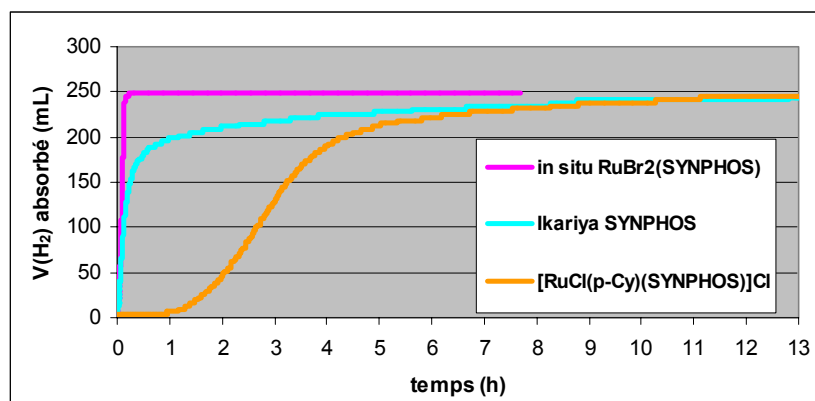
Les deux catalyseurs préformés $[\text{RuCl}(p\text{-Cy})(\text{SYNPHOS})]^+ \text{Cl}^-$ **36a** (entrée 1) et $[\{\text{RuCl}(\text{SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$ **37a** (entrée 2) ont permis d'obtenir le produit d'hydrogénation désiré **44** avec des conversions satisfaisantes (96-99%) dans un temps de réaction optimisé de 13h. L'activité de ces catalyseurs est donc assez faible ($\text{tof} = 15 \text{ h}^{-1}$). De plus, les excès énantiomériques obtenus sont décevants ($ee = 91.9\%$ avec **36a** et $ee = 94.2\%$ avec **37a**). En revanche, le système catalytique *in situ* $\text{RuBr}_2((R)\text{-SYNPHOS})$ s'est révélé particulièrement actif et sélectif, puisqu'une conversion de 97% est obtenue en moins de 15 minutes ($\text{tof} = 860 \text{ h}^{-1}$) avec un excès énantiomérique excellent de 98.3% (entrée 3).



entrée	[Ru] / (S)-SYNPHOS	temps de réaction	tof (h^{-1})	conv (%)	ee (%)
1	$[\text{RuCl}(p\text{-Cy})((R)\text{-SYNPHOS})]^+ \text{Cl}^-$ (R)- 36a	13 h	15	99	91.9 (S)
2	$[\{\text{RuCl}((S)\text{-SYNPHOS})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$ (S)- 37a	13 h	15	96	94.2 (R)
3	<i>in situ</i> $\text{RuBr}_2(S)\text{-SYNPHOS}$	14 min	860	97	98.3 (R)

Tableau 33

En observant plus précisément les courbes de consommation d'hydrogène en fonction du temps pour ces trois réactions, on constate que la réaction d'hydrogénation catalysée par le complexe cationique $[\text{RuCl}(p\text{-Cy})(\text{SYNPHOS})]^+ \text{Cl}^-$ **36a** ne commence qu'après environ 1h de réaction à 4 bar et 80°C, contrairement aux deux autres systèmes catalytiques pour lesquels la consommation d'hydrogène commence dès le début de l'agitation (Graphique 15). D'autre part, les vitesses initiales de réaction sont quasiment identiques dans les réactions avec le catalyseur cationique d'*Ikariya-Mashima* **37a** et le système *in situ* $\text{RuBr}_2(\text{SYNPHOS})$. Cependant, la vitesse de réaction semble dépendre de la concentration en substrat dans le cas du catalyseur **37a** puisqu'on observe un ralentissement de la consommation d'hydrogène après 30 minutes.



Graphique 15

Ainsi, nous avons montré que le système catalytique *in situ* RuBr₂((S)-SYNPHOS) était particulièrement adapté pour l'hydrogénation énantiosélective du β-cétoester **43** puisque l'alcool désiré **44** est obtenu avec un excès énantiomérique de 98.3% en utilisant 0.5 mol% de catalyseur par rapport au substrat. De plus l'activité catalytique de ce système dans ces conditions est très satisfaisante (tof = 860 h⁻¹) et a permis à la société SYNKEM de réaliser cette réaction sur plusieurs lots d'environ 200g du composé **43** avec d'excellentes conversions et sélectivités.

2. Synthèse du (S)-4-benzyloxy-3-hydroxybutyrate d'éthyle

Notre laboratoire a été contacté par une société pharmaceutique afin de réaliser la synthèse de plusieurs grammes du composé (S)-4-benzyloxy-3-hydroxybutyrate d'éthyle **45** avec une pureté énantiomérique de 99% (+/- 0.5%) par hydrogénation asymétrique du β-céto ester **46** correspondant (Schéma 241).

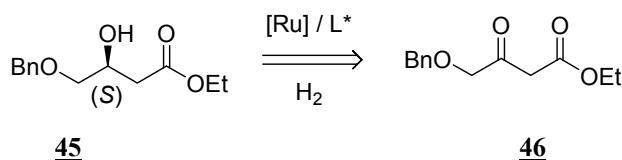


Schéma 241

a. Rappels bibliographiques

Le β-hydroxy-ester (S)-**45** optiquement actif présente un intérêt synthétique important puisqu'il s'agit, entre autres, d'un intermédiaire clé de la synthèse du diol **47** qui intervient dans la synthèse de nombreuses statines (Fluvastatine, Rivastatine, Lovastatine), qui sont utilisées pour le traitement de l'hypercholestérolémie (Schéma 242).³⁷⁹

³⁷⁹ Beck, G.; Jendralla, H.; Kessler, K. *Synthesis*, **1995**, 1014.

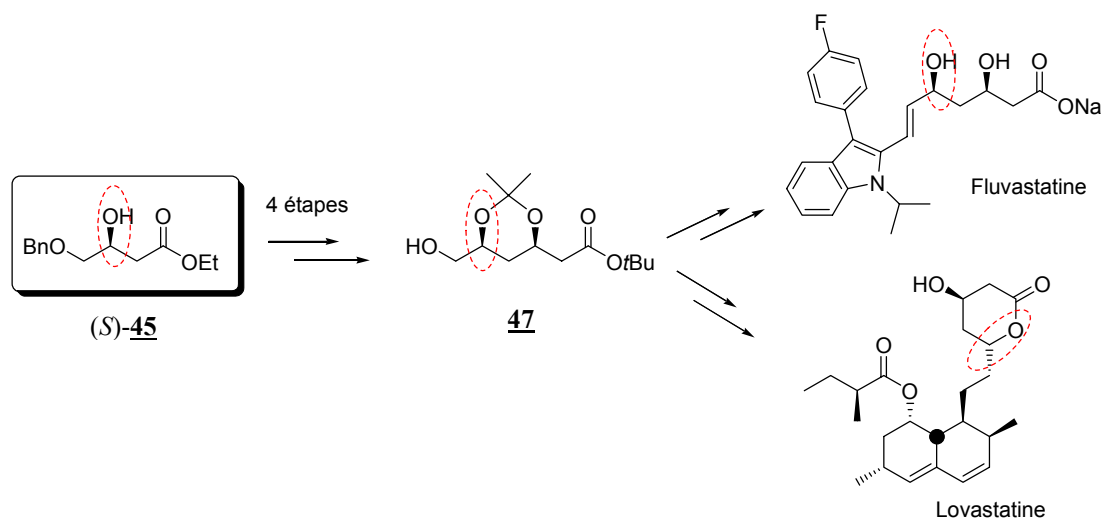


Schéma 242

Des essais d'hydrogénation asymétrique du 4-benzyloxy-3-oxobutyrate d'éthyle **46**, réalisés au laboratoire, ont montré qu'avec des catalyseurs de type *in situ* $\text{RuBr}_2((R)\text{-MeO-BIPHEP})$ (S/C = 3000), les conditions optimales d'hydrogénation sont 10 bar / 80°C. Les excès énantiomériques maximum obtenus pour le β-hydroxy ester **(S)-45** sont de 98% (Schéma 243).^{377b, 380}

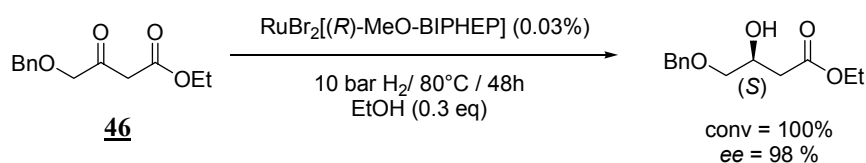


Schéma 243

L'équipe de Beck et Jendralla, de la société HMR, a décrit la synthèse du **(S)-4-benzyloxy-3-hydroxybutyrate d'éthyle 45** à l'échelle de plusieurs kilos en utilisant un catalyseur préparé *in situ* à partir du précurseur $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ et de **(R)-BINAP** dans le DMF (Schéma 244). D'excellents rendements (93-96%) et de bons excès énantiomériques (97.1-98%) sont obtenus jusqu'à une échelle de 10 kg sous 4 bar d'hydrogène, à 100°C.³⁷⁹

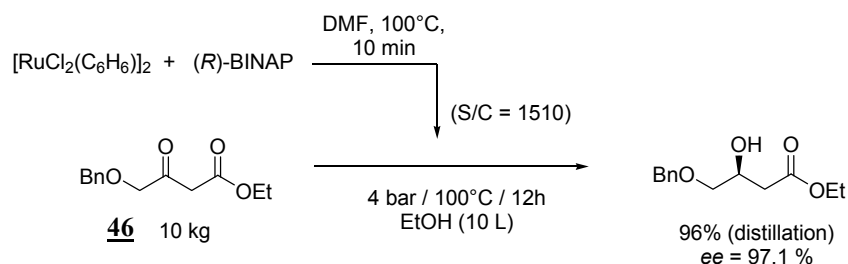


Schéma 244

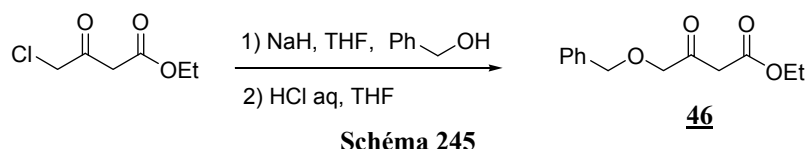
Ainsi, comme dans le cas du 4-chloro-acétoacétate d'éthyle, l'hydrogénation du substrat **46** nécessite de travailler à haute température (> 80°C) afin de limiter la chélation

³⁸⁰ Delphine Blanc, Thèse de doctorat, Université Paris VI (1999).

compétitive du groupement benzyloxy sur le ruthénium, qui fait chuter les excès énantiomériques.

b. Synthèse du substrat d'hydrogénation **46**

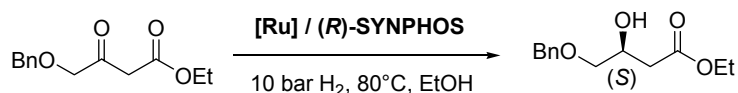
Nous avons synthétisé plusieurs dizaines de grammes du composé **46** selon le mode opératoire décrit par Beck et Jendralla (Schéma 245).³⁷⁹ Une substitution nucléophile du 4-chloro-acetoacétate d'éthyle par le benzyloate de sodium suivie d'une hydrolyse acide permet d'obtenir le β-cétoester désiré, que nous avons purifié soigneusement par chromatographie sur colonne de silice avant d'effectuer les tests catalytiques.



c. Choix du catalyseur Ru / diphosphine

Les différents essais d'hydrogénation ont été réalisés à l'aide de l'équipement de Chimie Parallèle Top Industrie 1 590 000 qui permet de suivre la température, la pression et le volume d'hydrogène consommé en temps réel dans l'autoclave.³⁵⁵

Les premiers essais ont été effectués dans les conditions de température et de pression optimisées (10 bar / 80°C) en utilisant le substrat **46**. Nous avons réalisé un criblage de différents catalyseurs de ruthénium en utilisant la diphosphine (*R*)-SYNPHOS. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 34.



N°	46	V _{EtOH}	%mol Ru	Ru / (<i>R</i>)-SYNPHOS	temps total (h)	conv (%)	ee (%)
1	476mg	4 mL	1%	RuCl ₃ / SYNPHOS	24	100	95.3
2	238mg	2 ml	0.2%	[(RuCl(SYNPHOS)) ₂ (μ-Cl) ₃]NH ₂ Me ₂ 37a	16	100	95.2 ^a
3	476mg	4 mL	1%	(SYNPHOS)RuBr ₂ (2 eq HBr)	20	100	98.5
4	476mg	4 mL	1%	(SYNPHOS)RuBr ₂ (2.2 eq HBr)	20	100	99.1
5	476mg	4 mL	0.5%	[Ru(<i>p</i> Cy)(SYNPHOS)Cl] ⁺ Cl ⁻ 36a	20	100	99.1

a : test effectué en autoclave classique

Tableau 34

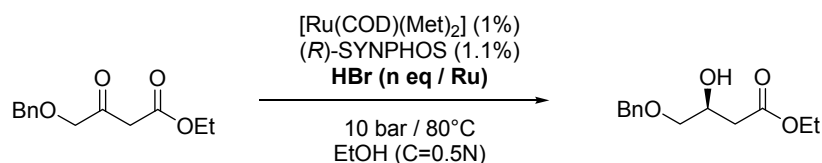
Sur de faibles quantités de substrats (1 à 2 mmol), les meilleures énantiosélectivités ont été obtenues avec les deux systèmes catalytiques suivants : [Ru(*p*Cy)(SYNPHOS)Cl]⁺Cl⁻ **36a** (0.5 mol%) et RuBr₂(SYNPHOS) (1%) (entrées 4 et 5). Ces deux catalyseurs nous ont permis d'obtenir d'excellents excès énantiomérique de 99.1%, correspondant aux spécificités du produit **45** imposé par notre partenaire industriel (ee > 99%).

d. Catalyseur *in situ* RuBr₂((R)-SYNPHOS)

• influence de la quantité d'acide HBr :

Avant d'effectuer les études d'augmentation d'échelle avec les deux meilleurs systèmes catalytiques **36a** et RuBr₂((R)-SYNPHOS), nous avons voulu étudier plus finement l'influence de la quantité d'acide bromhydrique (HBr) lors de la préparation *in situ* du catalyseur RuBr₂((R)-SYNPHOS).

Nous avons fait varier le nombre d'équivalents de HBr de 2 à 20 équivalents par rapport à la quantité de ruthénium utilisée, en conservant pour chaque essai les mêmes conditions de température (80°C), de pression (10 bar), de taux catalytique (S/C = 100) et de concentration (0.5 mol/L de substrat dans l'éthanol). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 35.



entrée	n eq HBr	temps de réaction (min)	tof (h ⁻¹)	conv (%)	ee (%)
1	2	-	-	100	98.5
2	2.2	-	-	100	99.1
3	5	3.9	1532	100	93.0
4	10	4.5	1333	100	82.2
5	20	2.1	2880	100	67.5

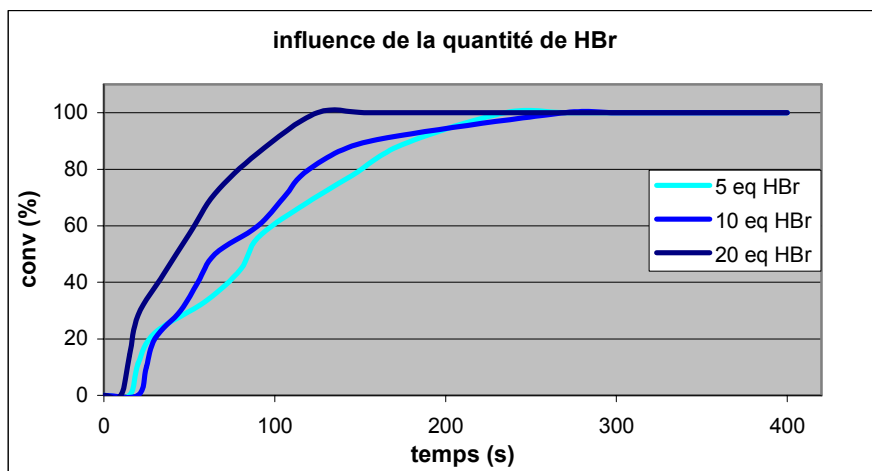
Tableau 35

Dans ces conditions, toutes les conversions sont totales en moins de 10 minutes, que le catalyseur ait été préformé en présence de 2, 2.2, 5, 10 ou 20 équivalents d'acide bromhydrique. Les excès énantiomériques obtenus et les vitesses de réaction sont particulièrement sensibles au nombre d'équivalent d'acide utilisé :

✓ plus on augmente la quantité de HBr lors de la préparation du catalyseur RuBr₂((R)-SYNPHOS), plus l'excès énantiomérique chute. Ainsi, en présence de 2 ou 2.2 équivalents, l'excès énantiomérique est maximum (98.5-99%, entrées 1 et 2, Tableau 35), alors qu'avec 20 équivalents de HBr utilisés on observe une chute dramatique de l'excès énantiomérique (*ee* = 67.5%, entrée 5). Il semble ainsi qu'à partir de 5 équivalents de HBr (entrée 3), la ou les espèce(s) catalytique(s) qui se forme(nt) est(sont) beaucoup moins sélective(s) que celle(s) que l'on forme classiquement avec 2 équivalents d'acide.

✓ De plus, nous avons pu mesurer précisément le temps de réaction (fin de la consommation d'hydrogène) pour les essais avec 5, 10 et 20 équivalents de HBr (Tableau 35). En présence de 20 eq de HBr, l'espèce catalytique formée est deux fois plus active que celle formée avec 5 ou 10 équivalents d'acide (tof = 2880 h⁻¹ contre 1532 h⁻¹ et 1333 h⁻¹ avec 5 et 10 eq. d'HBr respectivement). Cette différence d'activité peut également être visualisée sur le Graphique 16 qui représente la conversion en fonction du temps pour chacun de ces trois

essais : avec 20 équivalents de HBr, la conversion est totale en 126 s (!), alors qu'avec 5 équivalents, il faut deux fois plus de temps (234 s) pour atteindre une conversion totale du substrat. Cependant, comme nous l'avons vu dans le point précédent, cette activité catalytique plus importante avec 20 équivalents de HBr est particulièrement nuisible à la sélectivité du catalyseur.

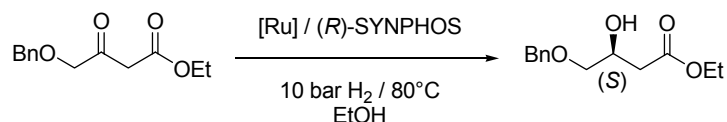


Graphique 16

Ainsi, dans le cadre de ce projet d'hydrogénation asymétrique du 4-benzyloxy-3-oxobutyrate d'éthyle **46**, le catalyseur obtenu *in situ* à partir de Ru(COD)(Met)₂, de 1.1 eq de (R)-SYNPHOS et de 2.2 eq de HBr dans l'acétone permet d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités > 99% avec un taux catalytique de 1%.

- *baisse du taux catalytique :*

Nous avons remarqué qu'une baisse du taux catalytique de 1 mol% à 0.5 mol% avec le catalyseur *in situ* ((R)-SYNPHOS)RuBr₂ s'accompagne d'une chute importante de la sélectivité (Tableau 36). En effet, avec 1 mol% de catalyseur l'excès énantiomérique obtenu est excellent (99.1%, entrée 1) mais il chute brusquement lorsqu'on abaisse le taux catalytique à 0.5 mol% (*ee* = 95.7%, entrée 2), puis à 0.2 mol% (*ee* = 85.8%, entrée 3). En revanche, le complexe cationique [Ru(*p*Cy)((R)-SYNPHOS)Cl]⁺Cl⁻ **36a** est beaucoup moins sensible à cette baisse de la quantité de catalyseur et permet d'obtenir une sélectivité excellente >99% même avec un taux catalytique de 0.5 mol% (entrée 4).



entrée	quant. départ	mol% Ru	Ru / (R)-SYNPHOS	fin de réaction	temps total (h)	conv (%)	ee (%)
1	476mg	1%	<i>in situ</i> RuBr ₂ (SYNPHOS) ^(a)	n.d.	20	100	99.1
2	952mg	0.5%	<i>in situ</i> RuBr ₂ (SYNPHOS) ^(a)	7.9 min	24	100	95.7
3	952mg	0.2%	<i>in situ</i> RuBr ₂ (SYNPHOS) ^(a)	108 min	24	100	85.8
4	476mg	0.5%	[Ru(<i>p</i> Cy)(SYNPHOS)Cl] ⁺ Cl ⁻ 36a	n.d.	20	100	99.1

a : 2.2 eq HBr

Tableau 36

e. Catalyseur $[Ru(pCy)((R)\text{-SYNPHOS})Cl]^+ Cl^-$ **36a** : augmentation d'échelle

Nous avons donc réalisé l'hydrogénation asymétrique du 4-benzyloxy-3-oxobutyrat d'éthyle **46** à l'échelle de plusieurs grammes dans les conditions que nous avons mises au point lors de cette étude : 0.5 mol% de catalyseur $[Ru(pCy)((R)\text{-SYNPHOS})Cl]^+ Cl^-$ **36a**, sous 10 bar d'hydrogène, à 80°C, en présence de 1mL d'éthanol par mmole de substrat (Schéma 246).

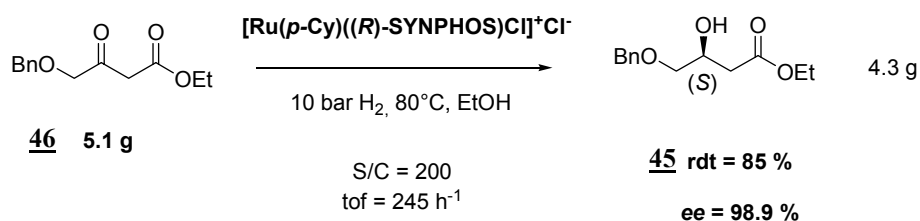


Schéma 246

Nous avons suivi rigoureusement la consommation d'hydrogène afin de pouvoir calculer le nombre de cycles horaire (tof) pour cette réaction. La conversion du substrat est totale en 49 min (tof = 245 h⁻¹), une purification par chromatographie sur colonne de silice permet d'obtenir le (S)-4-benzyloxy-3-hydroxybutyrat d'éthyle **45** avec un rendement de 85% (4.3 g isolés) et un excellent excès énantiomérique de 98.9%, correspondant aux spécifications du produit désiré.

IV. Utilisation de complexes cationiques du ruthénium pour l'hydrogénation énantiosélective d'oléfines

A. Hydrogénation asymétrique de liaisons C=C tétrasubstituées

1. Rappels bibliographiques

a. Complexes de rhodium

Les oléfines tétrasubstituées, en particulier les α -énamides β,β -disubstituées, ont souvent été décrits comme des substrats particulièrement difficiles à réduire avec de bonnes sélectivités en hydrogénation asymétrique. Les premiers complexes Rh/diphosphine utilisés au début des années 1980, particulièrement sélectifs dans l'hydrogénation asymétrique des α -acétamidoacrylates, ont donné des sélectivités beaucoup plus faibles (ee = 44-56%) sur leurs analogues β,β -disubstituées (Schéma 247).³⁸¹

³⁸¹ a) Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2583. b) Riley, D.P.; Shumate, R.E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5187. c) Scott, J.W.; Keith, D.D.; Nix, G.; Parrish, D.R.; Remington, S.; Roth, G.P.; Townsend, J.M.; Valentine, D.; Yang, R. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5086.

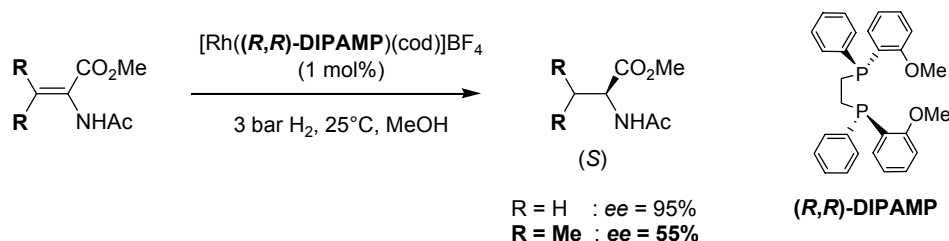


Schéma 247

Ce n'est qu'au milieu des années 1990 que des sélectivités supérieures à 90% ont pu être atteintes dans l'hydrogénation asymétrique de ce type d'oléfines tétrasubstituées en utilisant des ligands dont le phosphore est inclus dans un cycle saturé chiral du type Me-DuPHOS ou Me-BPE (Schéma 248).

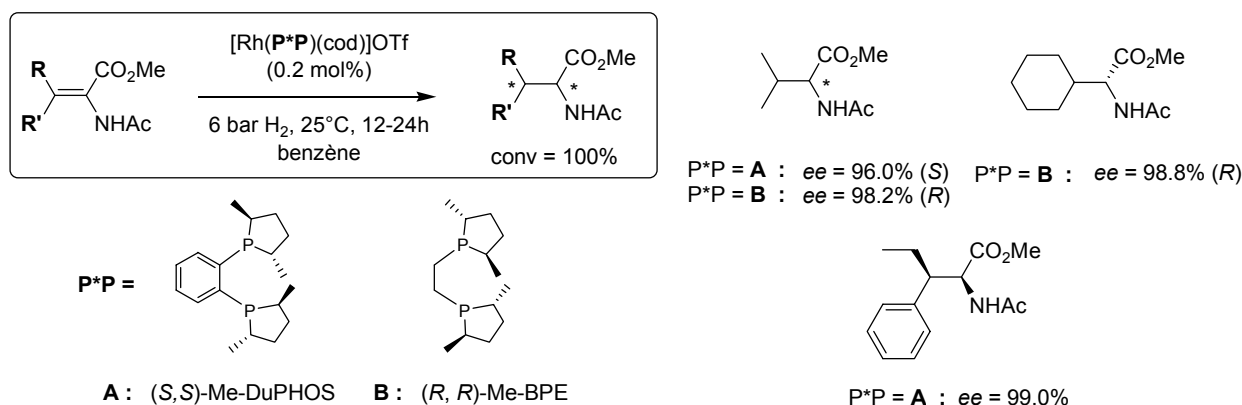


Schéma 248

En particulier, l'équipe de Burk a obtenu pour la première fois en 1995 un dérivé de la valine β -méthylé avec un excès énantiomérique de 98.2% en utilisant un catalyseur $[\text{Rh}(\text{cod})((\text{R,R})\text{-Me-BPE})]^+\text{OTf}^-$.³⁸² Cette équipe a étendu le champ d'application de cette méthode à la synthèse d' α -aminoacides cycliques ou comportant deux groupements différents en position β (Schéma 248). Dans ce dernier cas, la réaction d'hydrogénation asymétrique permet de contrôler deux centres stéréogènes contigus. La configuration (Z) ou (E) de l'acrylate de départ détermine la configuration relative du produit d'hydrogénation.

Plusieurs groupes ont ensuite appliqué avec succès le système catalytique Rh/Me-DuPHOS pour la synthèse d' α -aminoacides β -substitués³⁸³ ou de α,β -diaminoacides.³⁸⁴ Par exemple, Hoerner a décrit la synthèse énantiosélective du β -(2R,2S)-méthyltryptophane (β -MeTrp),^{383a} un analogue β -méthylé d'un acide α -aminé naturel, utilisé en synthèse peptidique, afin de restreindre les degrés de liberté et modifier les propriétés biologiques des chaînes

³⁸² Burk, M.J.; Gross, M.F.; Martinez, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375.

³⁸³ a) Hoerner, R.S.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3455. b) Burk, M.J.; Bedingfield, K.M.; Kiesman, W.F.; Allen, J.G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3093. c) Shieh, W.-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repič, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2421.

³⁸⁴ Robinson, A.J.; Stanislamski, P.; Mulholland, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4148.

peptidiques correspondantes.³⁸⁵ Cette synthèse utilise comme étape clé l'hydrogénation asymétrique de l' α -énamide β,β -disubstituée **48** de configuration (*Z*) qui permet d'obtenir, après traitement acide, l' α -aminoacide **49** avec une excellente diastéréosélectivité *syn* et un excès énantiomérique de 97% (Schéma 249).

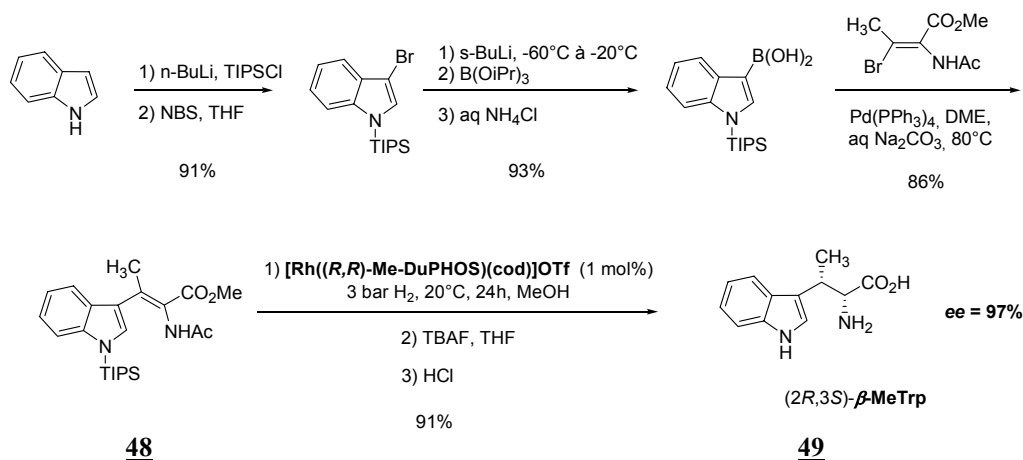


Schéma 249

Récemment, l'équipe d'Imamoto et de Gridnev a appliqué cette stratégie d'hydrogénation énantiosélective d'oléfines tétrasubstituées à des substrats de type énammides. Les excès énantiomériques obtenus en utilisant des catalyseurs Rh/*t*-Bu-BisP* sont excellents (*ee* = 99%) (Schéma 250).³⁸⁶

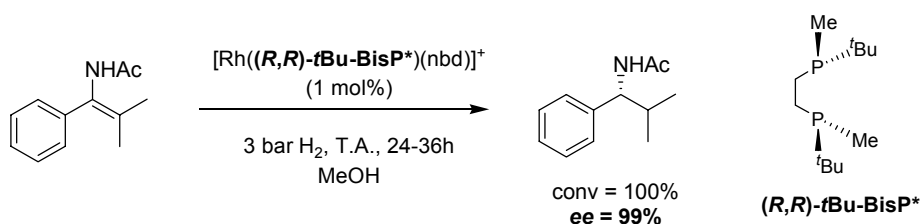


Schéma 250

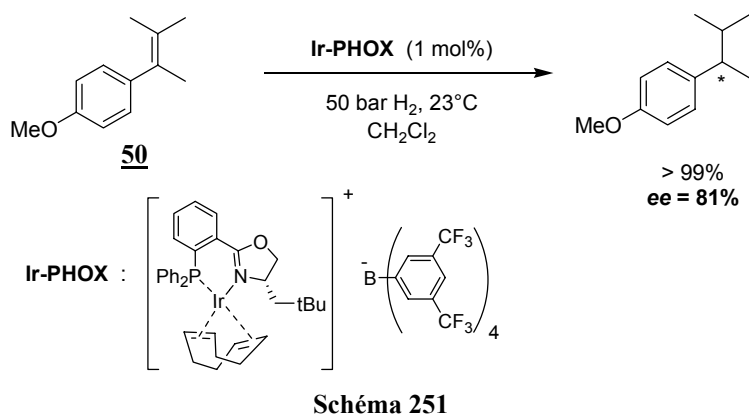
b. Complexes d'iridium

Les complexes de rhodium que l'on vient de décrire sont inefficaces pour catalyser l'hydrogénation énantiosélective des oléfines tétrasubstituées non fonctionnalisées, puisque ce type de substrat ne possède qu'un seul site de chélation. En revanche, les complexes Iridium-Phosphinooxazoline (Ir-PHOX) ont été utilisés avec succès par l'équipe de Pfaltz dans ce type de réaction, puisque l'oléfine **50** est réduite avec une conversion > 99% et un excès énantiomérique de 81% en utilisant ce type de complexes (Schéma 251).³⁸⁷

³⁸⁵ a) Haskell-Luevano, C.; Boteju, L.W.; Miwa, H.; Dickinson, C.; Gantz, I.; Yamada, T.; Hadley, M.E.; Hruby, V.J. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4720. b) Haskell-Luevano, C.; Toth, K.; Boteju, L.W.; Job, C.; Castrucci, A.M. de L.; Hadley, M.E.; Hruby, M.E. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2740.

³⁸⁶ Gridnev, I.D.; Yasutake, M.; Higashi, N.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5268.

³⁸⁷ a) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2897. b) Blackmond, D.G.; Lightfoot, A.; Pfaltz, A.; Rosner, T.; Schnider, P.; Zimmermann, N. *Chirality* **2000**, 12, 442.



c. Complexes de ruthénium

L'utilisation de complexes de ruthénium a permis d'étendre la gamme des substrats oléfiniques tétrasubstitués compatibles avec cette méthodologie d'hydrogénation asymétrique. En particulier, les catalyseurs bis(acétate) et bis(trifluoroacétate) de ruthénium ont été associés à des diphosphines chirales par atropoisomérisation pour catalyser la réduction énantiosélective d'acides acryliques tétrasubstitués (Schéma 252 et Schéma 253).

Ainsi, Scalone a réalisé la synthèse de l'acide chiral **52** par hydrogénation asymétrique de l'acide acrylique **51**.³⁸⁸ Le composé est un fragment synthétique clé du Mibefradil,³⁸⁹ développé par la société Hoffmann-La Roche pour le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine. Cette étape clé d'hydrogénation asymétrique utilise un complexe Ru(OAc)₂((R)-BIPHEMP) (S/C = 4000) et des conditions de pression élevées (180 bar) pour conduire à l'acide (*S*)-**52** avec une conversion totale et un excès énantiomérique de 94% (Schéma 252).

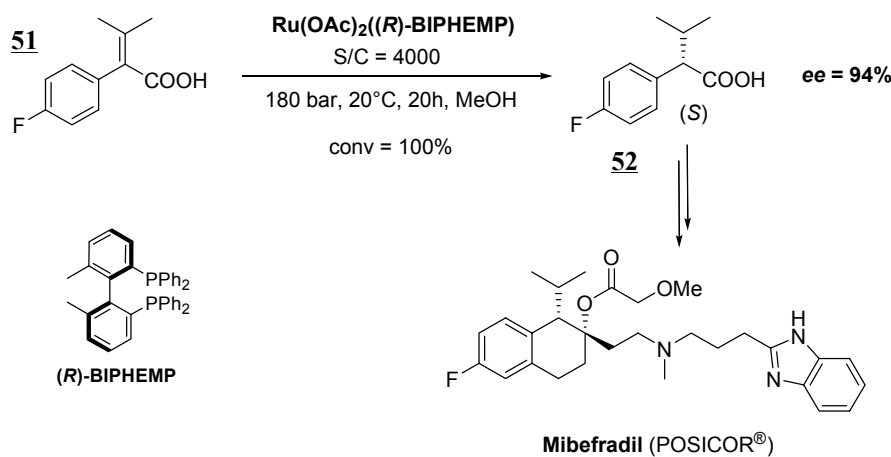


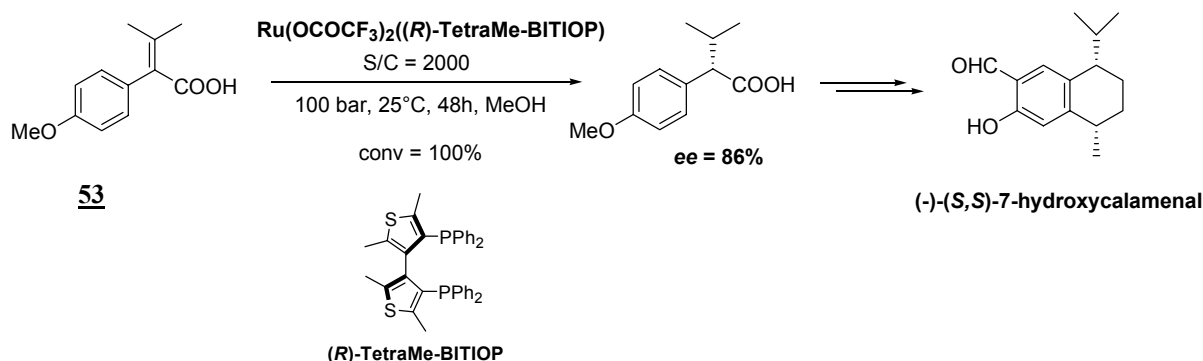
Schéma 252

Plus récemment, l'équipe de Sannicolò et Benincori a utilisé un complexe Ru(OCOCF₃)₂(tetraMe-BITIOP) pour l'hydrogénation asymétrique de l'acide 2-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-but-2-énoïque **53** qui a lieu également à haute pression (100 bar) et fournit l'acide correspondant avec un excès énantiomérique de 86%. Cet acide chiral a ensuite été utilisé pour la synthèse du (-)-(*S,S*)-7-hydroxycalamenal, un sesquiterpène naturel extrait

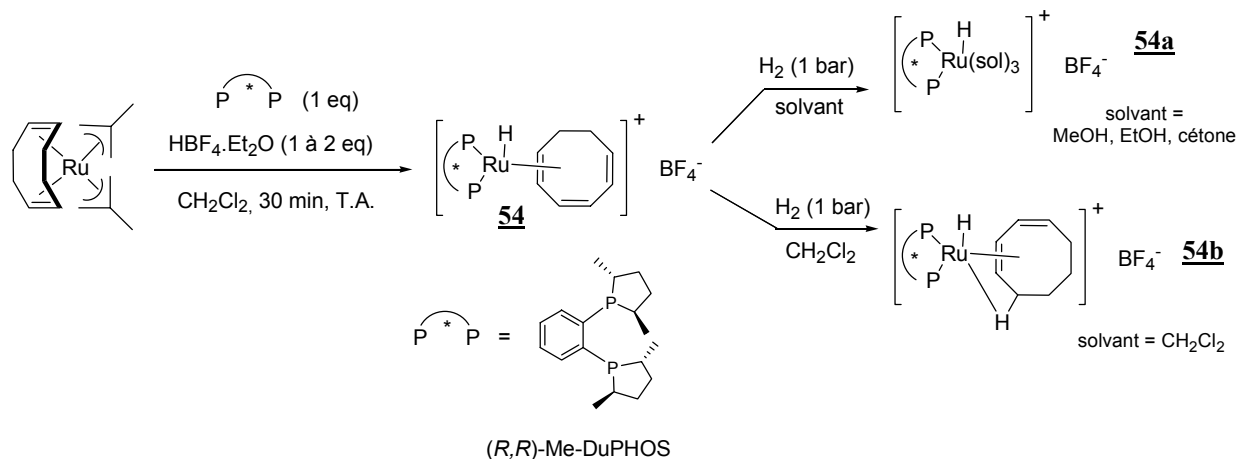
³⁸⁸ Crameri, Y.; Forischer, J.; Scalone, M.; Schmid, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3617.

³⁸⁹ Hengartner, U.; Ramuz, H. *US Patent* US4680310, Hoffmann-La Roche (**1987**).

de l'orme possédant une activité antifongique et un potentiel d'utilisation en parfumerie (Schéma 253).³⁹⁰



En 2000, dans le cadre d'une collaboration avec la société Firmenich, notre laboratoire a mis au point un nouveau type de catalyseur de ruthénium cationique particulièrement électrophile et actif dans l'hydrogénation d'oléfines tétrasubstituées faiblement coordinantes. Ce type de catalyseur est obtenu *in situ* à partir du précurseur $\text{Ru}(\text{cod})(\eta^3\text{-methylallyl})_2$, d'une diphosphine chirale et d'acide tétrafluoroborique (HBF_4) dans un solvant peu coordinant comme le dichlorométhane.³⁹¹ Dans le cas de la diphosphine (-)-Me-DuPHOS, le précatalyseur obtenu par cette méthode a été caractérisé par RMN, spectrométrie de masse et diffraction de rayons X.^{391,392} Il s'agit d'un monohydrure cationique de ruthénium de formule $[\text{Ru}(\text{H})(\text{-Me-DuPHOS})(\eta^6\text{-cot})]\text{BF}_4$ **54** (cot = 1,3,5-cyclooctatriène) (Schéma 254).



En présence de dihydrogène et d'un solvant coordinant (acétone, méthanol, éthanol), le précatalyseur **54** conduit à une espèce active en hydrogénation de type monohydrure de ruthénium $[(\text{P}^*\text{P})\text{Ru}(\text{H})(\text{solvant})_3]^+$ **54a** après hydrogénation du ligand cyclooctatriène (cot).

³⁹⁰ Benincori, T.; Bruno, S.; Celentano, G.; Pilati, T.; Ponti, A.; Rizzo, S.; Sada, M.; Sannicolò, F. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1776.

³⁹¹ 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.* **2000**, 39, 1992.

³⁹² Wiles, J.; Bergens, S.H.; Vanhessche, K.P.M.; Dobbs, D.A.; Rautenstrauch, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 914.

Cette espèce a été isolée et caractérisée dans le cas du ligand Me-DuPHOS.³⁹² Récemment, une autre voie de synthèse a permis à l'équipe de Bergens d'identifier le monohydrure de ruthénium **54a** dans le cas des diphosphines BINAP et Tol-BINAP³⁹³ et de vérifier que ces espèces étaient actives et sélectives dans l'hydrogénation asymétrique de l'acétamidocinnamate de méthyle (tof = 11.9 min⁻¹ et ee = 96%).

Si le solvant d'hydrogénation est peu coordinant, l'espèce $[(P^*P)Ru(H)(\eta^4\text{-cod})]^+$ **54b** est identifiée majoritairement en présence de dihydrogène dans le cas de la diphosphine Me-DuPHOS (Schéma 254).³⁹² Dans ce cas, en l'absence d'autres ligands capables de stabiliser l'espèce $[(P^*P)Ru(H)]^+$ particulièrement déficiente en électrons, le cyclooctatriène est hydrogéné partiellement et reste dans la sphère de coordination du ruthénium.

Ainsi, dans un solvant non coordinant comme le dichlorométhane, l'espèce $[(P^*P)Ru(H)]^+$ très électrophile, générée à partir du précurseur **54** en présence de dihydrogène, peut catalyser l'hydrogénation d'oléfines encombrées et/ou peu coordinantes. Ces complexes ont donc été utilisés par la société Firmenich pour la synthèse industrielle du (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle à partir de l'ester β,γ -insaturé **55** (Schéma 255).³⁹¹ Ce composé, utilisé en parfumerie, possède une odeur de jasmin, beaucoup plus intense que l'énantiomère (-)-*cis* ou le dérivé *trans*.

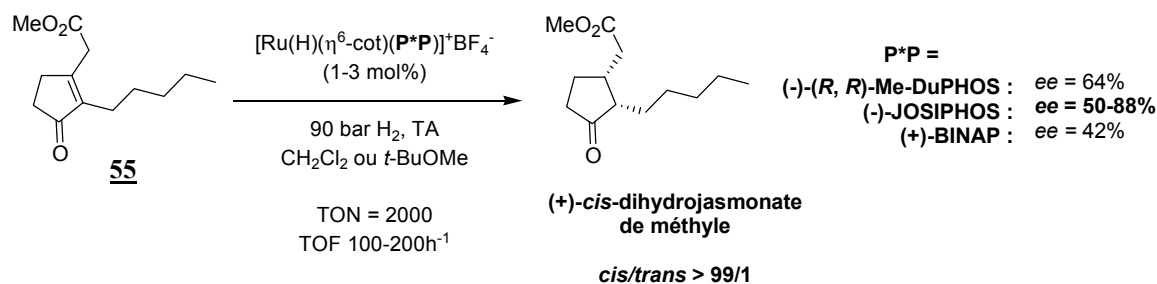


Schéma 255

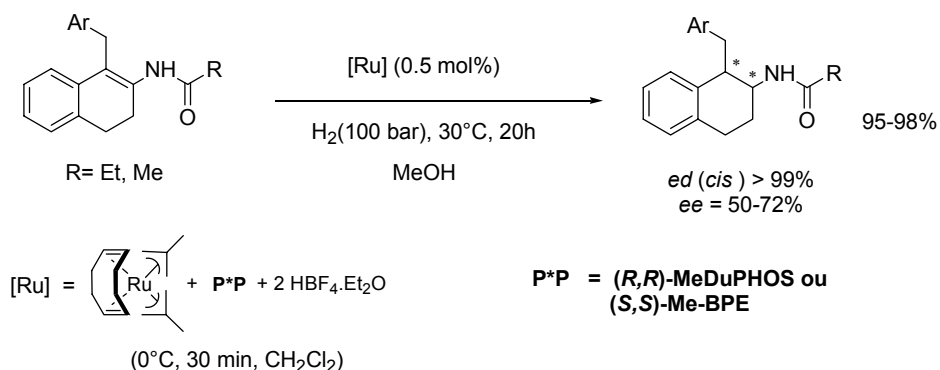
Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec les ligands (-)-Me-DuPHOS (ee = 64%) ou (-)-JOSIPHOS (ee jusqu'à 88%). Par contre, les diphosphines chirales par atropoisomérisation comme le BINAP ont donné des sélectivités plus faibles que les ligands précédents (ee = 42%). La diastéréosélectivité de la réaction est excellente puisque le rapport *syn/anti* est systématiquement > 99/1 quelque soit le type de ligand utilisé (Schéma 255).

A la suite de ces travaux, cette méthode simple de préparation des précatalyseurs **54** à partir de Ru(cod)(η^3 -méthallyl)₂, d'une diphosphine chirale et d'acide tétrafluoroborique (HBF₄) dans le dichlorométhane, a été utilisée par plusieurs autres groupes pour catalyser l'hydrogénation d'oléfines cycliques tétrasubstituées.

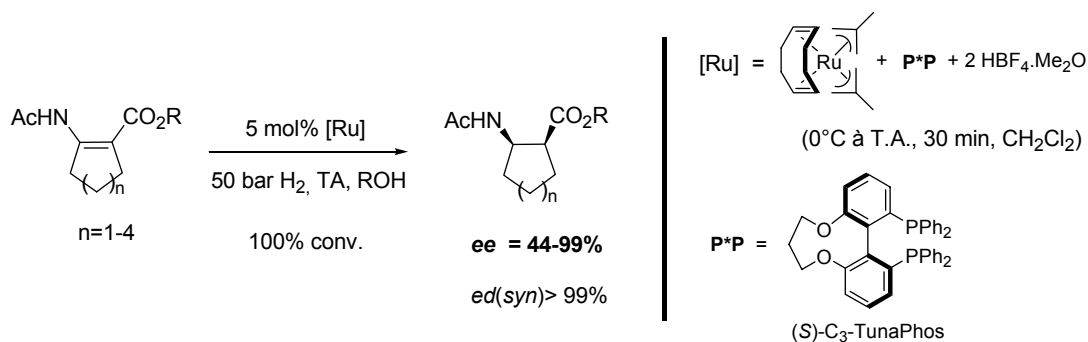
En particulier, l'équipe de Bruneau a utilisé cette méthode pour la réduction d'énamides cycliques pour lesquels les complexes Rh/Me-DuPHOS se sont révélés inactifs. Grâce au catalyseur cationique de ruthénium précédent, les deux atomes d'hydrogène sont introduits avec une excellente sélectivité *cis* pour l'ensemble des substrats testés (ee > 99%). Les excès énantiomériques obtenus sont de l'ordre de 50-72% en utilisant des ligands de type Me-DuPHOS ou Me-BPE (Schéma 256).³⁹⁴

³⁹³ Wiles, J.; Daley, C.J.A.; Hamilton, R.J.; Leong, C.G.; Bergens, S.H. *Organometallics* **2004**, 23, 4564.

³⁹⁴ Dupau, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 331.



Enfin, très récemment, les diphosphines chirales par atropoisomérisation Cn-TunaPhos ont été utilisées avec succès par l'équipe de Zhang dans l'hydrogénation asymétrique de β-(acylamino)acrylates cycliques catalysée par des complexes de ruthénium préparés selon la méthode *in situ* précédente. Les β-(acylamino)esters correspondants comportant des cycles à 5, 6, 7 et 8 chaînons sont obtenus avec des excès énantiomériques allant de 44% (cycle à 8 chaînons) à 99% (cycle à 5 chaînons) en utilisant le ligand (*S*)-C₃-TunaPhos (Schéma 257).³⁹⁵



2. Hydrogénation asymétrique de β-(acylamino)acrylates cycliques³⁹⁶

a. Rappel des objectifs

Les acides β-aminés³⁹⁷ optiquement purs sont des éléments structuraux que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels ou à usage thérapeutique, comme par exemple dans la chaîne latérale du Taxol. A l'état naturel, ils sont beaucoup moins fréquents que les acides α-aminés. En synthèse organique, ils ont été utilisés entre autres pour l'élaboration de β-peptides³⁹⁸ qui sont des oligomères d'acides β-aminés possédant des propriétés structurales et biologiques spécifiques (Schéma 258).

³⁹⁵ Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9570.

³⁹⁶ Aurore Servais, DEA de Chimie Organique, Université Paris VI (**2004**).

³⁹⁷ *Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids*; Ed. Juaristi, E.; Wiley-VCH: New-York, 1997.

³⁹⁸ Revue : Cheng, R.P.; Gellman, S.H.; DeGrado, W.F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219.

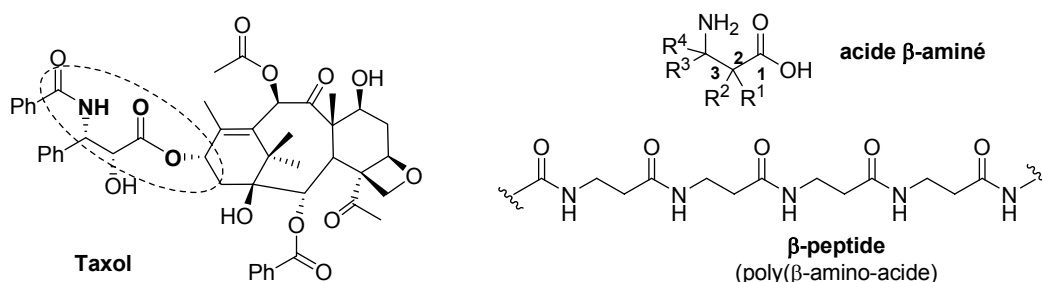


Schéma 258

Ces β-peptides sont l'objet d'intenses recherches en chimie médicinale puisqu'ils présentent une résistance particulièrement élevée à l'hydrolyse par les peptidases.³⁹⁹ D'autre part, ils ont la particularité de former des structures secondaires variées (hélices, feuilletts) beaucoup plus stables que celles des peptides formés à partir des acides α-aminés. Seebach⁴⁰⁰ et Gellman⁴⁰¹ a montré que la structure secondaire des β-peptides dépendait de la nature, du nombre de substituants en positions α - et β - et de la stéréochimie des résidus β-aminoacides.

En particulier, Gellman a montré que les oligomères formés à partir des acides β-aminés cycliques ACPC (acide *trans*-2-aminocyclopentanecarboxylique) et ACHC (acide *trans*-2-amino cyclohexanecarboxylique) pouvaient former des hélices de type 12 et 14 particulièrement stables, même avec un nombre limité de résidus β-aminoacides (4, 6 ou 8).^{401,402} La taille du cycle de ces acides β-aminés (5 ou 6 chaînons) détermine l'angle de torsion de la liaison C₂-C₃ et donc la taille de l'hélice, c'est-à-dire le type de structure secondaire obtenue pour ces peptides. D'autre part, un des diastéréomères *syn* de l'ACPC, également appelé cispentacine, a montré des propriétés antifongiques et antibiotiques intéressantes (Schéma 259).⁴⁰³

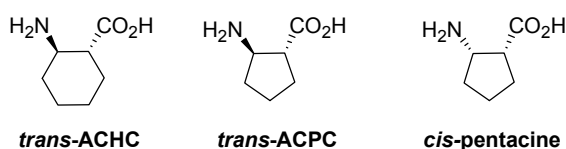


Schéma 259

La mise au point des différentes applications biologiques des acides β-aminés repose donc sur des méthodes de synthèses énantiosélectives efficaces pour ce type de composé. Les avancées récentes dans ce domaine ont montré que l'obtention d'acides β-aminés encombrés (disubstitués en positions 2 et/ou 3) restait encore un challenge pour les chimistes.⁴⁰⁴ L'obtention des dérivés d'acides β-aminés par hydrogénation asymétrique des déhydro-β-

³⁹⁹ Frackenhohl, J.; Arvidsson, P.I.; Schreiber, J.V.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2001**, 2, 445.

⁴⁰⁰ Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1.

⁴⁰¹ Gellman, S.H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173.

⁴⁰² Appella, D.H.; Christianson, L.A.; Karle, I.L.; Powell, D.R.; Gellman, S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13071.

⁴⁰³ a) Konishi, M.; Nishio, M.; Saitoh, T.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1749. b) Oki, T.; Hirano, M.; Tomatsu, K.; Numata, K.; Kamei, H. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1756.

⁴⁰⁴ a) Micro-revue : Sewald, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5794. b) Minter, A.R.; Fuller, A.A.; Mapp, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6846. c) Gardiner, J.; Anderson, K.H.; Downard, A.; Abell, A.D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3375.

amino-esters ou -acides correspondants⁴⁰⁵ a été étudiée beaucoup plus récemment que dans le cas des acides α -aminés.²⁸⁷ Elle peut s'avérer difficile, notamment lorsque la double liaison C=C est de configuration (Z) ou bien tétrasubstituée.

Dans ce contexte, nous avons donc voulu tester les performances des deux ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS dans l'hydrogénation asymétrique d'oléfines tétrasubstituées catalysée par les complexes $[\text{Ru}(\text{H})(\text{P}^*\text{P})(\eta^6\text{-cot})]\text{BF}_4$ **54** synthétisés selon la méthode *in situ* mise au point au laboratoire.³⁹¹ Nous avons choisi de tester ce système catalytique dans l'hydrogénation énantiosélective de β -(acylamino)acrylates cycliques, pour lesquels une diphosphine à squelette biphenyle oxygéné (C₃-TunaPhos)³⁹⁵ s'est déjà révélée particulièrement sélective (voir Schéma 257). Cette réaction permet une voie d'accès facile à des acides $\beta^{2,3}$ -aminés cycliques comportant une taille de cycle variable (5 à 8 chaînons, Schéma 260).

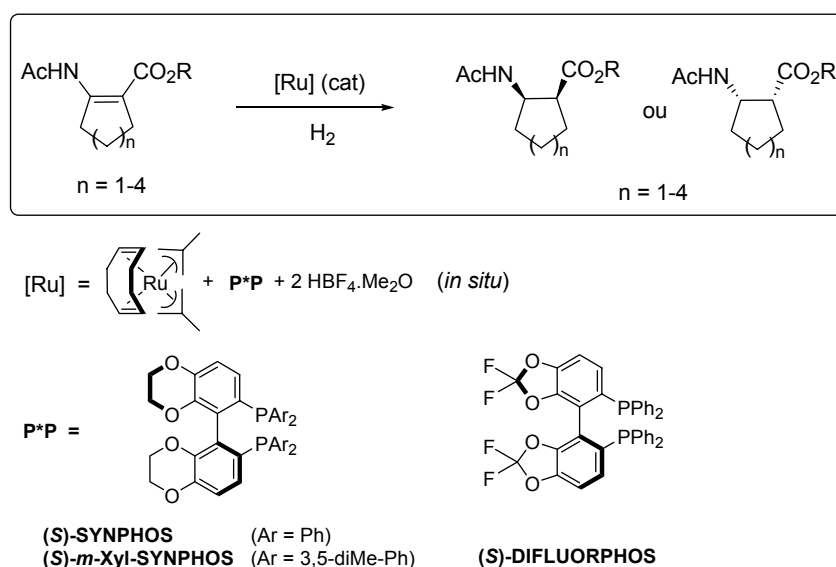


Schéma 260

b. Synthèse des substrats d'hydrogénation

Les β -(acylamino)acrylates cycliques et acycliques ont été synthétisés selon la méthode indiquée sur le Schéma 261.³⁹⁵ Dans une première étape, le β -cétoester **56** réagit avec l'acétate d'ammonium dans le méthanol pour donner l'énamine **57**, qui est engagé directement dans une étape d'acétylation de la fonction amine, effectuée au reflux du THF en présence de pyridine et d'anhydride acétique.

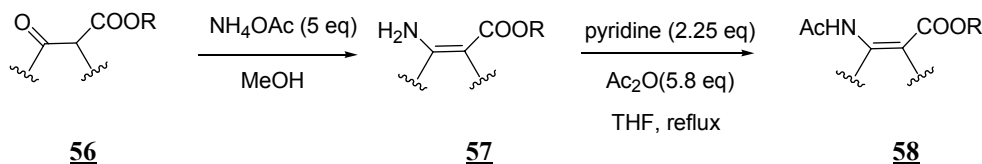


Schéma 261

⁴⁰⁵ Revue : Drexler, H.J.; You, J.; Zhang, S.; Fischer, C.; Baumann, W.; Spannenberg, A.; Heller, D., *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 355.

Les substrats cycliques **58a-d** comportant des cycles à 5, 6, 7 et 8 chaînons respectivement ont été préparés à l'échelle de plusieurs grammes selon cette séquence réactionnelle avec des rendements de 63 à 80% sur deux étapes (entrée 1 à 4, Tableau 37). Le substrat acyclique **58e** a également été préparé afin de pouvoir établir une comparaison avec ses analogues cycliques. Le rendement obtenu est plus faible qu'en série cyclique (15%, entrée 5) en partie à cause de l'étape d'acétylation qui est particulièrement longue pour ce substrat (3 jours) et fournit également les dérivés diacétylés non désirés.⁴⁰⁶ Les deux diastéréomères (*E*) et (*Z*) du composé **58e** ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice.

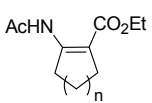
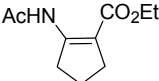
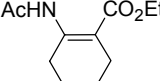
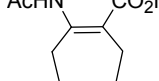
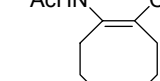
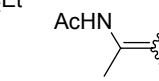
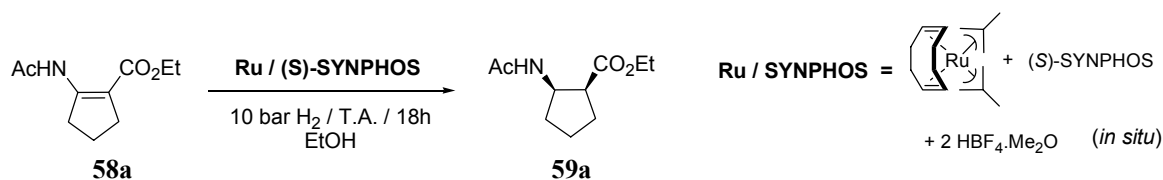
entrée	1	2	3	4	5
n	n = 1	n = 2	n = 3	n = 4	n = 0
					
substrat	58a	58b	58c	58d	58e
rendement (2 étapes)	71%	63%	80%	74%	15% ((<i>Z</i>) + (<i>E</i>))

Tableau 37

c. Optimisation du système catalytique

La mise au point des conditions d'hydrogénation du substrat **58a** a été effectuée en utilisant un catalyseur Ru/(*S*)-SYNPHOS obtenu *in situ* à partir du précurseur commercial Ru(cod)(η^3 -methylallyl)₂, d'un équivalent de (*S*)-SYNPHOS et de deux équivalent d'acide tétrafluoroborique (HBF₄) dans le dichlorométhane. Après 30 min d'agitation à température ambiante, le dichlorométhane est évaporé et ce catalyseur est utilisé directement pour l'hydrogénation asymétrique du β -(acylamino)acrylate à cinq chaînons **58a** dans l'éthanol (Tableau 38).

Les tests effectués avec ce système catalytique à température ambiante, sous 10 bar d'hydrogène montrent que les conversions sont totales en 18h en utilisant un taux catalytique de 5 mol% ou 1 mol% (entrées 1 et 2). Dans les deux cas, les excès diastéréo- et énantiomériques sont excellents (*ed* > 99%, *ee* > 99%). En revanche, avec 0.5 mol% de catalyseur, la conversion obtenue en 18 heures chute à 62% (entrée 3). Les sélectivités obtenues restent cependant excellentes. Cette méthode offre ainsi une voie d'accès efficace aux deux énantiomères de la *cis*-pentacine (Schéma 259) après déprotection de l'amine et hydrolyse de l'ester **59a**.



⁴⁰⁶ a) Kromhauser, A.; Keglevic, D. *Tetrahedron* **1962**, 7. b) Voorstad, P. Josee; Chapman, J.M.; Cocolas, G.H.; Wyrick, S.D.; Hall, I.H. *J. Med. Chem.* **1985**, 9. c) Wamhoff, H.; Kroth, E. *Synthesis* **1994**, 405.

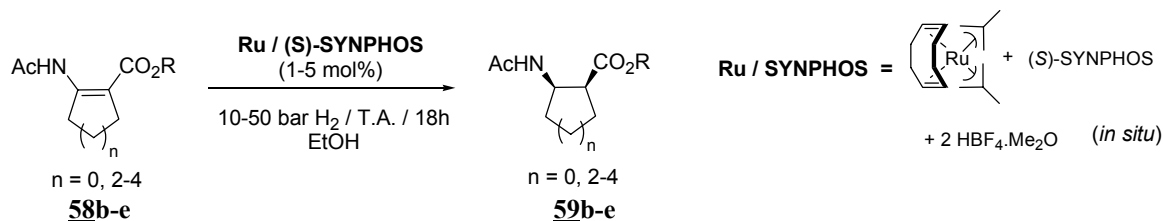
entrée	[Ru] (mol%)	temps (h)	conv (%)	rdt (%)	ed (%)	ee (%)
1	5	18	100	81	>99	>99
2	1	18	100	94	>99	>99
3	0.5	18	62	55	>99	>99

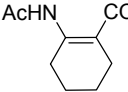
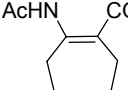
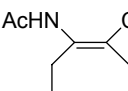
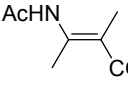
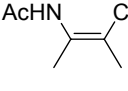
Tableau 38

Les conditions d'hydrogénation asymétrique du substrat **58a** que nous avons mises au point avec le système catalytique Ru/SYNPHOS (10 bar, T.A., 18h, S/C = 100) sont donc plus douces que celles décrites initialement par l'équipe de Zhang avec le système Ru/C₃-TunaPhos (50 bar, T.A., 18h, S/C = 20)³⁹⁵ et offrent le même degré de sélectivité en faveur du composé (1*S*, 2*R*)- **59a** (*ed* > 99%, *ee* > 99%)

L'hydrogénation des substrats **58b-d** comportant des cycles à 6, 7 et 8 chaînons s'est révélée beaucoup moins sélective (Tableau 39). Ainsi, le dérivé **58b** comportant un cycle à 6 chaînons est réduit quantitativement dans les conditions mises au point précédemment (10 bar, T.A., 18h, S/C = 100), mais l'excès énantiomérique obtenu est de 93% en utilisant le même catalyseur Ru/(*S*)-SYNPHOS (entrée 1). Pour les substrats **58c** et **58d** comportant un cycle à 7 et 8 chaînons respectivement, une pression d'hydrogène (50 bar) et un taux catalytique (5 mol%) plus élevés sont nécessaires pour obtenir des conversions totales en β-(acétamido)esters **59c** et **59d**. Les excès diastéréomériques en faveur du composé *cis* sont excellents (*ed* > 99%). En revanche, les excès énantiomériques obtenus avec le ligand (*S*)-SYNPHOS sont beaucoup plus faibles que dans le cas des substrats à 5 et 6 chaînons (*ee* = 81% pour **59c**, entrée 2 et *ee* = 41% pour **59d**, entrée 3).

Le substrat acyclique **58e** présente une réactivité variable en fonction de la configuration (*E*) ou (*Z*) de la double liaison tétrasubstituée. Une conversion de seulement 23% est obtenue après 20h de réaction en présence de 5 mol% de catalyseur *in situ* Ru/(*S*)-SYNPHOS sous 50 bar d'hydrogène pour le diastéromère (*E*)-**58e** (entrée 4). Dans ces conditions le composé (*Z*) est réduit avec une conversion totale pour conduire au β-(acétamido)ester **59e** avec un excès diastéréomérique > 99% et un excès énantiomérique de 72% (entrée 5). Ce résultat confirme la différence de réactivité entre les β-(acylamino)acrylates trisubstitués de configuration (*E*) et (*Z*) déjà observée dans la littérature.⁴⁰⁵

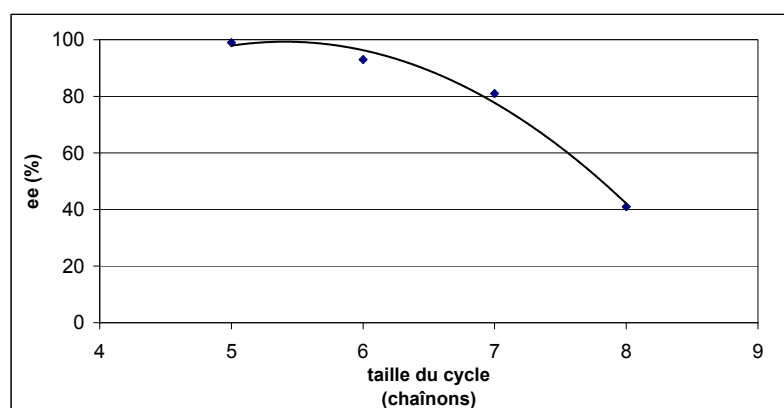


entrée	substrat	[Ru] (mol%)	pression (bar)	conv (%)	rdt (%)	ed (%)	ee (%)
1	58b 	1	10	100	72	>99	93
2	58c  (a)	5	50	100	93	>99	81
3	58d 	5	50	100	n.d.	>99	41
4	(E)-58e  (b)	5	50	23	n.d.	>99	n.d.
5	(Z)-58e 	5	50	100	n.d.	>99	72

n.d. : non déterminé ; ^a : solvant MeOH ; ^b : 20h de réaction

Tableau 39

Le Graphique 17 représente la variation de l'excès énantiomérique des produits d'hydrogénation en fonction de la taille du cycle. Ces valeurs ont été obtenues avec le système catalytique Ru/SYNPHOS (1 à 5 mol%) à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 10 bar (cycles à 5 et 6 chaînons) ou 50 bar (cycles à 7 et 8 chaînons).

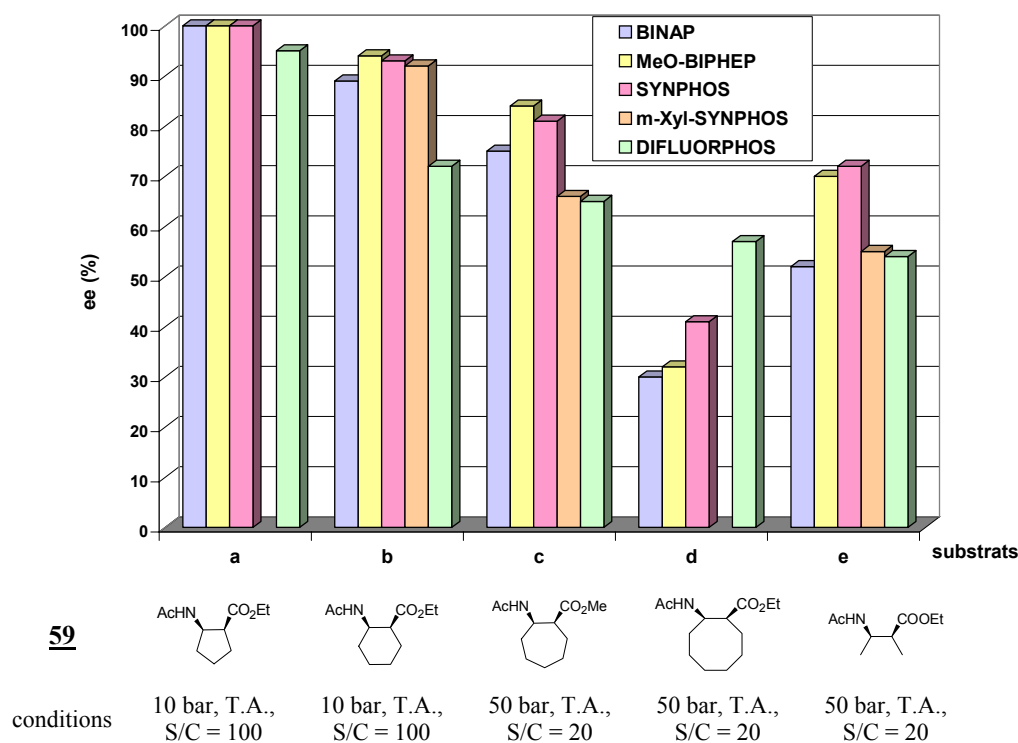


Graphique 17

On observe une diminution très nette de l'excès énantiomérique lorsque la taille du cycle du substrat augmente. Ainsi, il semble que plus le cycle est grand, plus il est flexible, et donc moins les interactions substrat / ligand sont énantio-discriminantes dans le cycle catalytique de l'hydrogénation asymétrique (voir Schéma 209).

d. Etude comparative de diphosphines atropoisomères

En utilisant les conditions de température, de pression et de taux catalytique mises au point précédemment pour l'hydrogénation énantiosélective de chacun des substrats **58a-e**, nous avons étudié l'influence de différentes diphosphines chirales sur les excès énantiomériques obtenus (Graphique 18).



Graphique 18

Pour tous les substrats **58a-e** et tous les ligands testés, des conversions totales ont été observées. Les excès diastéréomériques sont excellents ($ed > 99\%$) et seuls les produits d'hydrogénation *cis*-**59a-e** sont obtenus. En revanche, la nature du ligand influence de façon notoire les excès énantiomériques.

On constate que le composé **58a** (cycle à 5 chaînons) est réduit avec d'excellents excès énantiomériques quelque soit la nature de la diphosphine atropoisomère utilisée ($ee > 99\%$ avec les ligands BINAP, MeO-BIPHEP ou SYNPHOS).

Pour les substrats cycliques à 6 et 7 chaînons **58b** et **58c**, les ligands MeO-BIPHEP et SYNPHOS se sont révélés les plus sélectifs ($ee = 93-94\%$ pour **59b**, $ee = 81-84\%$ pour **59c**). Pour tous les ligands testés, on observe une chute des excès énantiomériques lorsque la taille du cycle du substrat augmente, comme nous l'avons observé précédemment pour le ligand SYNPHOS (voir Graphique 17).

En revanche, les excès énantiomériques obtenus pour le composé **59d**, comportant un cycle à 8 chaînons, semblent dépendre de l'angle dièdre des diphosphines : $ee(\text{BINAP}) < ee(\text{MeO-BIPHEP}) < ee(\text{SYNPHOS}) < ee(\text{DIFLUORPHOS})$. Dans ce cas, le meilleur résultat est obtenu avec le ligand DIFLUORPHOS ($ee = 57\%$). On peut supposer que pour ce substrat, l'influence de l'angle dièdre est plus importante car les interactions substrat/ligand sont minimales en raison de la flexibilité du cycle à 8 chaînons.

Enfin, les deux diphosphines riches en électrons à squelette biphenyle oxygéné MeO-BIPHEP et SYNPHOS se sont également montrées plus sélectives dans l'hydrogénation du

substrat acyclique **58e**. Les meilleurs excès énantiomériques obtenus pour le composé saturé **59e** sont de l'ordre de 70-72% (Graphique 18).

e. Conclusion

Les catalyseurs Ru/SYNPHOS et Ru/DIFLUORPHOS préparés à partir du précurseur Ru(cod)(η^3 -methylallyl)₂, d'un équivalent de diphosphine et d'acide tétrafluoroborique (HBF₄.Me₂O, 2 eq) sont des catalyseurs particulièrement actifs pour l'hydrogénation énantiosélective de doubles liaisons C=C tétrasubstituées.

Dans le cas des substrats de type β -(acylamino)acrylate cycliques, l'utilisation du SYNPHOS conduit à des excès énantiomériques analogues aux résultats de la littérature, obtenus avec le C₃-TunaPhos pour tous les substrats étudiés.³⁹⁵ Toutefois, nous avons établi que l'hydrogénation des cycles à 5 et 6 chaînons **58a** et **58b** pouvaient être effectuées dans des conditions plus douces de pression (10 bar) ainsi qu'à un taux catalytique plus faible (1 mol%). Ces conditions optimisées pourraient faciliter l'adaptation de cette réaction à une procédure industrielle.

De plus, nous améliorons significativement l'excès énantiomérique obtenu pour le produit cyclique **59d** à 8 chaînons, avec le ligand DIFLUORPHOS à 50 bar et avec 5 mol% de catalyseur (*ee* = 57% au lieu de 44% avec le ligand C₃-TunaPhos). Des optimisations de ce couple substrat/ligand sont à poursuivre.

B. Synthèse de l'ester de Roche par hydrogénation asymétrique

1. Rappels bibliographiques

Le 3-hydroxy-2-methyl-propionate de méthyle **60** énantipur (« ester de Roche ») est un synthon chiral commercialisé par la société Hoffman-La Roche. Les deux énantiomères sont très couramment utilisés comme produit de départ en synthèse totale. Au laboratoire, il a par exemple été utilisé dans une approche de la synthèse totale du Dolabélide A,⁴⁰⁷ qui est une molécule naturelle extraite d'une éponge marine (*Dolabella Auricularia*) et présentant d'intéressantes propriétés cytotoxiques. Au niveau industriel, Novartis utilise également ce synthon pour la synthèse à grande échelle du (+)-Discodermolide qui est également extrait du milieu marin (*Discodermia dissoluta*) et étudié par cette société pour ses propriétés antimétaboliques (phase I).⁴⁰⁸ Au laboratoire, une voie de synthèse du (+)-Discodermolide est actuellement à l'étude⁴⁰⁹ et prévoit de contrôler trois des douze centres stéréogènes grâce à l'utilisation de l'ester de Roche (*R*)-**60** énantipur (Schéma 262).

⁴⁰⁷ a) Desroy, N.; Le Roux, R.; Phansavath, P.; Chiummiento, L.; Bonini, C.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1763. b) Le Roux, R.; Desroy, N.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, *3*, 429.

⁴⁰⁸ Mickel, S.J.; Sedelmeier, G.H.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Schreiner, K.; Seeger-Weibel, M.; Béro, B.; Schaer, K.; Gamboni, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 92-100.

⁴⁰⁹ Rémi Le Roux, Thèse de doctorat, Université Paris VI, soutenance prévue en 2006.

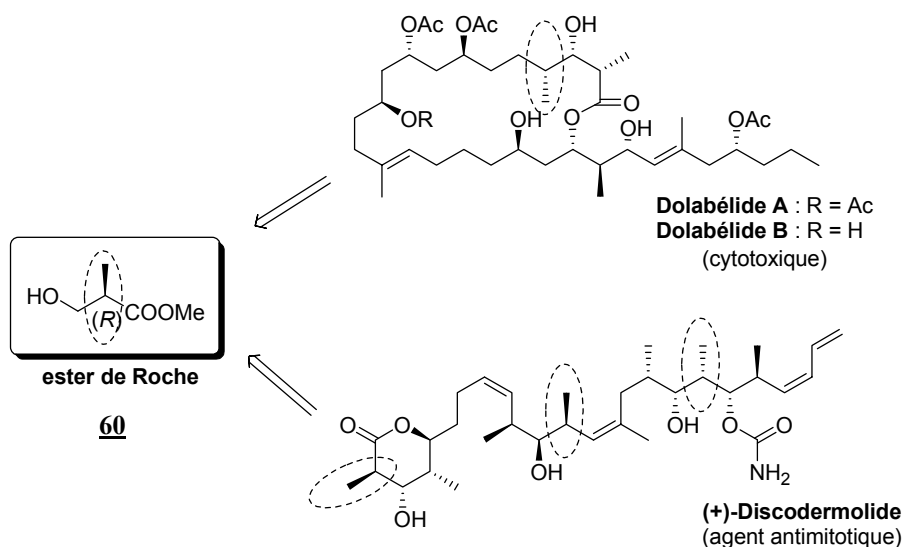


Schéma 262

Les principales méthodes de synthèse de l'ester de Roche **60** à l'échelle industrielle font intervenir des méthodes biotechnologiques. Une méthode de métabolisation de l'acide isobutyrique par des micro-organismes (*Candidas*), décrite initialement par l'équipe de Schaeffer⁴¹⁰ a été largement documentée dans la littérature des brevets (Schéma 263). L'avantage principal de cette méthode est l'obtention d'une énantiosélectivité élevée, mais le temps nécessaire à la culture des micro-organismes et la difficulté de travailler à haute concentration sont souvent cités comme des inconvénients de cette méthode.

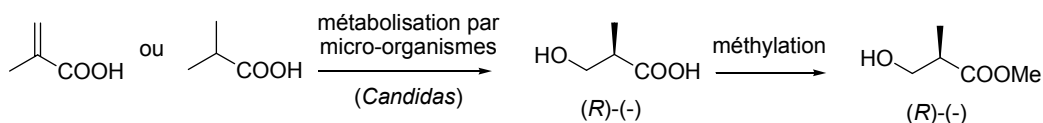


Schéma 263

Une deuxième méthode biotechnologique fait intervenir le dédoublement enzymatique de l'ester de Roche racémique (+/-)-**60** à l'aide d'hydrolases.⁴¹¹ La pureté optique du produit obtenu est ici aussi excellente, mais le rendement maximum de ce type de dédoublement reste limité à 50% (Schéma 264).

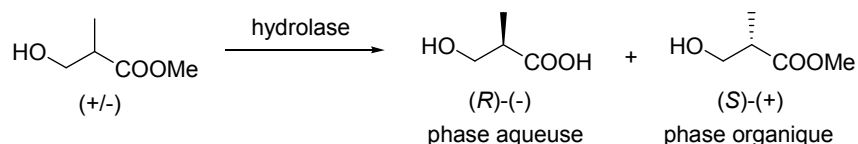


Schéma 264

L'obtention de l'ester de Roche **60** par hydrogénation asymétrique de l' α -hydroxyméthylacrylate de méthyle **61** a été peu décrite dans la littérature et constitue une voie d'accès compétitive avec les méthodes biotechnologiques de dédoublement. Ce substrat

⁴¹⁰ Goodhue, C.T.; Schaeffer, J.R. *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, *13*, 203.

⁴¹¹ Ozaki, E.; Uragaki, T.; Sakashita, K.; Ikemoto, T.; Kobayashi, Y.; Sakimae, A. *European Patent* EP0765857 Mitsubishi Rayon Co., Ltd. (**1995**).

d'hydrogénation est particulièrement facile d'accès par une réaction de Baylis-Hillmann entre le formaldéhyde et l'acrylate de méthyle, qui sont deux réactifs peu coûteux (Schéma 265).

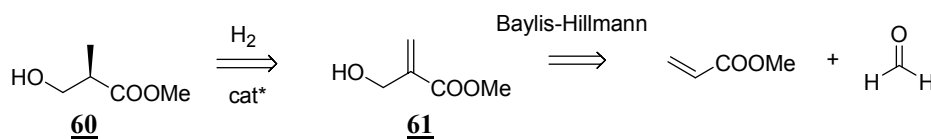


Schéma 265

Un brevet japonais⁴¹² décrit l'obtention de l'ester de Roche avec un rendement de 97% et un excès énantiomérique de 96% par hydrogénation asymétrique du α -hydroxyméthylacrylate de méthyle **61** en utilisant le catalyseur $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})]_2(\text{NEt}_3)$ dans le méthanol à 20 bar, 50°C pendant 24h. Le taux catalytique n'est pas précisé. Des stabilisants (*p*-méthoxyphénol, 3,3'-thiodipropionate de didodecyl) peuvent être utilisés pour éviter la polymérisation du substrat (Schéma 266).

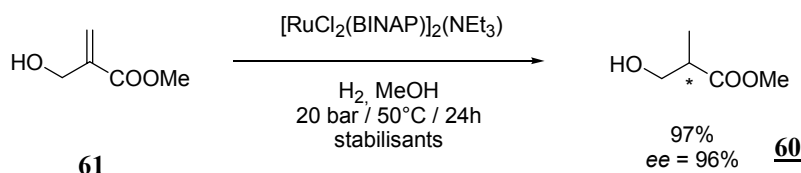


Schéma 266

L'équipe de Saito⁴¹³ a également décrit que le catalyseur cationique $[\text{Rh}(\text{cod})((R,R)\text{-Me-DuPHOS})]\text{OTf}$ était actif et sélectif pour cette même réaction d'hydrogénation asymétrique. Une conversion supérieure à 99% et un excès énantiomérique de 90% ont été obtenus à 4 bar et 30°C dans le méthanol (Schéma 267).

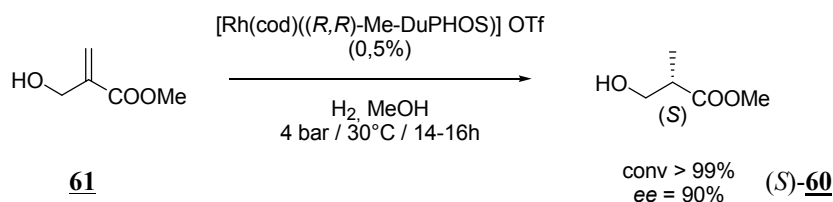


Schéma 267

Ainsi, peu de méthodes d'hydrogénation énantiosélective de l'acrylate **61** ont été décrites dans la littérature. L'objectif de ce travail était donc la mise au point d'un système catalytique efficace pour l'obtention de l'ester de Roche **60** par cette méthode avec un excès énantiomérique d'au moins 90%.

2. Essais d'hydrogénation asymétrique

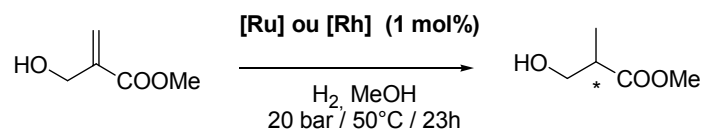
a. Choix du catalyseur

Nous avons effectué des tests comparatifs de différents catalyseurs chiraux de ruthénium(II) et de rhodium(I) disponibles au laboratoire dans l'hydrogénation du composé **61**. Tous les tests ont été effectués dans des conditions identiques (20 bar, 50°C, 23h) en

⁴¹² Keiji, Y.; Koichi, N. Japan Patent JP2000128832, Nippon Shokubai Co. Ltd. (2000).

⁴¹³ Shimizu, H.; Saito, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 185.

présence de 1 mol% de catalyseur dans le méthanol. Pour chaque catalyseur testé, la conversion de l'acrylate de départ a été mesurée par RMN ^1H et l'excès énantiomérique du produit **60** a été évalué par HPLC chirale (Tableau 40).



entrée	catalyseur (S/C = 100)	conv (rdt)	ee (config)
1	[Rh(cod)((S)-SYNPHOS)]BF ₄	100% (51%)	7% (S)
2	[Rh(cod)((S)-DIFLUORPHOS)]BF ₄	100% (41%)	2% (S)
3	[(RuCl((S)-MeO-BIPHEP)) ₂ (μ-Cl) ₃] [NH ₂ Et ₂]	100% (81%)	78% (R)
4	[(RuCl((R)-SYNPHOS)) ₂ (μ-Cl) ₃] [NH ₂ Me ₂]	100% (74%)	77% (S)
5	[(RuCl((R)-DIFLUORPHOS)) ₂ (μ-Cl) ₃] [NH ₂ Me ₂]	100% (64%)	30% (S)
6	[Ru((R)-SYNPHOS)(p-Cy)Cl]Cl	100% (71%)	72% (S)
7	<i>in situ</i> Ru(COD)(Met) ₂ + (R)-SYNPHOS + HBr (2.2 eq)	100% (76%)	79% (S)
8	<i>in situ</i> Ru(COD)(Met)₂ + (R)-SYNPHOS + HBF₄ (1eq)	100% (68%)	86% (S)

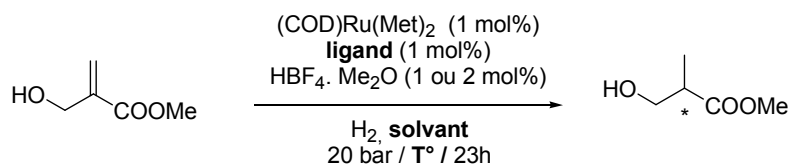
Tableau 40

Pour tous les catalyseurs testés dans ces conditions, des conversions totales ont été obtenues. Les complexes cationiques Rh/SYNPHOS ou Rh/DIFLUORPHOS n'ont donné que de très faibles énantiosélectivités ($ee = 2\text{-}7\%$, entrées 1 et 2). Les catalyseurs d'*Ikariya-Mashima* [(RuCl(P*P))₂(μ-Cl)₃] [NH₂R₂] ont permis d'obtenir des excès énantiomériques moyens avec les ligands MeO-BIPHEP et SYNPHOS ($ee = 77\text{-}78\%$, entrées 3 et 4). Ces résultats restent cependant bien plus faibles que ceux décrits dans la littérature des brevets dans les mêmes conditions (20 bar, 50°C) avec le ligand BINAP ($ee = 96\%$).⁴¹² Le ligand DIFLUORPHOS ne semble pas être un ligand adapté pour cette réaction ($ee = 30\%$, entrée 5).

Les deux méthodes de préparation *in situ* des catalyseurs Ru/SYNPHOS en présence d'acide bromhydrique (entrée 7) ou d'acide tétrafluoroborique (entrée 8) ont également été testées. Dans le cas des dihalogénures de ruthénium (entrée 7), l'excès énantiomérique obtenu ($ee = 79\%$) est comparable à celui obtenu avec le catalyseur préformé d'*Ikariya-Mashima* associé au ligand SYNPHOS ($ee = 77\%$, entrée 4). La meilleure énantiosélectivité a été obtenue avec le catalyseur cationique Ru(cod)(η³-methylallyl)₂ + (R)-SYNPHOS + HBF₄ formé *in situ* ($ee = 86\%$, entrée 8).

b. Optimisation du système catalytique

Nous avons tenté ensuite d'optimiser ce résultat préliminaire en effectuant des variations de ligand, de solvant et de température avec ce système catalytique Ru(cod)(Met)₂ + ligand + HBF₄. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 41.



entrée	T° (°C)	solvant	ligand	HBF ₄ .Me ₂ O	conv.(rdt)	ee (config)
1	50	MeOH	(R)-SYNPHOS	1 mol%	100% (68%)	86% (S)
2	50	MeOH	(S)- <i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	1 mol%	100% (66%)	82% (R)
3	50	MeOH	(S)-DIFLUORPHOS	1 mol%	100% (n.d.)	77% (R)
4	80	MeOH	(S)-SYNPHOS	1 mol%	100% (64%)	77% (R)
5	90	MeOH	(S)-SYNPHOS	2 mol%	100% (53%)	76% (R)
6	20	MeOH	(S)-SYNPHOS	2 mol%	100% (83%)	87% (R)
7	10	MeOH	(S)-SYNPHOS	1 mol%	100% (52%)	88% (R)
8	20	CH ₂ Cl ₂	(S)-SYNPHOS	2 mol%	100% (57%)	82% (R)

Tableau 41

Le meilleur résultat obtenu avec le ligand SYNPHOS est rappelé dans l'entrée 1 (*ee* = 86%). Nous avons ensuite testé les ligands (S)-*m*-Xyl-SYNPHOS (entrée 2) et (S)-DIFLUORPHOS (entrée 3) dans ces conditions optimisées (20 bar, 50°C, méthanol). Les énantiosélectivités obtenues sont plus faibles qu'avec le ligand SYNPHOS (*ee* = 82% avec le (S)-*m*-Xyl-SYNPHOS et *ee* = 77% avec le (S)-DIFLUORPHOS).

Nous avons ensuite envisagé d'étudier l'influence de la température sur cette réaction. A haute température (80-90°C), les excès énantiomériques chutent (*ee* = 76-77% au lieu de 86%, entrées 4 et 5). A température ambiante (20°C) ou légèrement inférieure (10°C), le résultat initial obtenu avec le SYNPHOS est légèrement amélioré (*ee* = 87-88%, entrées 6 et 7). Enfin, un essai de variation du solvant de réaction a été réalisé : dans le dichlorométhane l'excès énantiomérique obtenu est seulement de 82 % (entrée 8).

En conclusion, les tests d'optimisation de la réaction d'hydrogénation asymétrique de l' α -hydroxyméthylacrylate de méthyle **61** ont permis d'obtenir l'ester de Roche (R)-**60** avec un rendement maximum de 83% et un excès énantiomérique maximum de 87-88% en utilisant le système catalytique Ru(cod)(η^3 -methylallyl)₂ + (S)-SYNPHOS + HBF₄.Me₂O formé *in situ* (1 mol%) dans le méthanol, à 20 bar et 10-20°C.

c. Influence du groupement ester du substrat

Afin d'améliorer ce résultat encourageant, nous avons envisagé de modifier le substrat de départ afin d'augmenter encore les excès énantiomériques du composé **60**. Compte tenu du sens de l'énantiosélectivité obtenu avec le ligand (*S*)-SYNPHOS, qui selon la règle des quadrants, encombre l'espace autour du métal en bas à gauche et en haut à droite (Schéma 268), il semble que la chélation du substrat sur le ruthénium se fasse par l'intermédiaire de l'oléfine et du groupement hydroxyle (et non pas par l'ester). C'est donc le groupement ester (-COOMe) qui interagit avec les quadrants du ligand et détermine la reconnaissance énantiofaciale exercée par le catalyseur sur ce substrat.

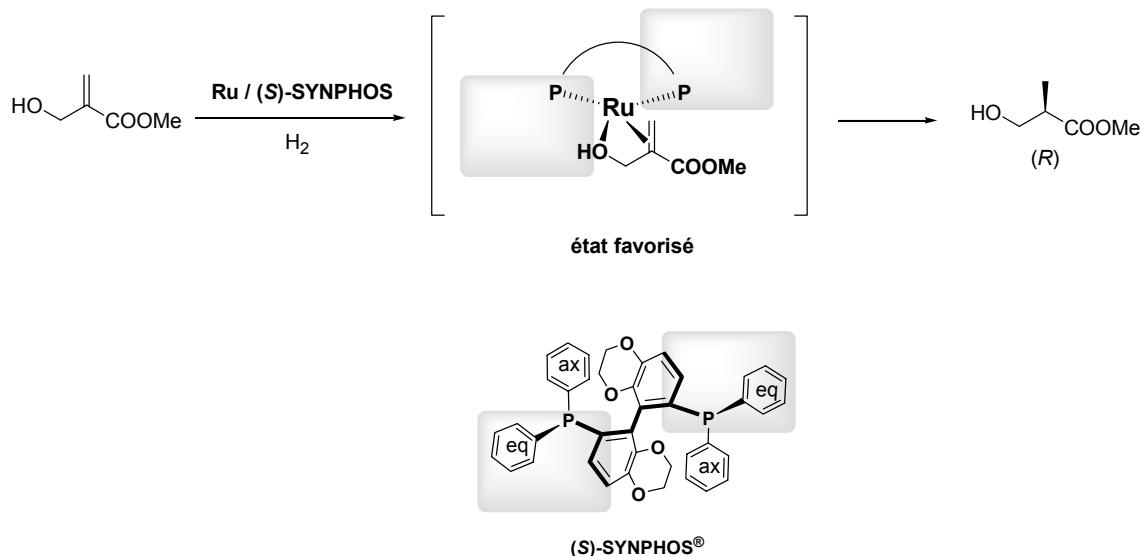


Schéma 268

Nous avons donc choisi de synthétiser les α-hydroxyméthylacrylates d'éthyle **62** et de *tert*-butyle **63** comportant des groupements esters plus volumineux. Ces composés ont été obtenus avec des rendements de 58% et 27% respectivement par une réaction de Baylis-Hillmann entre le formaldéhyde et les acrylates d'éthyle et de *tert*-butyle respectivement, selon un protocole décrit par l'équipe de Yu (Schéma 269).⁴¹⁴

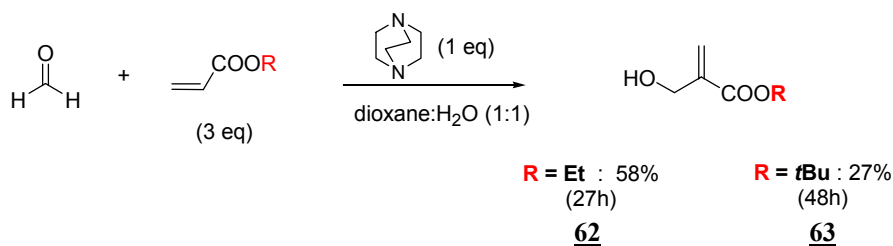
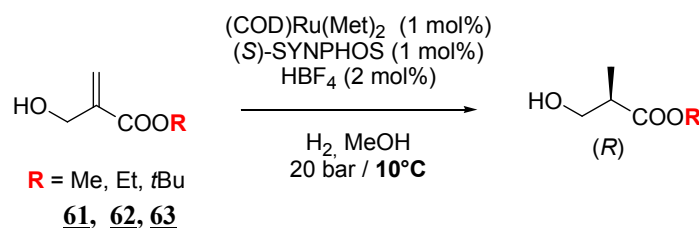


Schéma 269

Ces deux acrylates ont été engagés dans une réaction d'hydrogénation asymétrique dans les conditions mises au point pour l'α-hydroxyméthylacrylate de méthyle **61**. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 42.

⁴¹⁴ Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413.



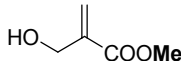
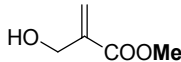
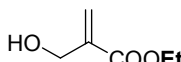
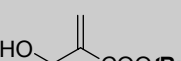
entrée	substrat	T° (°C)	stabilisant	conv (%)	rdt (%)	ee (%)
1	 61	10	-	100	52	88
2	 61	15	benzoquinone (0.5 mol%)	100	92	87
3	 62	10	-	100	78	83
4	 63	15	-	96	75	95

Tableau 42

Dans le cas du substrat **61** comportant un ester méthylique, l'ajout de stabilisants (benzoquinone, 0.5 mol% par rapport au substrat) permet de limiter la polymérisation de l'acrylate de départ et d'augmenter le rendement de 52% (entrée 1) à 92% (entrée 2). Par contre, cet ajout d'additif n'a aucun effet notable sur l'énantiosélectivité de la réaction ($ee = 87\text{-}88\%$ avec ou sans stabilisant).

Le substrat **62** comportant l'ester éthylique a pu être hydrogéné avec une conversion totale dans ces conditions (S/C = 100, 10°C, 20 bar). Un rendement satisfaisant de 78% en produit hydrogéné a été obtenu. Cependant, l'excès énantiomérique est inférieur ($ee = 83\%$, entrée 3) à celui obtenu pour l'ester de Roche dans les mêmes conditions ($ee = 88\%$, entrée 1). En revanche, l'analogue *tert*-butylique a été obtenu à partir de l'acrylate **63** avec un rendement de 75% et un très bon excès énantiomérique de 95% (entrée 3).

Nous avons ainsi mis au point un système catalytique efficace et sélectif à partir du précurseur $\text{Ru}(\text{cod})(\eta^3\text{-methylallyl})_2$, de la diphosphine chirale SYNPHOS et d'acide tétrafluoroborique qui permet d'effectuer l'hydrogénation de divers α -hydroxyméthylacrylates, et d'obtenir les 3-hydroxy-2-méthyl-propionates correspondants avec des rendements satisfaisants (75-92%) et des excès énantiomériques pouvant atteindre 95% dans le cas de l'acrylate *tert*-butylique **63**.

V. Conclusion

Dans cette partie, nous avons étudié de façon approfondie le rôle joué par les diphosphines atropoisomères en tant qu'inducteurs de chiralité au sein de complexes de ruthénium utilisés en hydrogénation asymétrique.

Les propriétés structurales de cette famille de ligands ont été étudiées en détail. L'angle dièdre θ du squelette biaryle a été identifié comme étant un paramètre stérique décisif pour l'obtention de bonnes sélectivités en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium. Nous avons également montré que les propriétés électroniques du ligand influencent de façon importante les excès énantiomériques et les cinétiques de réaction.

Grâce à cette étude structurale, nous avons pu rationaliser les performances des deux ligands du laboratoire SYNPHOS et DIFLUORPHOS en hydrogénation asymétrique. Malgré des profils stériques comparables (angle dièdre faible), ces deux ligands sont complémentaires du point de vue électronique. Le SYNPHOS, plus riche en électrons, a permis d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités dans l'hydrogénation énantiosélective d' α - et β -cétoesters substitués par des groupements alkyle ou aryle. Le DIFLUORPHOS, moins riche en électrons, s'est montré particulièrement sélectif dans la réduction de cétones β -fonctionnalisées comportant des groupements fluorés ou chlorés.³⁶³

Les complexes Ru-SYNPHOS et Ru-DIFLUORPHOS sont donc deux outils complémentaires pour l'hydrogénation asymétrique de liaisons C=O prochirales. Nous avons également montré que les performances de ces deux systèmes catalytiques pouvaient être optimisées (précurseur de ruthénium, taux catalytique, température, pression) pour permettre une extension d'échelle des réactions d'hydrogénation asymétrique.⁴¹⁵

Enfin, ces deux diphosphines sont compatibles avec les deux méthodes de formation *in situ* de catalyseurs chiraux du ruthénium développées au laboratoire. En présence d'acide bromhydrique (HBr) ou d'acide tétrafluoroborique (HBF₄), des catalyseurs actifs en hydrogénation asymétrique sont obtenus à partir du précurseur Ru(cod)(η^3 -methylallyl)₂ et d'une de ces deux diphosphines chirales. En particulier, les catalyseurs cationiques Ru-SYNPHOS, obtenus par action de l'acide HBF₄, se sont révélés particulièrement sélectifs dans l'hydrogénation énantiosélective d'oléfines tétrasubstituées. Ils ont également été utilisés avec succès pour la synthèse d'un analogue de l'ester de Roche avec des excès énantiomériques atteignant 95%.

⁴¹⁵ a) Jeulin, S.; Champion, N.; Dellis, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P. *Synthesis* **2005**, sous presse.
b) Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.P. *Catalysts for The Fine Chemical Industry*, Vol. 5, sous presse.

Partie D.
Evaluation des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS
en catalyse asymétrique: formation de liaisons C-C

PARTIE D. Evaluation des ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS en catalyse asymétrique: formation de liaisons C-C

La mise au point de systèmes catalytiques efficaces pour la formation stéréosélective de liaisons carbone-carbone est aujourd'hui un objectif majeur en catalyse asymétrique. Dans ce contexte, les diphosphines chirales par atropoisomérisation ont été utilisées dès le début des années 1990 comme inducteur de chiralité, associées à divers métaux de transition. Nous présentons ici, au travers de quelques exemples significatifs, le champ d'application de cette famille de ligands chiraux dans ce type de réaction.

✓ Substitution allylique (Pd)

La substitution énantiosélective d'acétates allyliques est la réaction de formation de liaison C-C catalysée par des complexes chiraux du palladium qui a été la plus étudiée dans la littérature.⁴¹⁶ Elle ne possède pas de réelle application en synthèse organique, mais a été largement utilisée comme réaction-test afin d'évaluer les performances de nouveaux ligands chiraux et de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans la chimie des complexes du palladium. Les complexes Pd/BINAP ont été testés dès 1990 dans la réaction classique de substitution du 1,3-diphénylpropényl acétate par divers malonates de sodium.⁴¹⁷ Les temps de réaction sont relativement longs (44-120h) et les rendements et excès énantiomériques obtenus peuvent être moyens ou relativement bons (*ee* = 30-94%) en fonction du malonate utilisé (Schéma 270).

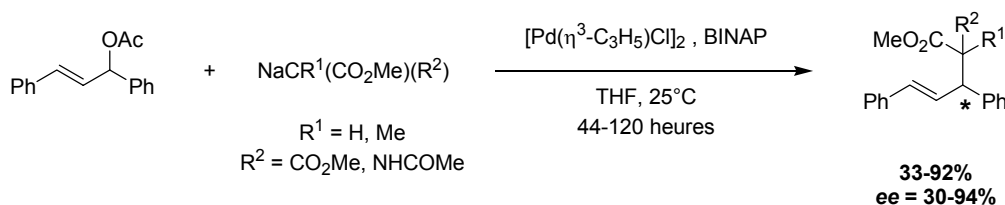


Schéma 270

✓ Réaction de Heck asymétrique (Pd)

La réaction de Heck énantiosélective est une des applications majeures des diphosphines chirales par atropoisomérisation. Initialement développée en version intramoléculaire par les équipes de Shibasaki⁴¹⁸ et Overman⁴¹⁹ en 1989, elle a été développée par la suite en

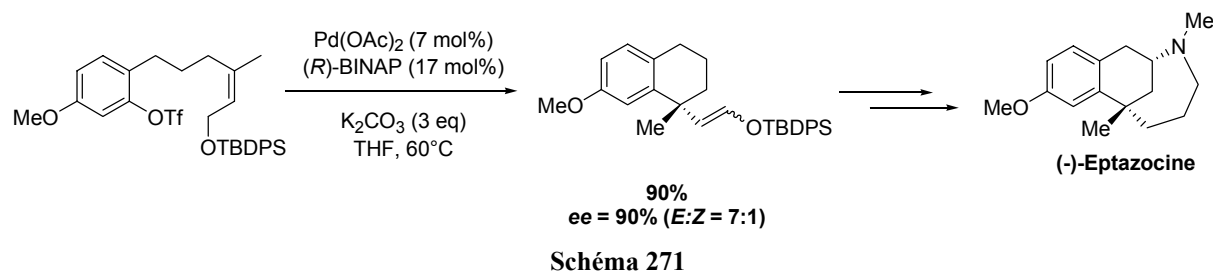
⁴¹⁶ Revues : a) Noyori, R. dans *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* ; Wiley : New-York, **1994**; pp 82-85. b) Hayashi, T. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: Weinheim, **1993**; pp325. c) Heumann, A. dans *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C., 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.

⁴¹⁷ a) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5049. b) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 663.

⁴¹⁸ 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.

⁴¹⁹ a) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5846. b) Ashimori, A.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4571.

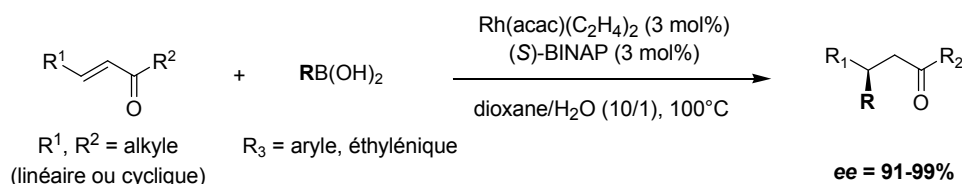
version intermoléculaire par Hayashi⁴²⁰ en 1991. Les complexes Pd/BINAP ont été largement utilisés comme catalyseur de ce type de réaction et ont permis la synthèse de nombreux composés d'intérêt biologique comportant des centres stéréogènes quaternaires.⁴²¹ En particulier, la synthèse de dérivés spiro et polycycliques peut être réalisée avec de bons rendements et de bonnes sélectivités pouvant atteindre et dépasser 90%. Par exemple, l'équipe de Shibasaki a décrit en 1993 une synthèse de la (-)-Eptazocine comportant une étape-clé de formation d'un centre stéréogène quaternaire par arylation de Heck asymétrique d'un alcène trisubstitué (Schéma 271).⁴²²



Le champ d'application de la réaction de Heck asymétrique sera présenté plus en détail dans cette partie, puisque nous avons évalué les performances des ligands SYNPHOS, DIFLUORPHOS et *m*-Xyl-SYNPHOS dans cette réaction en version inter- et intra-moléculaire.

✓ Additions conjuguées sur des cétones α,β -insaturées (Rh)⁴²³

Les réactions d'addition conjuguée d'acides boroniques sur des énonés ont été développées pour la première fois en version énantiosélective par Hayashi et Miyaoura en 1998.⁴²⁴ Le système catalytique utilisé est un complexe de rhodium associé à la diphosphine BINAP. Les excès énantiomériques obtenus sont très bons (*ee* jusqu'à 99%).



⁴²⁰ Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417.

⁴²¹ Revues récentes : a) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. b) Tietze, L.F.; Ila, H.; Bell, H.P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453. c) Shibasaki, M.; Vogl, E.M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533..

⁴²² a) Takemoto, T.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8477. b) Additions et corrections : *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11207.

⁴²³ Revues : a) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879. b) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.

⁴²⁴ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaoura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.

Par la suite, cette réaction a été étendue avec succès à une large gamme d'accepteurs de Michaël comme les esters α,β -insaturés,⁴²⁵ les amides α,β -insaturés,⁴²⁶ les phosphonates éthyléniques⁴²⁷ et les nitroalcènes⁴²⁸ (Schéma 273).

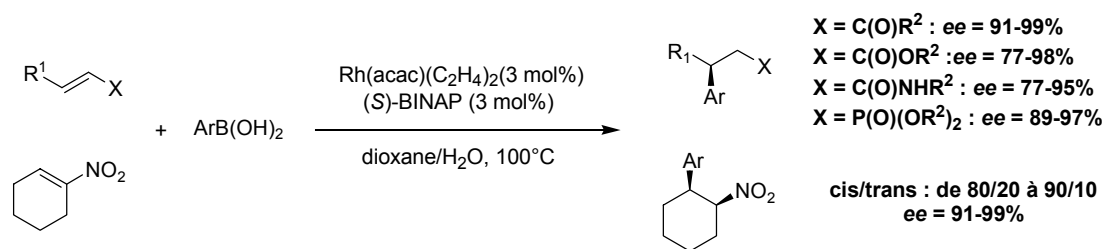


Schéma 273

Au laboratoire, cette réaction a également été étudiée en utilisant une diphosphine chirale par atropoisomérisation recyclable. En remplaçant le ligand BINAP par un analogue comportant deux groupements guanidinium hydrosolubles, le *Digm*-BINAP, il est possible de conduire une réaction d'addition 1,4 asymétrique de l'acide phénylboronique sur la cyclohexénone dans l'éthylène glycol avec des taux catalytiques plus faibles (S/C = 20 000) et de séparer facilement le produit de la réaction du catalyseur Rh/ *Digm*-BINAP par une simple étape d'extraction en fin de réaction.⁴²⁹

Une autre étude réalisée au laboratoire a permis de valoriser les organotrifluoroborates de potassium qui représentent une alternative de choix à l'utilisation des acides boroniques comme agent transmétaillant dans ce type d'addition conjuguée. Les organotrifluoroborates de potassium (RBF_3K , R = aryle, vinyle) sont généralement plus stables, plus faciles à préparer et à purifier que les acides boroniques correspondants ($RB(OH)_2$).⁴³⁰ Ces dérivés ont donc été utilisés en addition 1,4 asymétrique catalysée par des complexes du rhodium et permettent d'obtenir de très bons rendements et des excès énantiomériques excellents (Schéma 274). 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 dans ce type de réaction.⁴³¹

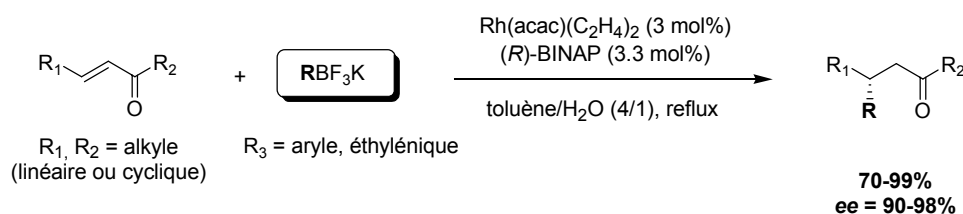


Schéma 274

⁴²⁵ 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.

⁴²⁶ 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.

⁴²⁷ Hayashi, T.; Senda, T.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11591.

⁴²⁸ Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10716.

⁴²⁹ Amengual, R.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2002**, 11, 1791.

⁴³⁰ Revue : Darses, S.; Genêt, J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, 4313.

⁴³¹ 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. c) Pucheault, M.; Michaut, V.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4729. d) Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4247.

✓ Aldolisation et réaction de Mannich (Ag, Cu, Pd)

L'utilisation de complexes d'argent(I) chiraux représente une bonne alternative aux acides de Lewis chiraux pour réaliser des réactions d'aldolisation de Mukaiyama entre un éther d'énol silylé et un dérivé carbonyle. L'équipe de Yamamoto a montré qu'un complexe AgF(*p*-Tol-BINAP) pouvait catalyser diastéréo- et énantiosélectivement la réaction d'aldolisation entre divers éthers d'énols silylés (cycliques ou acycliques) et le benzaldéhyde. Les diastéréosélectivités obtenues sont bonnes, voire excellentes en série acyclique (rapport *syn* : *anti* > 99 : 1). Les β-hydroxycétones sont obtenues avec de bons excès énantiomériques pour le composé *syn* (*ee* jusqu'à 97%) (Schéma 275).⁴³²

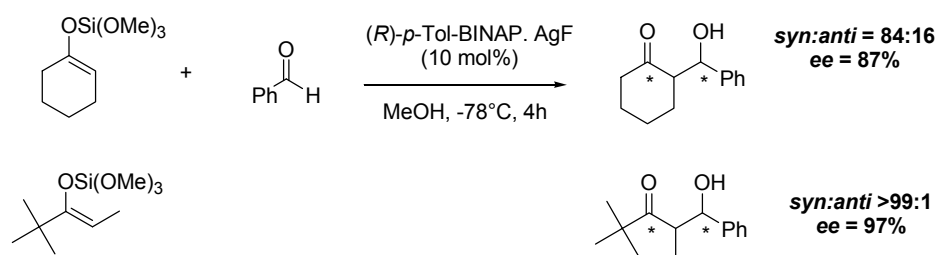


Schéma 275

Plus récemment, l'équipe de Sodeoka a développé un système catalytique particulièrement performant pour réaliser l'addition énantio- et diastéréo-sélective de β-cétoesters sur diverses imines (réaction de type Mannich). Le catalyseur utilisé est un complexe Pd/SEGPHOS qui réagit avec le β-cétoester pour former un énolate de palladium chiral qui peut ensuite s'additionner sur l'imine pour former l'adduit de Mannich correspondant (Schéma 276). Les auteurs ont montré que les sélectivités obtenues avec le ligand SEGPHOS sont excellentes (*dr* = 81 : 19, *ee* = 99%).⁴³³

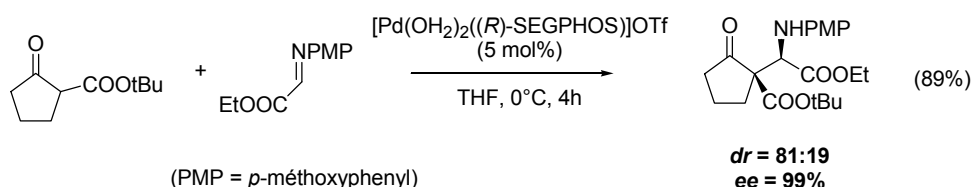


Schéma 276

✓ Cycloisomérisations asymétriques (Pd, Rh)

Les réactions de cyclisation intramoléculaire d'énynes 1,6 ou 1,7 permettent d'obtenir en une seule étape des diènes 1,3 ou 1,4 avec de bons rendements et souvent d'excellentes sélectivités. Les diphosphines chirales par atropoisomérisation ont été largement utilisées dans ce type de réaction en association avec des complexes de palladium ou de rhodium.⁴³⁴

⁴³² Yanagisawa, A.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Kageyama, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1, 69.

⁴³³ Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Hotta, D.; Somei, H.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2.

⁴³⁴ 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. e) Fairlamb, I.J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1048.

Un exemple récent a été décrit par l'équipe de Zhang et appliqué à la synthèse formelle énantiosélective de la (+)-pilocarpine. Une réaction Alder-ène catalysée par des complexes cationiques du rhodium permet d'obtenir les dérivés α -méthylène- γ -butyrolactones avec d'excellents rendements et excès énantiomériques ($ee > 99\%$) en utilisant la diphosphine chirale BINAP (Schéma 277).⁴³⁵

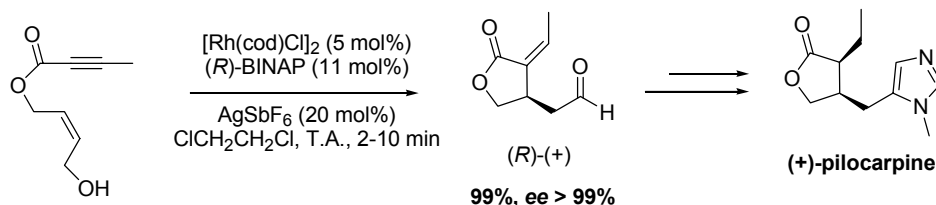


Schéma 277

✓ Réaction de Pauson-Khand asymétrique (Co, Rh)

L'équipe de Jeong⁴³⁶ a développé un système catalytique efficace basé sur l'utilisation de complexes cationiques chiraux du rhodium pour la réaction de Pauson-Khand intramoléculaire énantiosélective en présence de monoxyde de carbone (1-2 bar). Les excès énantiomériques obtenus avec la diphosphine chirale BINAP sont très satisfaisants ($ee = 84\text{-}96\%$) (Schéma 278).

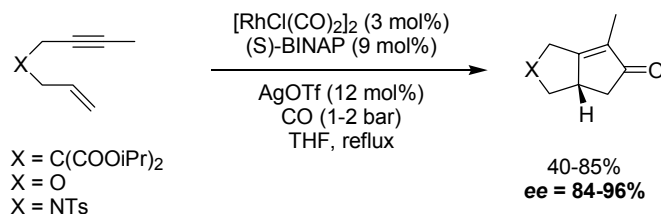


Schéma 278

Ces quelques exemples montrent le caractère polyvalent des diphosphines chirales par atropoisomérisation qui sont compatibles avec un grand nombre de métaux de transition (Pd, Rh, Cu, Ag, Co...) et permettent d'obtenir de bonnes sélectivités dans diverses réactions de formation de liaisons carbone-carbone asymétriques.

Dans le cadre de ce projet de thèse, nous avons choisi d'évaluer les performances des diphosphines SYNPHOS et DIFLUORPHOS dans trois réactions énantiosélectives pour lesquelles les propriétés stériques et/ou électroniques du ligand chiral se sont révélées déterminantes :

- ✓ en réaction de couplage réducteur (Rh)
- ✓ en cycloisomérisation d'énynes (Pd)
- ✓ en réaction de Heck asymétrique (Pd)

⁴³⁵ Lei, A.; He, M.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8198.

⁴³⁶ Jeong, N.; Sung, B.K.; Choi, Y.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6771.

I. Couplage réducteur asymétrique⁴³⁷

L'utilisation du dihydrogène comme réducteur terminal dans les processus de formation catalytique de liaisons C-C étaient limitées jusqu'à présent aux réactions d'hydroformylation d'oléfines⁴³⁸ et aux procédés de type Fischer-Tropsch.⁴³⁹ Ces deux procédés font intervenir des étapes d'insertion et de migration de monoxyde de carbone.

Récemment, l'équipe de Krische a utilisé le dihydrogène pour réaliser des couplages entre un diène,⁴⁴⁰ ou une ényne,⁴⁴¹ et des dérivés du glyoxal sous atmosphère réductrice. En version énantiosélective, cette équipe a décrit tout récemment la première réaction de couplage réducteur asymétrique de diynes-1,3 avec des dérivés glyoxaliques sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) qui permet d'obtenir les alcools allyliques chiraux représentés sur le Schéma 279.⁴⁴² Plusieurs diphosphines chirales par atropoisomérisation ont été testées dans cette réaction. Le ligand Cl-MeO-BIPHEP s'est révélé bien plus sélectif que le BINAP (*ee* = 91%).

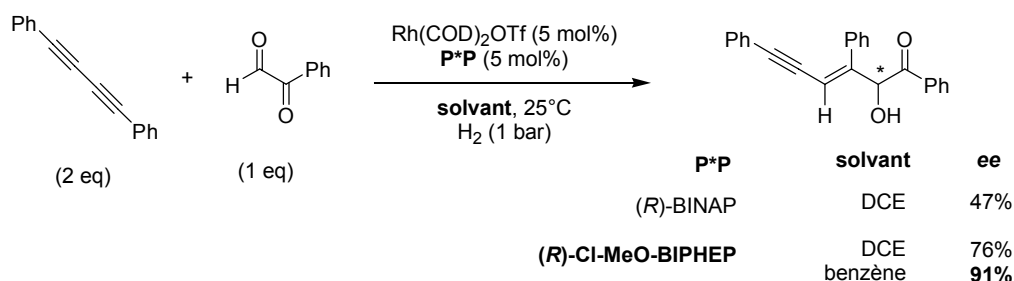


Schéma 279

Par la suite, l'équipe de Krische a appliqué ce système catalytique $\text{Rh} / \text{P}^*\text{P} / \text{H}_2$ à la cyclisation réductrice d'énynes-1,6.⁴⁴³ D'excellents excès énantiomériques ont été obtenus en utilisant les diphosphines BINAP et Cl-MeO-BIPHEP (Schéma 280).

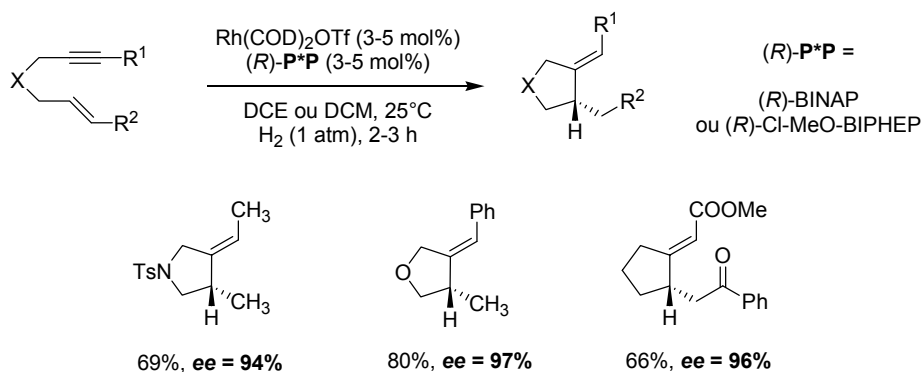


Schéma 280

⁴³⁷ Revue : Jang, H.-Y.; Krische, M.J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 653.

⁴³⁸ a) Breit, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 264. b) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1.

⁴³⁹ a) Hermann, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 117. b) Rofer-Depoorter, C.-K. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 447.

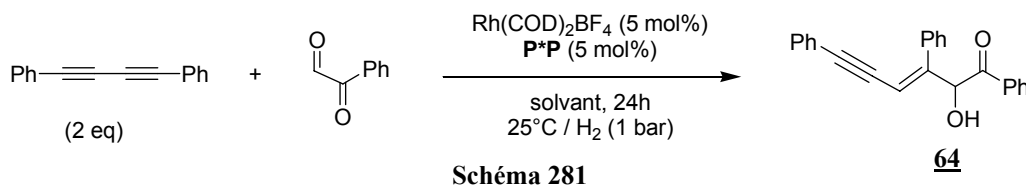
⁴⁴⁰ Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4074.

⁴⁴¹ Jang, H.-Y.; Huddleston, R.R.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4664.

⁴⁴² Huddleston, R.R.; Jang, H.-Y.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11488.

⁴⁴³ Jang, H.-Y.; Hughes, F.W.; Gong, H.; Zhang, J.; Brodbelt, J.S.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6174.

Afin de vérifier si la supériorité du ligand Cl-MeO-BIPHEP sur le BINAP dans cette réaction est bien due à ses propriétés électroniques, nous avons réalisé une étude comparative de différentes diphosphines dans la réaction modèle de couplage de la diphénylbutadiyne avec le phénylglyoxal. En présence de 5 mol% de $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ et de diphosphine, la réaction a lieu à température ambiante sous 1 bar d'hydrogène pour donner l'alcool **64** (Schéma 281).



Les rendements et les excès énantiomériques obtenus sont rassemblés dans le Tableau 43. Les valeurs de $\nu(\text{CO})$ des complexes $\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{P}^*\text{P})$, qui quantifient les propriétés électroniques des différents ligands, sont également rappelées dans ce tableau.

entrée	solvant	ligand	rendement (%)	ee (%)	$\nu(\text{CO})^*$ (cm^{-1})
1	benzène	(S)-MeO-BIPHEP	57	54	2014
2	benzène	(S)-SYNPHOS	76	56	2012
3	benzène	(S)-BINAP	51	68	2017
4	benzène	(S)-DIFLUORPHOS	61	81	2024
5	toluène	(S)-BINAP	71	65	
6	toluène	(S)-DIFLUORPHOS	24	81	

* : plus $\nu(\text{CO})$ augmente, plus le ligand est pauvre en électrons

Tableau 43

Les essais des entrées 1 à 4 ont été réalisés dans le même autoclave, c'est à dire dans les mêmes conditions de température et de pression et permettent donc d'apprécier directement l'influence du ligand sur cette réaction. Les rendements obtenus sont du même ordre que ceux obtenus par l'équipe de Krische (51-76%). D'autre part, il semble que les excès énantiomériques varient nettement en fonction de la basicité du ligand. Plus le ligand est pauvre en électrons (MeO-BIPHEP ~ SYNPHOS -> BINAP -> DIFLUORPHOS), plus les excès énantiomériques sont élevés (54 % -> 56 % -> 68 % -> 81%).

L'utilisation du toluène a permis d'augmenter le rendement obtenu avec le BINAP (71 %) tout en conservant un excès énantiomérique comparable à celui obtenu dans le benzène ($ee = 65\%$ - entrée 5). Par contre, avec le DIFLUORPHOS, l'utilisation du toluène fait chuter dramatiquement le rendement (24 %), tout en conservant une sélectivité inchangée ($ee = 81\%$ - entrée 6).

Ces résultats préliminaires semblent révéler un effet de ligand significatif dans cette réaction. Cependant, les résultats obtenus avec le DIFLUORPHOS restent encore inférieurs à ceux du Cl-MeO-BIPHEP, décrits par l'équipe de Krische ($ee = 91\%$, Schéma 279).

II. Cycloisomérisation d'énynes 1,7

A. Rappels bibliographiques

La réaction de cycloisomérisation « Alder-ène » des ényne-1,6 catalysée par divers métaux de transition ($M = \text{Ti, Ru, Co, Rh, Pd, Pt...}$) a été largement étudiée en série racémique et a permis la synthèse de nombreux carbo- ou hétérocycles fonctionnalisés avec d'excellentes régio-, diastéréo- et chimiosélectivités (Schéma 282).⁴³⁴

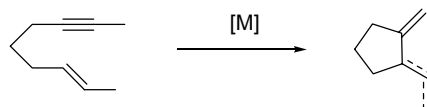


Schéma 282

Trost fut le premier à mettre au point une version asymétrique de ce type de réaction. Cette équipe a montré que l'association d'un précurseur de palladium $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ et d'un acide carboxylique, comme l'acide acétique, catalysait efficacement la cycloisomérisation des ényne-1,6. Le catalyseur actif est un hydruure de palladium(II) « H-Pd-OAc », obtenu par addition oxydante de l'acide acétique sur le Pd(0) (Schéma 283). L'utilisation d'acides chiraux (acide de Mosher ou acide (-)-(S)-binaphtoïque) a permis l'extension de ce système catalytique en version énantiosélective, même si les excès énantiomériques obtenus restent modestes ($ee = 33\%$ au maximum).⁴⁴⁴

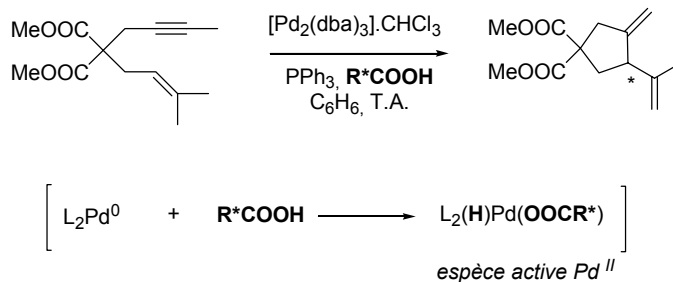


Schéma 283

En 2001, Mikami a décrit l'utilisation de diphosphines chirales par atropoisomérisation dans une réaction de cyclisation d'ényne-1,6 catalysée par des complexes de palladium. Il a montré que les catalyseurs $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3/\text{AcOH}$ ou $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, utilisés habituellement dans ce type de réaction, associés au ligand (*R*)-BINAP offraient de très hautes énantiosélectivités (jusqu'à 84%) malgré une réactivité encore assez faible (rendement < 25%).⁴⁴⁵ L'utilisation du précurseur $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, associé au ligand (*R*)-SEPHOS dans le benzène a permis d'améliorer considérablement la réactivité et la sélectivité de ces réactions de cycloisomérisation (rendement > 99%, $ee > 99\%$), comme indiqué sur le Schéma 284.⁴⁴⁵

⁴⁴⁴ Trost, B.M.; Lee, D.C.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 651.

⁴⁴⁵ Hatano, M.; Terada, M.; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 249.

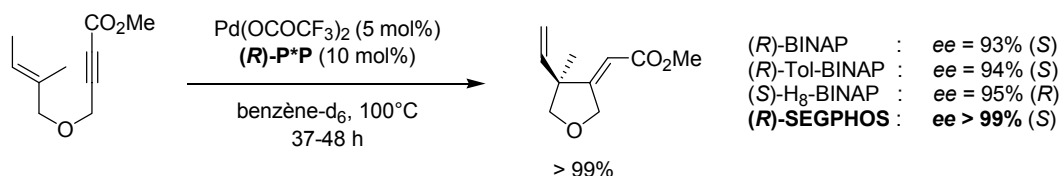


Schéma 284

Récemment, l'équipe de Mikami a étendu ses travaux aux cycloisomérisations d'énynes-1,7. Cette réaction catalytique permet d'accéder à des hétéro- ou carbocycles à 6 chaînons, souvent bien plus difficiles à obtenir que leurs homologues à 5 chaînons. En particulier, cette équipe s'est intéressée à une nouvelle approche synthétique des 1,2,3,4-tétrahydroquinolines à partir de diverses énynes-1,7. L'utilisation du précurseur cationique $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ associé au ligand (S)-BINAP, en présence d'acide formique à 100°C dans le DMSO, donne accès aux produits cycliques attendus avec d'excellents rendements et puretés enantiomériques. Plusieurs dérivés quinoliniques comportant des centres asymétriques quaternaires (Schéma 285, ee > 99%), ou des motifs spiro sont accessibles par cette méthode (Schéma 286, ee = 86-99%).⁴⁴⁶

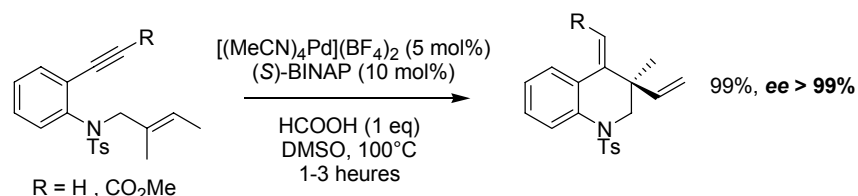


Schéma 285

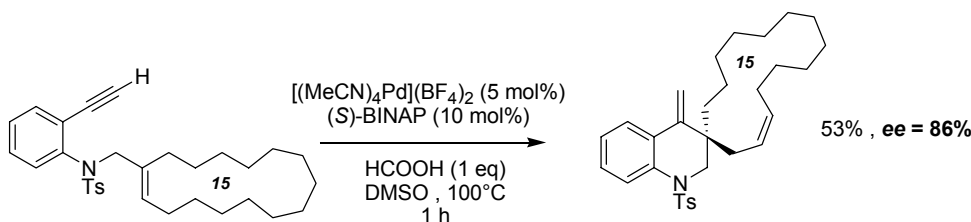
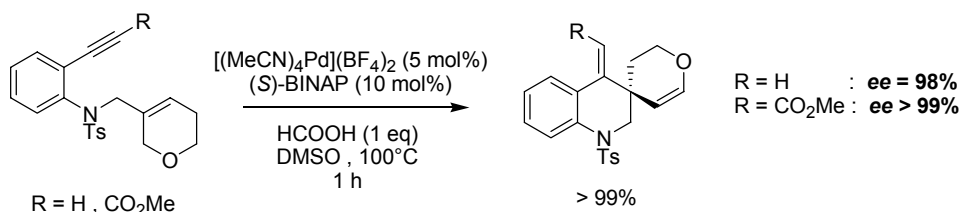


Schéma 286

Compte tenu des excellentes sélectivités obtenues avec le SEGPHOS dans ces réactions de cycloisomérisation, en particulier pour les énynes-1,6 (Schéma 284), nous avons choisi d'évaluer les deux ligands du laboratoire SYNPHOS et DIFLUORPHOS dans la réaction de cycloisomérisation des énynes-1,7 représentés sur le Schéma 287, donnant accès

⁴⁴⁶ Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4704.

aux 1,2,3,4-tétrahydroquinolines optiquement actives. Pour chacun de ces substrats, nous avons voulu comparer les performances de ces deux ligands avec le BINAP.

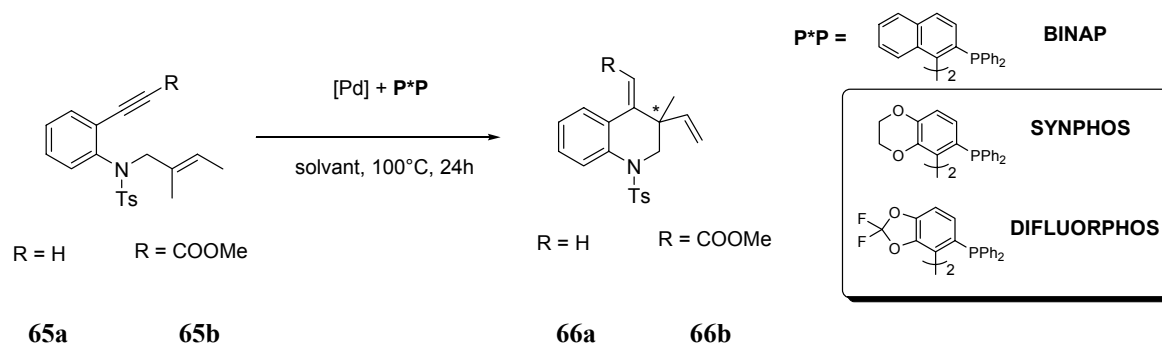


Schéma 287

B. Résultats

Les substrats **65a** et **65b**, dont la partie acétylénique est substituée respectivement par un atome d'hydrogène et un groupement ester, ont été synthétisés selon le protocole décrit par Mikami,⁴⁴⁶ puis testés dans une réaction de cycloisomérisation catalysée par des complexes chiraux du palladium.

Deux systèmes catalytiques différents ont été utilisés pour évaluer la sélectivité des diphosphines BINAP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS. Le premier système **A** est celui décrit avec le ligand BINAP pour cette réaction; il s'agit du précurseur cationique $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$, associé à une diphosphine chirale et à l'acide formique dans un solvant polaire (DMSO). Le deuxième système catalytique **B** est celui décrit précédemment pour la cyclisation d'énynes-1,6 et fait intervenir le complexe $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ et une diphosphine chirale dans un solvant apolaire (benzène) (Schéma 288).

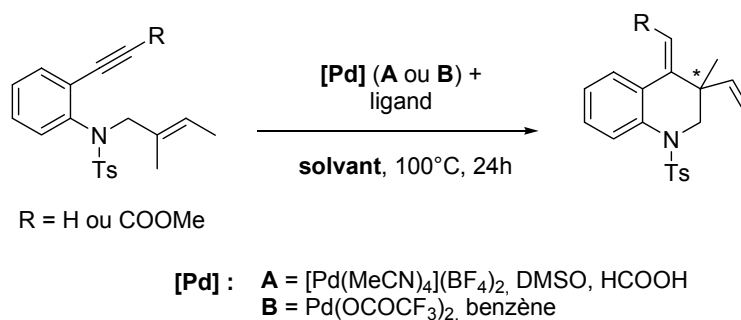


Schéma 288

L'avancement de la réaction de cyclisation peut être évaluée simplement 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 dans le DMSO 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 résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 44.

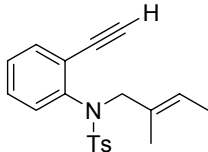
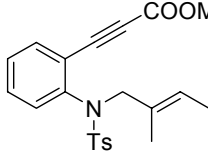
entrée	susstrat	[Pd]	Pd (mol%)	ligand (2eq/Pd)	conv. (%)	ee (%)
1		A	10	(R)-BINAP	100	97.6 (S)
2		A	5	(R)-SYNPHOS	92	> 99 (S)
3		B	5	(R)-SYNPHOS	76	97.3 (S)
4		B	5	(R)-DIFLUORPHOS	92	94.2 (S)
5		A	10	(R)-BINAP	100	97.9 (S)
6		A	10	(S)-BINAP	100	98.5 (R)
7		A	5	(S)-SYNPHOS	100	98.5 (R)

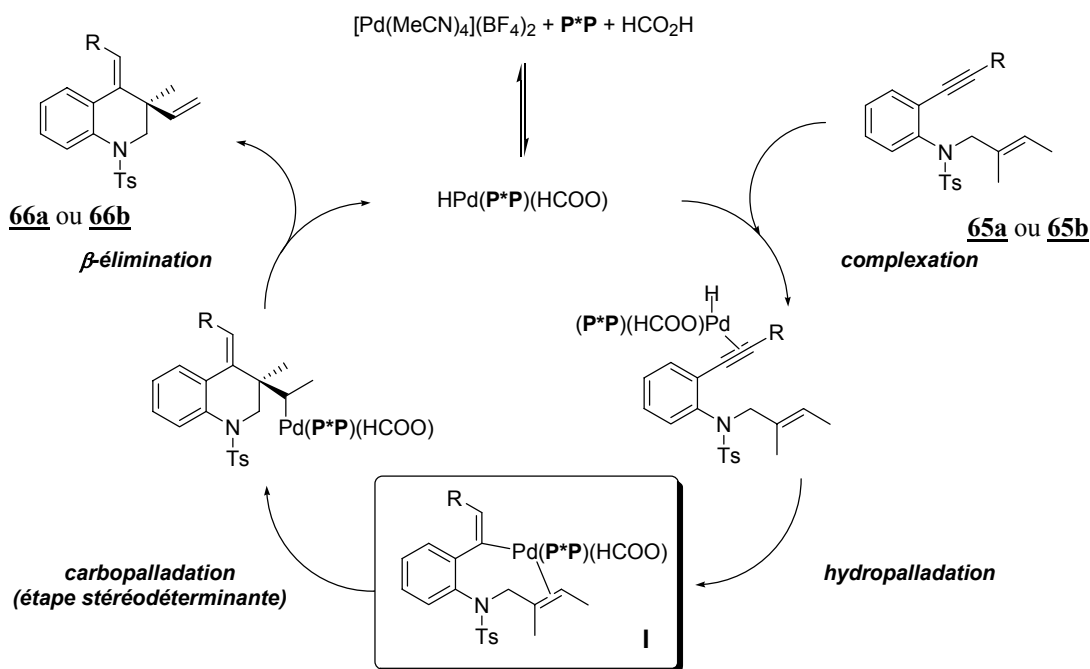
Tableau 44

Nous avons d'abord tenté de reproduire les essais décrits par Mikami sur les substrats **65a** et **65b** avec le système catalytique **A** et le ligand (R)-BINAP (entrées 1 et 5). Les conversions sont totales dans les deux cas. Les excès énantiomériques obtenus sont très bons, de l'ordre de 98% (*ee* = 97.6 % pour (S)-**66a** et 97.9 % pour (S)-**66b**).

En utilisant le système catalytique **A** ([Pd(MeCN)₄](BF₄)₂, DMSO, HCOOH) et le ligand (R)-SYNPHOS, l'excès énantiomérique obtenu est excellent (*ee* > 99%, entrée 2) et meilleur que celui obtenu avec le BINAP dans les mêmes conditions. En revanche, l'utilisation du système catalytique **B** (Pd(OCOCF₃)₂ + ligand dans le benzène) a donné des conversions et des sélectivités légèrement plus faibles, aussi bien avec le ligand (R)-SYNPHOS (conv = 76%, *ee* = 97.3%, entrée 3) qu'avec le (R)-DIFLUORPHOS (conv = 92%, *ee* = 94.2%, entrée 4).

Le produit de cyclisation (R)-**66b** a également été obtenu avec une conversion totale et un excellent excès énantiomérique de 98.5% (entrée 7) en utilisant le ligand (S)-SYNPHOS, associé au système catalytique **A**. Ce résultat est identique à celui obtenu avec le (S)-BINAP dans les mêmes conditions (entrée 6).

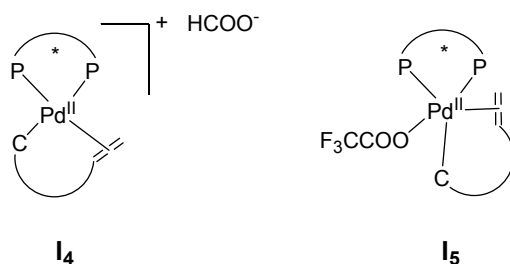
Trost a proposé un mécanisme pour les cyclisations d'énynes catalysées par des complexes du palladium. Comme nous l'avons vu précédemment, en présence d'une diphosphine chirale et d'un acide carboxylique comme l'acide formique (conditions **A**), un hydruure de palladium se forme dans le milieu. Il s'agit de l'espèce active du cycle catalytique. Après complexation du substrat **65a** ou **65b** sur le catalyseur, une hydropalladation de la triple liaison permet de former un intermédiaire vinylpalladate pentacoordiné **I**. Ce complexe subit alors une carbopalladation stéréosélective, suivie d'une β-élimination pour conduire au diène désiré **66a** ou **66b**.



Les excellents excès énantiomériques obtenus lors de cette réaction proviennent de la bonne reconnaissance énantiofaciale exercée par le catalyseur sur la double liaison du substrat au niveau de l'intermédiaire vinylpalladate **I**. Pour cet intermédiaire clé, deux types de structures ont été postulées :⁴⁴⁵

✓ dans un solvant polaire comme le DMSO (conditions **A**), le ligand HCOO^- se dissocie facilement du métal pour former une espèce cationique tétracoordinée (**I**₄, Schéma 290). Ce complexe est particulièrement réactif et permet d'expliquer les bonnes conversions obtenues avec ce système catalytique (Tableau 44, entrées 1, 2, 5, 6 et 7).

✓ dans un solvant apolaire (benzène, conditions **B**), le contre-ion CF_3COO^- reste dans la sphère de coordination du palladium et entraîne la formation d'un intermédiaire **I** neutre pentacoordiné (**I**₅, Schéma 290). Cet intermédiaire, particulièrement défavorisé, pourrait expliquer les conversions légèrement inférieures obtenues avec le système catalytique **B** dans le cas du SYNPHOS et du DIFLUORPHOS (Tableau 44, entrées 3 et 4). De plus, Mikami a émis l'hypothèse qu'une dissociation partielle d'un des phosphores du ligand chiral P*P dans **I**₅ permettrait de rétablir la structure tétracoordinée plus favorable,⁴⁴⁵ ce qui pourrait expliquer la légère chute d'excès énantiomérique observée dans les conditions **B** avec le SYNPHOS (Tableau 44, entrée 3).



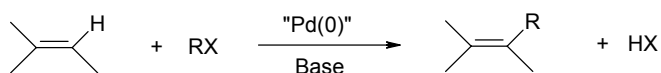
C. Conclusion

Ces résultats préliminaires nous ont permis de montrer que la diphosphine SYNPHOS était particulièrement sélective dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,7 catalysées par des complexes de palladium. Le système catalytique obtenu *in situ* à partir du précurseur $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$, de (*R*)-SYNPHOS et d'acide formique dans un solvant polaire comme le DMSO, permet d'obtenir les produits de cyclisation à 6 chaînons avec de bonnes conversions et d'excellents excès énantiomériques. Cette diphosphine est donc une bonne alternative à l'utilisation du ligand BINAP dans ce type de réaction de formation énantiosélective de liaisons carbone-carbone.

III. Réaction de Heck asymétrique

A. Rappels bibliographiques

La réaction de vinylation des halogénures d'aryles (RX) catalysée par le Pd(0), plus connue sous le nom de réaction de Heck, a été décrite pour la première fois au début des années 70 indépendamment par Heck⁴⁴⁷ et Mizoroki⁴⁴⁸ (Schéma 291).



R = aryle, vinyle ; X = I, Br, OTf

Schéma 291

1. Version intramoléculaire

En 1989, Shibasaki^{418a} et Overman^{419a} ont décrit indépendamment les premiers exemples de réaction de Heck asymétrique. L'équipe de Shibasaki a montré qu'un catalyseur préformé à partir de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de ligand (*R*)-BINAP et de cyclohexène permettait, en présence de sels d'argent, la cyclisation du dérivé iodé **67** en *cis*-décalone **68** avec un rendement de 74% et un excès énantiomérique modeste de 46% (Schéma 292). Parmi les divers ligands chiraux testés dans cette réaction ((*S,R*)-BPPFA, (*S,S*)-BPPM, (*R*)-BINAP), le (*R*)-BINAP a donné les meilleurs sélectivités.

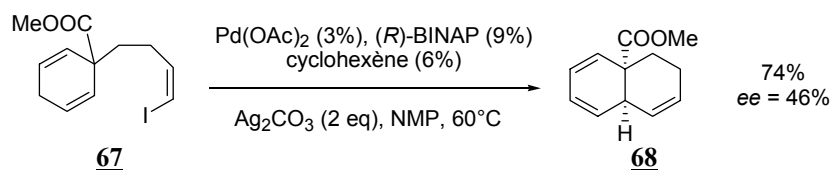


Schéma 292

⁴⁴⁷ Heck, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518.

⁴⁴⁸ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581

Les travaux impressionnants de l'équipe d'Overman^{421a} en réaction de Heck asymétrique intramoléculaire ont débuté avec l'exemple décrit dans le Schéma 293. En présence de Pd(OAc)₂, de (*R,R*)-DIOP et d'une amine tertiaire, le triényl triflate **69** subit deux réactions de Heck intramoléculaires successives pour donner le spirocycle **70** avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 45%.

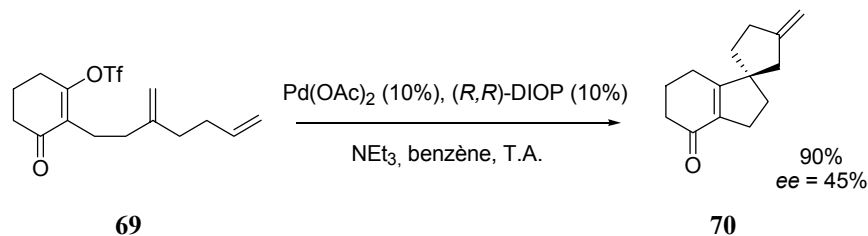


Schéma 293

Depuis ces premières découvertes, la réaction de Heck asymétrique, en particulier dans sa version intramoléculaire, est devenue une méthode de choix pour la formation énantiosélective de centres tertiaires ou quaternaires stéréogènes au sein de molécules polyfonctionnalisées. L'application de cette réaction en synthèse totale ou formelle de composés naturels ou d'intérêt biologique a été particulièrement étudiée au cours des quinze dernières années.^{421a,b}

2. Version intermoléculaire

Contrairement à la version intramoléculaire de la réaction de Heck énantiosélective qui a été largement appliquée à la synthèse de molécules naturelles complexes, sa version intermoléculaire a été essentiellement utilisée comme réaction-modèle dans des travaux de méthodologie destinés au développement des catalyseurs et des ligands chiraux pour cette réaction. Ainsi, la gamme de substrats utilisés est assez peu développée et se limite aux dihydrohétérocycles à 5 ou 6 chaînons. En particulier, le 2,3-dihydrofurane est le substrat standard de cette réaction.

Le premier exemple de réaction de Heck asymétrique intermoléculaire fut développé en 1991 par Hayashi⁴²⁰ avec l'arylation du 2,3-dihydrofurane par le phényltriflate en présence du système catalytique Pd(OAc)₂ / (*R*)-BINAP et d'une base dans le benzène. Le (*R*)-2-phényl-2,3-dihydrofurane **71**, résultant de l'isomérisation de la double liaison C=C, est obtenu majoritairement avec une faible quantité du régioisomère **72**.

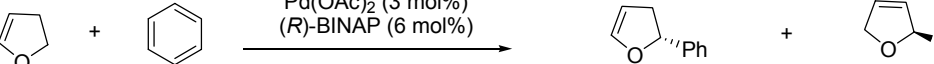
						
base	T° (°C)	temps	71 : 72	<i>ee</i> (<i>R</i>)-<u>71</u>	<i>ee</i> (<i>S</i>)-<u>72</u>	ref
<i>i</i> Pr ₂ NEt	30	66 h	89 : 11	93 %	67 %	420
	40	9 j	71 : 29	>96 %	17 %	449

Tableau 45

Le meilleur compromis entre rendement et sélectivité en faveur de (*R*)-**71** a été obtenu dans cette étude avec la base 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène (éponge à proton) (Tableau 45). Les dihydrofuranes **71** et **72** sont obtenus dans un rapport 71 :29 avec 96% d'excès énantiomérique pour le composé (*R*)-**71**.⁴⁴⁹

Depuis ces premiers résultats décrits par Hayashi, cette réaction a été utilisée par de nombreux groupes en temps que réaction-test pour l'évaluation de l'activité et de la sélectivité de nouveaux ligands bidentes chiraux. La vitesse, la régiosélectivité et la stéréospécificité de la réaction dépendent très fortement de la famille de ligand utilisée.^{421b}

Nous avons donc choisi d'évaluer les performances des diphosphines SYNPHOS, DIFLUORPHOS et *m*-Xyl-SYNPHOS dans cette réaction, à la fois en version inter- et intramoléculaire.

B. Résultats : réaction de Heck intermoléculaire, arylation du 2,3-dihydrofurane⁴⁵⁰

1. Synthèse des réactifs

Le triflate de 4-cyano-phényle **73** a été choisi comme substrat modèle dans l'étude de la réaction d'arylation du 2,3-dihydrofurane. Ce composé, comportant un groupement électro-attracteur en para du groupement triflate, donne souvent de meilleures sélectivités que le triflate de phényle classique.^{134a,449} Il a été obtenu à partir du 4-hydroxybenzonitrile en présence de triéthylamine et d'anhydride triflique dans le dichlorométhane avec un rendement de 80% (Schéma 294).

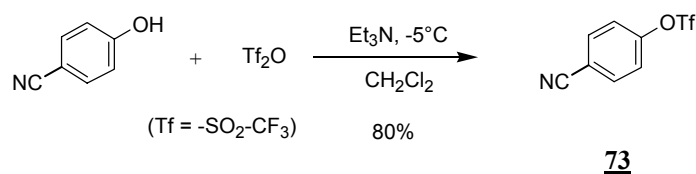


Schéma 294

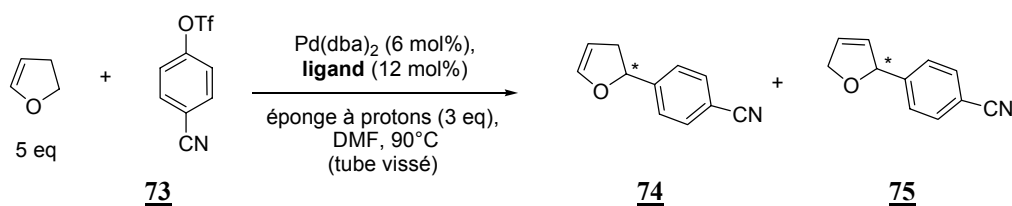
2. Tests catalytiques

L'évaluation des ligands SYNPHOS, DIFLUORPHOS et *m*-Xyl-SYNPHOS a été conduite en comparaison directe avec les ligands commerciaux BINAP et MeO-BIPHEP.

Nous avons commencé cette étude comparative en utilisant les conditions suivantes : catalyseur de type Pd(0) (Pd(dba)₂) dans le DMF à 90°C. Ces conditions ont donné d'excellents résultats en terme de régiosélectivité et d'énantiosélectivité avec le ligand BITIANP (*ee* = 96%),^{134a} que nous savons proche électroniquement du DIFLUORPHOS. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 46.

⁴⁴⁹ Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1485.

⁴⁵⁰ Isabelle Lemasson, stage de maîtrise, Ecole Normale Supérieure Cachan (2004)



entrée	ligand	conv. (CPG)	temps de réaction	rapport $\text{74} : \text{75}$	rdt 74	rdt 75	ee (74)
1 (réf 134a)	(<i>R</i>)-BITIANP	100%	18h	-	91%	-	96% (<i>R</i>)
2	BINAP rac	100%	16h	97 : 3	82%	-	-
3	(<i>R</i>)-BINAP	100%	16h	97 : 3	79 %	3%	51% (<i>R</i>)
4	(<i>R</i>)-SYNPHOS	100%	16h	99 : 1	63%	-	74% (<i>R</i>)
5	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	100%	16h	> 99 : 1	73%	-	72% (<i>R</i>)
6	(<i>R</i>)-DIFLUORPHOS	100%	16h	98 : 2	76%	-	73% (<i>R</i>)
7	(<i>S</i>)- <i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	99 %	21.5h	93 : 7	66 %	13%	44% (<i>S</i>)

Tableau 46

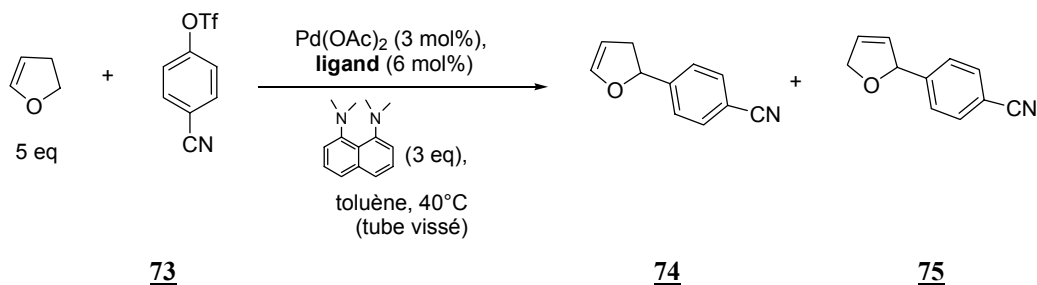
Quelque soit le ligand utilisé, la conversion du triflate **73** est totale en une nuit (16-21h de réaction) en présence de 5 équivalents de 2,3-dihydrofurane, de 3 équivalents de base (éponge à protons), de 6 mol% de Pd(0) et de 12 mol% de diphosphine chirale dans le DMF à 100°C (conditions employées dans la littérature avec le ligand (*R*)-BITIANP – entrée 1).

Les trois ligands (*R*)-MeO-BIPHEP (entrée 5), (*R*)-SYNPHOS (entrée 4) et (*R*)-DIFLUORPHOS (entrée 6) donnent des résultats quasi-identiques et meilleurs que le BINAP (entrée 3). Pour les trois ligands, la régiosélectivité en faveur du produit thermodynamique **74** est excellente et supérieure à 98:2. L'excès énantiomérique est identique pour ces trois ligands (72-74%) et le rendement compris entre 63% et 76%. D'autre part le (*S*)-*m*-Xyl-SYNPHOS (entrée 7) s'est montré moins efficace que les ligands précédents avec une réaction plus lente (21.5 h), une régiosélectivité (93:7), un excès énantiomérique (44%) et un rendement (66%) inférieurs à ceux obtenus avec les autres ligands.

Cependant, le résultat obtenu avec le (*R*)-DIFLUORPHOS (*ee* = 73%) n'atteint pas celui du (*R*)-BITIANP décrit par Tietze dans les mêmes conditions (*ee* = 96% - entrée 1), alors que ces deux ligands ont des propriétés électroniques très proches ($\nu(\text{CO}) = 2024 \text{ cm}^{-1}$ et 2028 cm^{-1} respectivement). Nous en déduisons que la basicité de la diphosphine n'est pas le seul paramètre qui contrôle l'énantiosélectivité de cette réaction. Il semble que les facteurs stériques soient prédominants, puisque les trois ligands SYNPHOS, DIFLUORPHOS et MeO-BIPHEP à motif biphenyle oxygéné donnent des résultats comparables.

Nous avons ensuite testé les conditions utilisées par Hayashi pour cette réaction ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans le toluène à 40°C). Ce groupe a montré que le temps de réaction et la pureté énantiomérique du produit de Heck dépendent de la base employée (éponge à protons ou diisopropyléthylamine).⁴⁴⁹ Nous avons donc étudié successivement l'influence de ces deux bases avec le substrat test **73** dans les conditions suivantes : 3 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 6 mol% de diphosphine chirale, 3 équivalents de base dans le toluène à 40°C.

Les résultats obtenus avec la base de type éponge à protons sont rassemblés dans le Tableau 47.



entrée	ligand	[73] (mol.L ⁻¹)	conv.	temps	Rapport 74: 75	74		75	
						rdt	ee	rdt	ee
1* (ref 449)	(R)-BINAP	0.6	100%	9j	66 : 34	52%	> 96 (R)	26%	4 % (R)
2	(S)-BINAP	0.1	100%	10j	57 : 43	50%	80% (S)	41%	14% (R)
3	(S)-DIFLUORPHOS	0.1	100%	10j	27 : 73	25%	24% (S)	57%	3% (R)

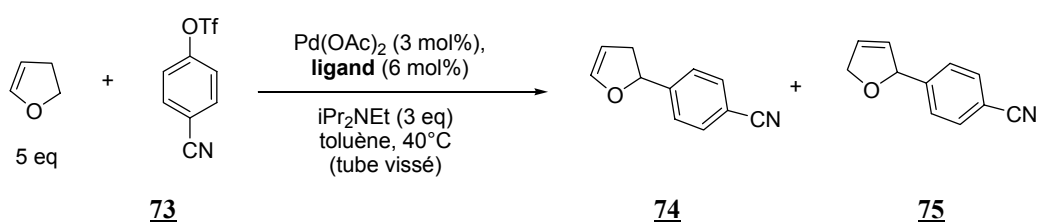
* : réaction effectuée dans le benzène

Tableau 47

L'utilisation de cette base possède un inconvénient majeur : la réaction dure 10 jours ! De plus on observe une régiosélectivité médiocre avec le BINAP (rapport **74:75** = 57 :43 - entrée 2) qui est du même ordre que celle décrite par l'équipe d'Hayashi (66 :34 - entrée 1). En revanche, l'excès énantiomérique du produit **74** obtenu avec le BINAP (*ee* = 80%, entrée 2) ne reproduit pas le résultat de la littérature (*ee* > 96% - entrée 1). Cette différence de résultats s'explique sûrement par la différence de concentration. En effet, l'équipe d'Hayashi a utilisé une solution de triflate de concentration 0.6 mol.L⁻¹ (entrée 1), alors que nous avons réalisé nos premiers essais à 0.1 mol.L⁻¹ (entrées 2 et 3).

Avec le ligand (S)-DIFLUORPHOS (entrée 3), on observe une intéressante inversion de régiosélectivité puisque le régioisomère **75** est obtenu majoritairement (rapport **74:75** = 27 :73). A notre connaissance, quelque soit les conditions expérimentales, l'obtention majoritaire du régioisomère **75** avec des diphosphines atropoisomères n'avait jamais été décrite auparavant. Cependant, les excès énantiomériques obtenus pour **74** et **75** restent très faibles avec le DIFLUORPHOS dans ces conditions (*ee* = 24 % et 3 % respectivement).

Afin de diminuer les temps de réaction, nous avons changé la nature de la base utilisée dans le système précédent. En présence de 3 équivalents de diisopropyléthylamine, les temps de réaction varient entre 24h et 69h selon le ligand utilisé (Tableau 48).



entrée	ligand	[74] (mol.L ⁻¹)	conv.	temps	rapport 74 : 75	74		75	
						rdt	ee (<i>S</i>)	rdt	ee (<i>R</i>)
1	(<i>S</i>)-BINAP	0.1	15%	40h	77 : 23	-	-	-	-
2	(<i>S</i>)-BINAP	0.2	100%	40h	82 : 18	68 %	91 %	18 %	19 %
3	(<i>S</i>)-SYNPHOS	0.3	90%	24h	92 : 8	61 %	93 %	-	50 %
4	(<i>S</i>)-DIFLUORPHOS	0.4	100%	69h	79 : 21	47 %	98 %	6 %	25 %

Tableau 48

Dans ces conditions, nous avons confirmé l'importance de la concentration en triflate d'aryle **73**. Les entrées 1 et 2 du tableau ci-dessus montrent en effet qu'à ligand ((*S*)-BINAP), base (*i*PrNEt₂) et temps de réaction (40h) identiques, la conversion reste très faible (15%) lorsque le triflate est à une concentration de 0.1 mol.L⁻¹ (entrée 1), alors qu'il suffit de concentrer deux fois plus le triflate pour obtenir une conversion totale en 40h (entrée 2).

D'autre part, parmi les ligands testés, le (*S*)-SYNPHOS a permis d'obtenir la meilleure régiosélectivité en faveur du composé (*S*)-**74** (92 :8, entrée 3). L'excès énantiomérique obtenu pour ce produit majoritaire (*ee* = 93%, entrée 3) est légèrement supérieur à celui obtenu avec le ligand BINAP (*ee* = 91%, entrée 2). Le ligand (*S*)-DIFLUORPHOS s'est révélé particulièrement sélectif pour cette réaction, puisqu'un excellent excès énantiomérique de 98% et une régiosélectivité acceptable de 79 :21 sont obtenus pour le produit (*S*)-**74** (entrée 4).

3. Conclusion et perspectives

Cette étude a donc permis de tester l'activité et la sélectivité des ligands du laboratoire, en particulier le SYNPHOS et le DIFLUORPHOS dans la réaction de Heck intermoléculaire asymétrique entre le 2,3-dihydrofurane et le triflate de 4-cyanophényle catalysée par le palladium. Ces résultats préliminaires ont montré que :

✓ les conditions de réactions utilisant le Pd(dba)₂ dans le DMF à 90°C en présence d'éponge à proton ne permettent pas de mettre en évidence un effet significatif de ligands parmi les diphosphines à motif biphenyle oxygéné utilisées : MeO-BIPHEP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS. D'excellentes régiosélectivités (>99 :1) et des sélectivités moyennes (jusqu'à 74% avec le SYNPHOS), supérieures à celles obtenues avec le BINAP, sont obtenues.

✓ les conditions de réactions utilisant le Pd(OAc)₂ dans le toluène à 40°C conduisent à des réactions très lentes avec une base de type éponge à protons. En revanche, l'utilisation de la base diisopropyléthylamine permet de mettre en évidence un effet de ligand significatif : les ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS se révèlent particulièrement sélectifs pour cette réaction. Ils permettent d'obtenir sélectivement le dihydrofurane (*S*)-**74** avec de bonnes régiosélectivités (jusqu'à 92 :8 avec le SYNPHOS) et des excès énantiomériques très satisfaisants (*ee* = 93-98%).

C. Résultats : réaction de Heck intramoléculaire⁴⁵⁰

En 1998, l'équipe d'Overman s'est intéressée à la réaction de Heck intramoléculaire de 2-iodoanilides α,β -insaturés pour donner les composés cyclisés correspondants, possédant un centre carboné quaternaire stéréogène.⁴⁵¹ Ces travaux ont montré qu'il était possible, avec une même configuration de ligand ((*R*)-BINAP), d'obtenir l'un ou l'autre des énantiomères du produit final, selon que l'on utilise une amine tertiaire (mécanisme neutre) ou des sels d'argent (mécanisme cationique) pour le piègeage des ions I^- .

L'exemple décrit dans le Schéma 295 illustre cette découverte déterminante dans le domaine de la réaction de Heck intramoléculaire.

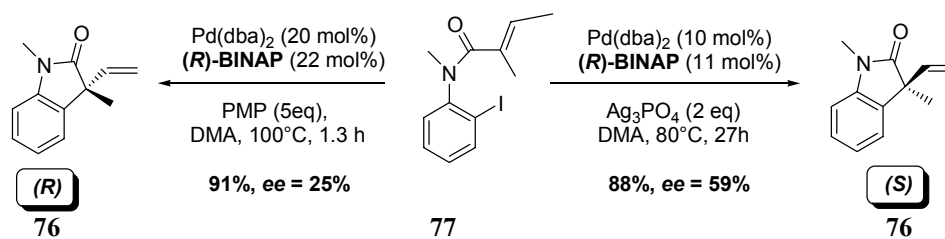


Schéma 295

L'iodoanilide **77** est converti avec un rendement de 91% en composé (*R*)-**76** en présence de $Pd(dba)_2$, de (*R*)-BINAP et de 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (PMP) dans le diméthylacétamide à 100°C. Un excès énantiomérique faible de 25% est obtenu. Dans les mêmes conditions, en remplaçant la base PMP par 2 équivalents de sels d'argent (Ag_3PO_4), l'autre énantiomère du produit **76** est obtenu avec un excès énantiomérique de 59% (Schéma 295).

De très nombreux substrats ont été évalués dans cette réaction par l'équipe d'Overman, mais seul le ligand BINAP a été testé. Depuis ces travaux, parmi les rares exemples de variations de ligands qui ont été réalisées, un analogue 7,7'-disubstitué du BINAP a permis d'obtenir un meilleur excès énantiomérique ($ee = 89\%$) que le BINAP ($ee = 80\%$) dans la cyclisation de l'iodoanilide **78** en présence de sels d'argent (Schéma 296).⁵³

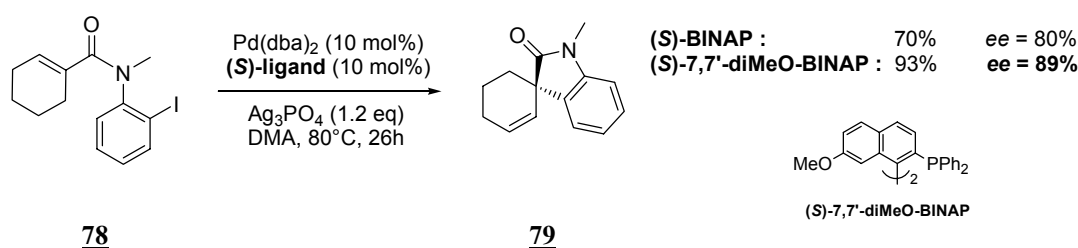


Schéma 296

1. Synthèse des réactifs

Afin de tester les ligands du laboratoire en réaction de Heck asymétrique intramoléculaire, nous avons synthétisé les deux substrats **77** et **78** représentés sur le Schéma 297.

⁴⁵¹ Ashimori, A.; Bachand, B.; Overman, L.E.; Poon, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6477.

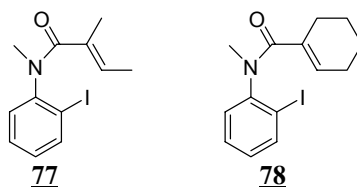


Schéma 297

Ces deux iodoanilides α,β -insaturées ont été obtenus selon la méthode décrite par Overman⁴⁵¹ et représentée sur le Schéma 298 dans le cas du composé acyclique 77.

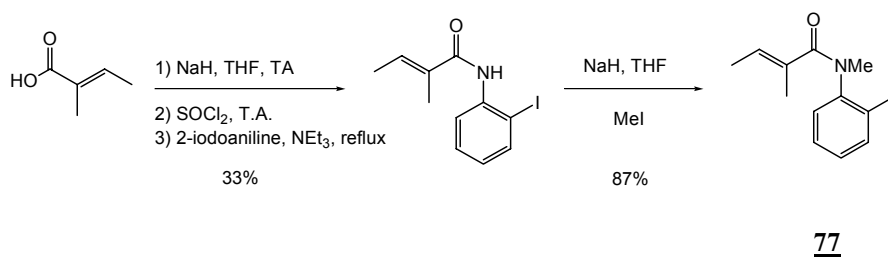


Schéma 298

Le composé 77 est obtenu en deux étapes à partir de l'acide tiglique. Le chlorure d'acyle de cet acide commercial est tout d'abord formé *in situ* en présence d'hydruure de sodium et de chlorure de thionyle dans le tétrahydrofurane. L'iodoanilide intermédiaire est ensuite obtenue par réaction de ce chlorure d'acyle sur la 2-iodoaniline en présence de triéthylamine (rendement 33%). Ce composé est alors méthylé en présence de NaH et d'iodure de méthyle au reflux du tétrahydrofurane pour donner le composé 77 avec un rendement de 87%.

Un mode opératoire identique a été utilisé pour synthétiser le composé 78 à partir de l'acide cyclohex-1-ène-carboxylique avec un rendement global de 42% sur deux étapes (Schéma 299).

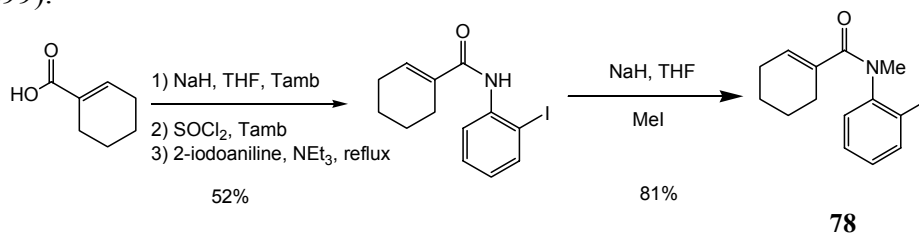
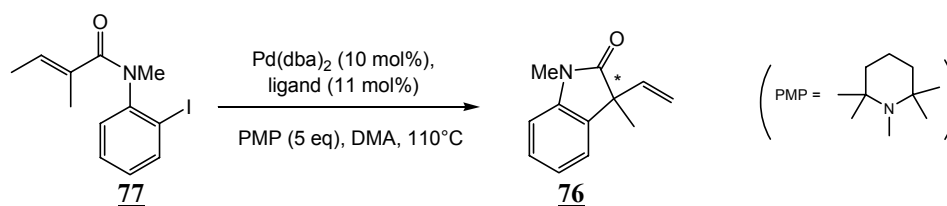


Schéma 299

2. Tests catalytiques

Nous avons commencé l'évaluation des ligands du laboratoire SYNPHOS, DFLUORPHOS et *m*-Xyl-SYNPHOS en réaction de Heck intramoléculaire par l'étude de la cyclisation de l'iodoanilide acyclique 77. Cette réaction a tout d'abord été conduite dans des conditions de mécanisme neutre, c'est-à-dire sans sels d'argent, et en présence de la base PMP (1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine, 5eq), de 10 mol% de Pd(OAc)₂ et de 11 mol% de diphosphine chirale dans le DMA (diméthylacétamide) à 110°C. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 49.



entrée	ligand	conv.	temps de réaction	rendement	76	
					ee	config.
1 (ref 451)	(R)-BINAP	/	1.3h	91%	25%	(R)
2	(R)-BINAP	100%	4h	94%	23%	(R)
3	(S)-SYNPHOS	100%	3h	99%	28%	(S)
4	(S)-DIFLUORPHOS	99%	3h	86%	21%	(S)
5	(S)- <i>m</i> -Xyl-SYNPHOS	95%	28h	87%	3%	(R)

Tableau 49

Quelque soit le ligand utilisé, des conversions totales ont été obtenues en 3-4h avec les ligands BINAP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS. Le ligand (S)-*m*-Xyl-SYNPHOS a donné lieu à une réaction plus lente (100% de conversion en 28h). Le résultat obtenu avec le (R)-BINAP (rendement 93%, *ee* = 23%, entrée 2) est conforme à celui obtenu par l'équipe d'Overman (rendement 91%, *ee* = 25%, entrée 1). L'utilisation des ligands (S)-SYNPHOS et (S)-DIFLUORPHOS dans ces conditions n'a pas permis d'améliorer ces faibles excès énantiomériques (*ee* = 28% et 21% respectivement – entrées 3 et 4).

Cette mauvaise reconnaissance énantiofaciale peut s'expliquer par des considérations mécanistiques.⁴⁵² En version intramoléculaire énantiosélective, deux voies de coordination-insertion de l'oléfine sur le complexe chiral de palladium sont admises,⁴⁵³ comme le montre le Schéma 300.

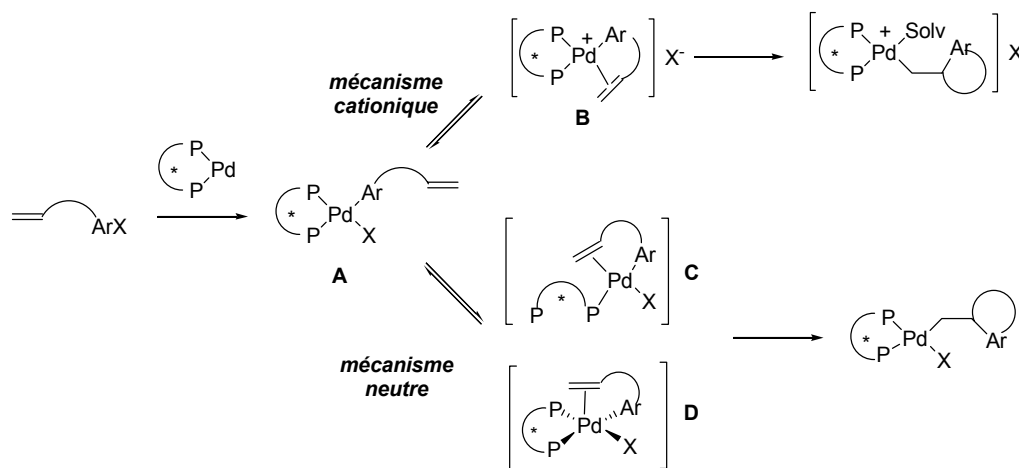


Schéma 300

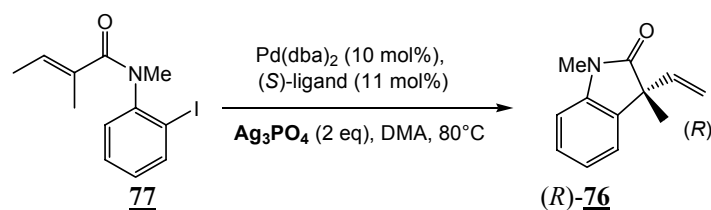
⁴⁵² Revues : a) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009. b) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 254. c) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314.

⁴⁵³ Larhed, M.; Hallberg, A.; "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis", Vol I, Ed. E. Negishi, 2002, pp 1133-1178.

Le premier mécanisme dit « neutre » débute par une dissociation d'un des bras de la diphosphine puis une complexation de l'oléfine pour conduire à l'espèce neutre intermédiaire **C**. Ce mécanisme ne semble pas favorable à l'obtention de bonnes énantiosélectivités et pourrait expliquer les mauvais résultats obtenus avec la base PMP (Tableau 49). Cependant, la formation d'une espèce palladiée pentavalente **D** n'est pas exclue et pourrait expliquer l'obtention de bonnes sélectivités sur certains substrats étudiés par l'équipe d'Overman dans ces conditions.^{419, 454}

L'autre mécanisme, dit « cationique », est favorisé par l'utilisation de sels d'argent. Il fait intervenir une dissociation du ligand X (X = I) de l'espèce **A**, et une complexation de l'oléfine pour conduire au complexe chargé positivement **B**.⁴⁵⁵ Dans ce cas, la diphosphine demeure chélatée tout au long du processus et permet de maximiser l'induction asymétrique.

Afin d'augmenter les faibles excès énantiomériques obtenus précédemment, ces conditions de mécanisme cationique ont été testées pour la cyclisation du substrat **77** avec les ligands MeO-BIPHEP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 50.



entrée	ligand	conv.	temps de réaction	rendement	76	
					ee (%)	config.
1 (ref 451)	(R)-BINAP	/	27 h	88 %	59 %	(S)
2	(S)-BINAP	100 %	6 h	99 %	51 %	(R)
3	(S)-MeO-BIPHEP	94 %	21 h	80 %	35 %	(R)
4	(S)-SYNPHOS	100 %	21 h	90 %	36 %	(R)
5	(S)-DIFLUORPHOS	100 %	3 h	93 %	18 %	(R)

Tableau 50

La principale différence observée se situe au niveau des temps de réaction. En effet, le ligand DIFLUORPHOS a donné dans ces conditions (Ag_3PO_4 à 80°C) une réaction beaucoup plus rapide (conv = 100% en 3h - entrée 5) que les trois autres ligands testés. Cette réactivité se visualise d'ailleurs à l'œil nu par un changement de couleur rapide du mélange réactionnel (orange -> vert -> marron). Avec le ligand BINAP, la conversion est totale en 6h (entrée 2) et pour les ligands MeO-BIPHEP et SYNPHOS, il faut attendre 21h de réaction pour obtenir une conversion complète (entrées 3 et 4).

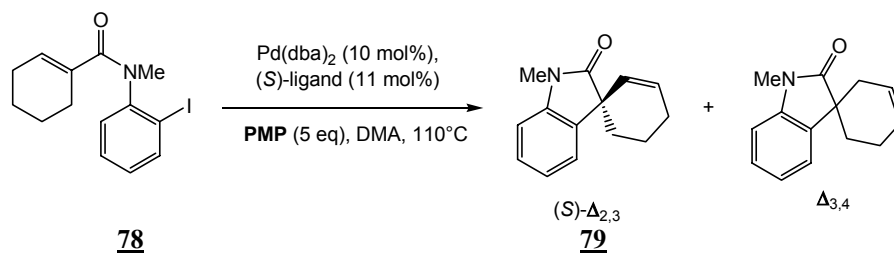
D'après ces résultats préliminaires, il semble que, plus le ligand est pauvre en électrons, plus la réaction est rapide. En revanche, les sélectivités obtenues ne suivent pas la

⁴⁵⁴ Overman, L.E.; Poon, D.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 518.

⁴⁵⁵ a) Cabri, W.; Candiani, I.; DeBernardis, S.; Francalanci, F.; Penco, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5796. b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417.

même tendance : le BINAP donne le meilleur résultat avec un excès énantiomérique de 51% (entrée 2) conforme à la littérature ($ee = 59\%$, entrée 1). Le MeO-BIPHEP et le SYNPHOS donnent des sélectivités plus faibles ($ee = 35\text{--}36\%$, entrées 3 et 4) et le DIFLUORPHOS a fourni un excès énantiomérique décevant de 18% (entrée 5).

Le substrat cyclique **78** a ensuite été testé avec les ligands (*S*)-SYNPHOS et (*S*)-DIFLUORPHOS, tout d'abord dans des conditions de mécanisme neutre, en présence d'une base aminée (PMP). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 51.



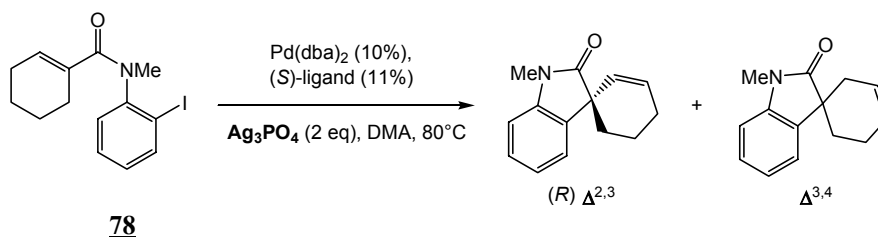
entrée	ligand	conv.	temps	rapport $\Delta_{2,3} : \Delta_{3,4}$	rendement ($\Delta_{2,3} + \Delta_{3,4}$)	ee ($\Delta_{2,3}$)	ee ($\Delta_{3,4}$)
1	(<i>R</i>)-BINAP (ref 451)	-	1.5h	51 : 49	89%	89-95% (<i>R</i>)	31% (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)-SYNPHOS	100%	3h	38 : 62	80%	90% (<i>S</i>)	20% (<i>S</i>)
3	(<i>S</i>)-DIFLUORPHOS	100%	3h	76 : 24	100%	81% (<i>S</i>)	47% (<i>R</i>)

Tableau 51

Un des principaux problèmes rencontrés avec ce substrat cyclique est l'obtention de deux régioisomères $\Delta_{2,3}$ et $\Delta_{3,4}$. Le résultat obtenu avec le BINAP par l'équipe d'Overman est rappelé dans l'entrée 1. Avec ce ligand, la régiosélectivité de la cyclisation est médiocre puisque les deux régioisomères sont obtenus dans un rapport 51 : 49. Ces deux produits ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne de silice. L'équipe d'Overman précise que le régioisomère $\Delta_{2,3}$ peut être isolé après plusieurs chromatographies successives.⁴⁵¹ Dans ces conditions, les énantiosélectivités décrites avec le BINAP sont bonnes ($ee = 89\text{--}95\%$ - entrée 1).

Nous avons testé le (*S*)-SYNPHOS et le (*S*)-DIFLUORPHOS dans cette réaction (entrées 2 et 3). La conversion du substrat **78** est totale en 3h dans les deux cas. La régiosélectivité de la réaction est complètement différente avec ces deux ligands : l'isomère $\Delta_{3,4}$ est obtenu majoritairement avec le ligand (*S*)-SYNPHOS (rapport $\Delta_{2,3} : \Delta_{3,4} = 38 : 62$). Ce composé est obtenu par isomérisation du produit primaire $\Delta_{2,3}$ de la réaction. L'excès énantiomérique du produit minoritaire (*S*)- $\Delta_{2,3}$ est très bon ($ee = 90\%$) et comparable aux résultats du BINAP. En revanche, le ligand (*S*)-DIFLUORPHOS permet d'obtenir, dans les mêmes conditions, une régiosélectivité complètement opposée : l'isomère (*S*)- $\Delta_{2,3}$ est obtenu majoritairement avec un rapport de 76:24, meilleur que celui décrit avec le BINAP. L'excès énantiomérique obtenu pour le spirocycle (*S*)- $\Delta_{2,3}$ est bon ($ee = 81\%$).

Enfin, comme précédemment, nous avons voulu tester pour ce substrat **78** l'influence de l'ajout de sels d'argent à la place de la base PMP. Dans le cas du substrat acyclique **77**, ces conditions de mécanisme cationique avaient permis d'augmenter légèrement les excès énantiomériques. Les résultats que nous avons obtenus avec les diphosphines BINAP, SYNPHOS et DIFLUORPHOS sont rassemblés dans le Tableau 52.



entrée	ligand	conv.	temps	rapport $\Delta^{2,3} : \Delta^{3,4}$	rendement ($\Delta^{2,3} + \Delta^{3,4}$)	ee ($\Delta^{2,3}$)	ee ($\Delta^{3,4}$)
1	(S)-BINAP	100%	2.5 h	88 : 12	91 %	73 % (R)	8 %
2	(S)-SYNPHOS	100%	24 h	87 : 13	91 %	57 % (R)	0 %
3	(S)-DIFLUORPHOS	100%	2.5 h	81 : 19	76 %	42% (R)	0 %

Tableau 52

Pour les trois ligands testés, l'isomère (R)- $\Delta_{2,3}$ du produit cyclisé est obtenu majoritairement avec de bonnes régiosélectivités allant de 81 :19 pour le (S)-DIFLUORPHOS (entrée 3) à 88 :12 pour le (S)-BINAP (entrée 1). Les excès énantiomériques obtenus avec les ligands (S)-SYNPHOS ($ee = 57\%$) et (S)-DIFLUORPHOS ($ee = 42\%$) restent inférieurs à celui obtenu avec le BINAP ($ee = 73\%$).

3. Conclusion

Les énantiosélectivités observées lors de la cyclisation de l'iodoanilide α,β -insaturé **77** sont faibles ($ee = 18$ -51%) quelque soit le ligand et les conditions de réaction (avec ou sans sels d'argent).

En revanche, la cyclisation stéréosélective du dérivé cyclique **78** a été réalisée beaucoup plus efficacement. Le régioisomère $\Delta_{2,3}$ a pu être obtenu avec des excès énantiomériques de 81-90% en utilisant les ligands SYNPHOS ou DIFLUORPHOS. Un des inconvénients majeurs de ce substrat cyclique est l'obtention d'un mélange inséparable de deux régioisomères $\Delta_{2,3}$ et $\Delta_{3,4}$, dans des proportions qui varient selon le ligand utilisé (Schéma 301). L'utilisation d'un système catalytique avec sels d'argent permet d'augmenter la régiosélectivité de cette réaction et donc son rendement théorique en composé $\Delta_{2,3}$.

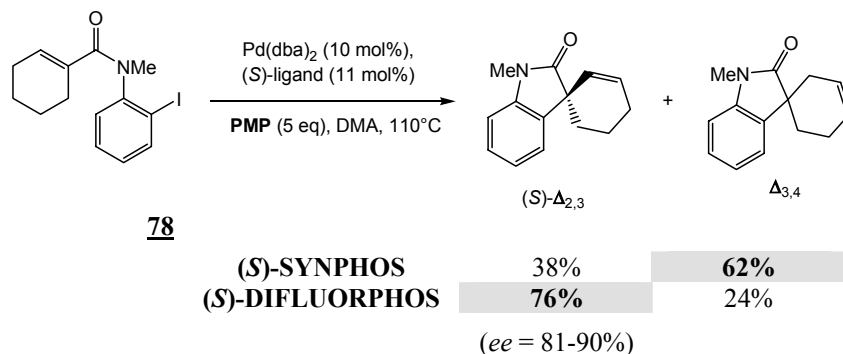


Schéma 301

IV. Perspectives

Cette partie de notre travail nous a permis d'étudier les performances des diphosphines SYNPHOS et DIFLUORPHOS dans trois réactions de formation énantiosélective de liaisons carbone-carbone catalysées par des complexes de rhodium ou de palladium.

Ces différents résultats sont encourageants, mais nous sommes loin d'avoir exploité toutes les possibilités qu'offrent les diphosphines SYNPHOS et DIFLUORPHOS en catalyse asymétrique. Ces deux ligands étant commerciaux depuis septembre 2003 (Strem Chemicals), différents groupes les ont utilisés dans d'autres réactions catalysées par des complexes chiraux du ruthénium, du palladium, du rhodium et d'argent.

En formation de liaisons C-H, l'équipe de Maligres et Krska a testé le SYNPHOS dans une réaction d'hydrogénation asymétrique d'acides α -aryloxy- α,β -insaturés catalysée par le ruthénium.⁴⁵⁶ Plus récemment, l'équipe de Zhou a utilisé des complexes Pd/SYNPHOS pour réaliser l'hydrogénation asymétrique de cétones⁴⁵⁷ (Schéma 302).

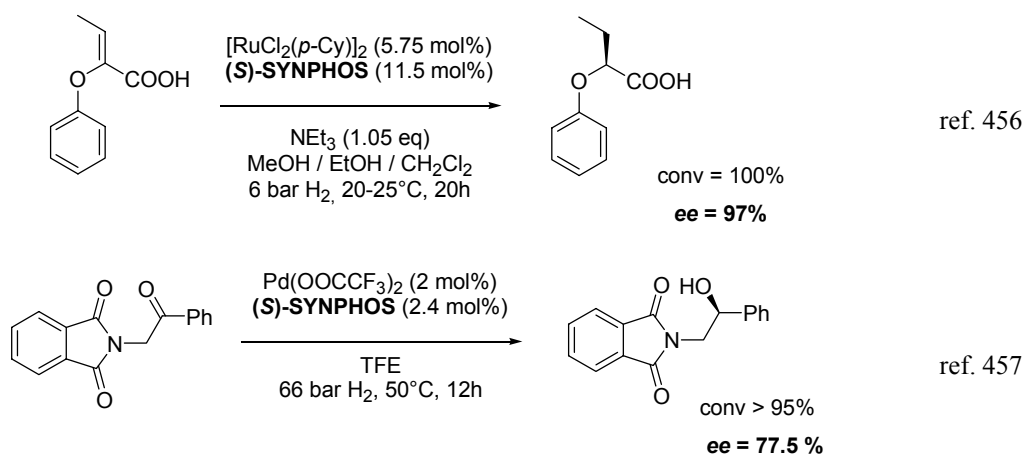


Schéma 302

En formation énantiosélective de liaisons C-C, Sibi⁴⁵⁸ a testé l'efficacité de plusieurs diphosphines chirales par atropoisomérisation, dont le SYNPHOS et le DIFLUORPHOS, dans une réaction tandem addition conjuguée/protonation énantiosélective⁴⁵⁹ d'acides boroniques sur des dérivés α -méthylamino-acrylates catalysée par le rhodium. Enfin, très récemment, Yamamoto a décrit une réaction d'allylation de cétones catalysée par des complexes d'argent.⁴⁶⁰ Le ligand DIFLUORPHOS se démarque très nettement des autres diphosphines testées et fournit les alcools allyliques correspondants avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 303).

⁴⁵⁶ Maligres, P.E.; Krska, S.W.; Humphrey, G.R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3147-3150.

⁴⁵⁷ Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3235.

⁴⁵⁸ Sibi, M.P.; Tatamidani, H.; Patil, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2571.

⁴⁵⁹ Navarre, L.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 719.

⁴⁶⁰ Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, sous presse.

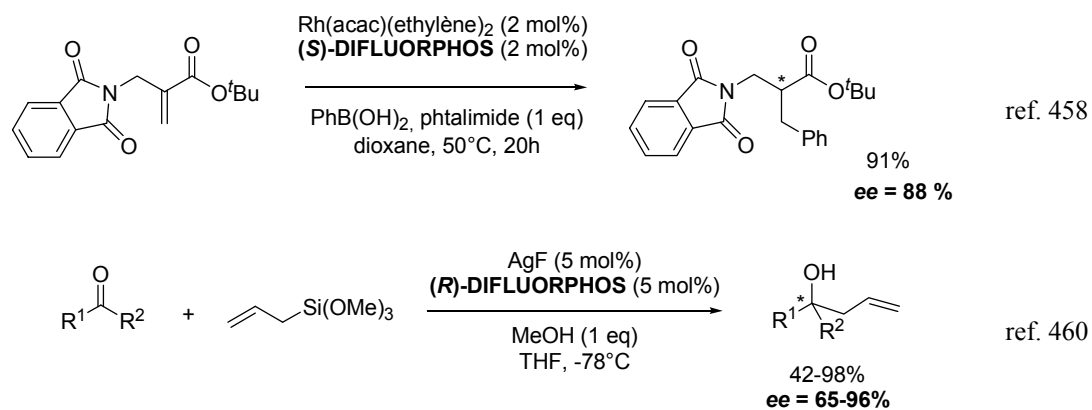


Schéma 303

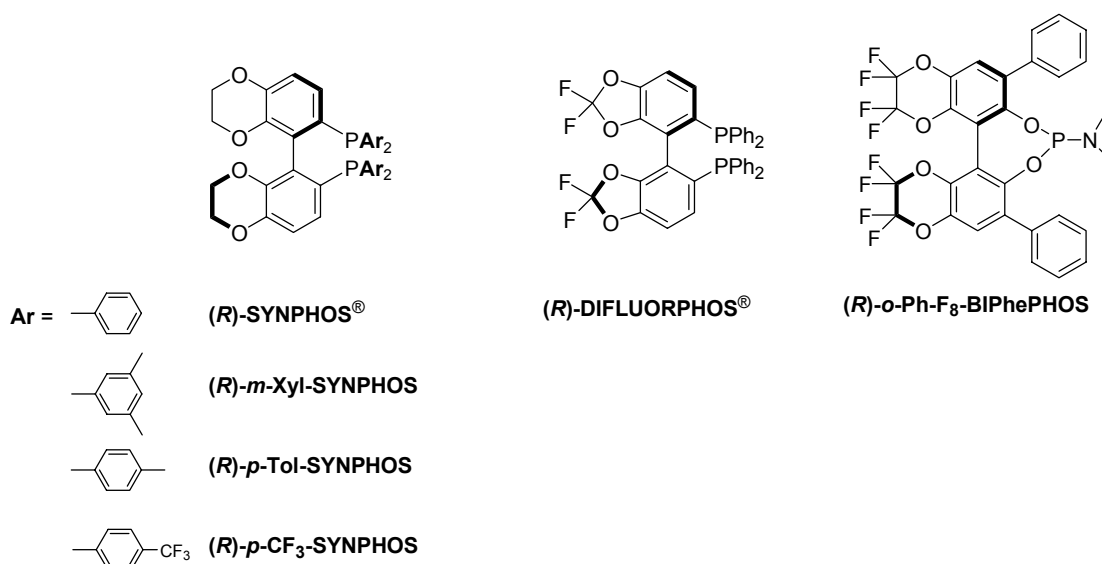
Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une étude approfondie des diphosphines chirales par atropoisomérisation SYNPHOS et DIFLUORPHOS.

✓ Synthèse d'analogues

La synthèse de nouveaux ligands phosphorés bidentes et monodentes comportant un squelette biphenyle tétra-oxygéné a été réalisée. Plusieurs analogues du ligand SYNPHOS, comportant des groupements aryle variés sur l'atome de phosphore, ont été obtenus selon une voie de synthèse comportant une seule étape de couplage aryle-aryle et de dédoublement pour l'ensemble des analogues synthétisés (*m*-Xyl-SYNPHOS, *p*-Tol-SYNPHOS et *p*-CF₃-SYNPHOS). Un nouveau ligand phosphoramidite, le *o*-Ph-F₈-BIPhePHOS, a également été obtenu. Ce composé possède un squelette bi(tétrafluorobenzodioxane) original, qui n'avait encore jamais été utilisé pour la synthèse de ligands phosphorés chiraux par atropoisomérisation.



✓ Evaluation stéréo-électronique

Les propriétés stériques et électroniques d'une grande variété de diphosphines chirales par atropoisomérisation ont été quantifiées.

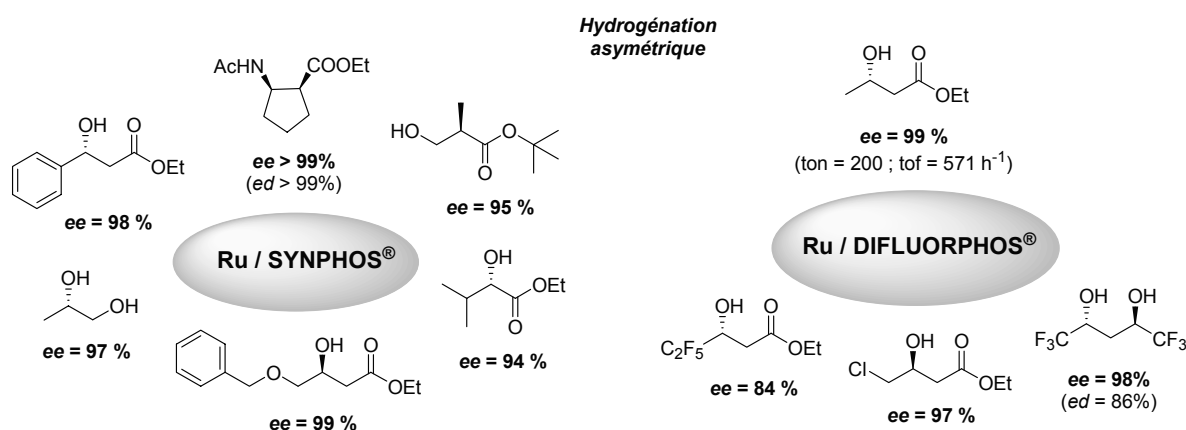
A l'aide de calculs de Modélisation Moléculaire, le profil stérique de ces ligands a pu être établi par mesure de l'angle dièdre θ du squelette biaryle. Parmi les diphosphines à motif biphenyle, les ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS possèdent les angles dièdres les plus faibles, ce qui leur permet d'être particulièrement sélectifs en hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium(II).

A l'aide d'études RMN, de mesures spectroscopiques (IR) et de voltamétrie cyclique, le profil électronique d'une trentaine de diphosphines chirales par atropoisomérisation a été établi. Les ligands SYNPHOS et DIFLUORPHOS possèdent des propriétés électroniques opposées. Le SYNPHOS, riche en électrons, est un excellent ligand pour l'hydrogénation asymétrique d' α - ou β -cétoesters substitués par des groupements alkyle ou aryle. Le DIFLUORPHOS, plus pauvre en électrons, a permis d'obtenir d'excellentes cinétiques en hydrogénation

asymétrique. Il s'est également révélé très sélectif pour la réduction énantiosélective de cétones halogénées β -fonctionnalisées.

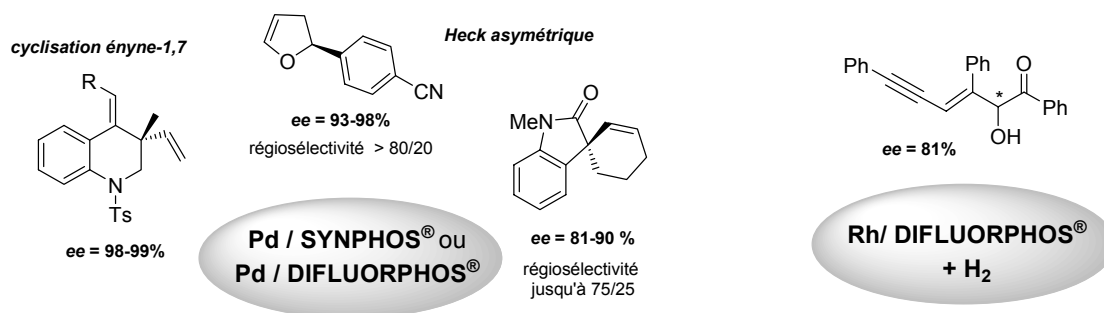
✓ Applications en hydrogénation asymétrique

La synthèse de divers composés chiraux d'intérêt synthétique et industriel a été effectuée par hydrogénation asymétrique en utilisant exclusivement des catalyseurs du type Ru-SYNPHOS ou Ru-DIFLUORPHOS. Le choix du complexe de ruthénium et l'optimisation des conditions de réaction (solvant, température, pression) ont été des étapes clés de ce travail de valorisation des diphosphines SYNPHOS, DIFLUORPHOS et de leurs analogues.



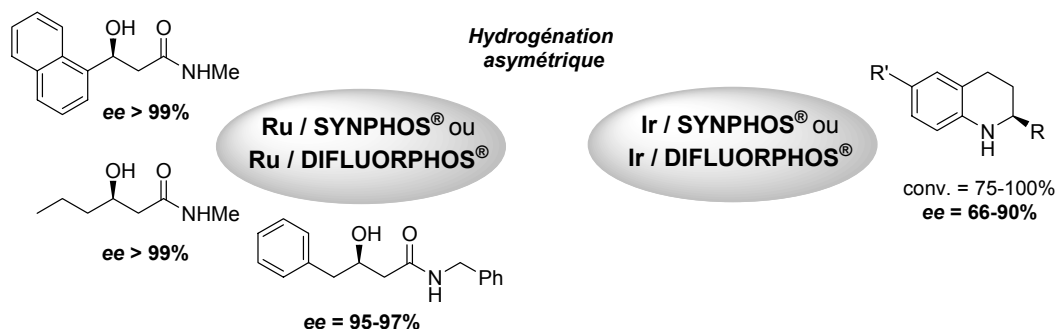
✓ Applications en formation énantiosélective de liaisons C-C

L'activité et la sélectivité des complexes Pd/SYNPHOS et Pd/DIFLUORPHOS ont été testées en réaction de cyclisation d'énynes-1,7 et en couplage de Heck inter- et intramoléculaire. D'excellents excès énantiomériques ont été obtenus, en particulier avec le ligand SYNPHOS pour la formation de tétrahydroquinolines par cyclisation d'énynes-1,7 (*ee* jusqu'à 99%) et avec le ligand DIFLUORPHOS pour le couplage régio- et énantiosélectif entre un triflate d'aryle et le 2,2-dihydrofurane. Les complexes Rh/DIFLUORPHOS se sont également révélés sélectifs dans une réaction de couplage réducteur entre une diyne-1,3 et un dérivé glyoxalique.



✓ **Perspectives**

Les perspectives immédiates de ce travail sont actuellement en cours au laboratoire. En hydrogénation asymétrique, la valorisation des catalyseurs Ru-SYNPHOS et Ru-DIFLUORPHOS a été poursuivie par une étude complète de leurs performances sur des substrats de type β -cétoamides.⁴⁶¹ D'excellents résultats ont été obtenus avec les catalyseurs *in situ* $\text{RuBr}_2(\text{P}^*\text{P})$ et *Ikariya-Mashima* $[\{\text{RuCl}(\text{P}^*\text{P})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]^+$. De plus, l'utilisation de catalyseurs Ir-SYNPHOS⁴⁶² a permis, tout récemment, la réduction énantiosélective de quinolines substituées avec d'excellents excès énantiomériques, comparables à ceux décrits dans la littérature avec d'autres diphosphines atropoisomères.⁴⁶³



Enfin, une collaboration avec le groupe de N. Jeong est en cours, afin de tester les diphosphines SYNPHOS et DIFLUORPHOS en réaction de Pauson-Khand asymétrique.⁴³⁶

⁴⁶¹ Touati, R.; Gmiza, T.; Jeulin, S.; Deport, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, 2478.

⁴⁶² Collaboration avec Pr. K. Mashima (Japon). *Résultats 2005 non publiés*, Coralie Deport, Marie Buchotte.

⁴⁶³ a) Wang, W.B.; Lu, S.M.; Yang, P.Y.; Han, X.W.; Zhou, Y.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536. b) Xu, L.; Lam, K.; Ji, J.; Wu, J.; Fan, Q.; Lo, W.; Chan, A.S.C. *Chem. Commun.* **2005**, 1390. c) Lu, S.M.; Han, X.W.; Zhou, Y.G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 909.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

• METHODES GENERALES

Purification des solvants et réactifs

Les éthers (tétrahydrofurane, diéthyléther) sont distillés sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon. Le dichlorométhane et le toluène sont distillés sur hydruure de calcium. L'acétone est distillé sur carbonate de potassium. Les réactifs sont purifiés selon les méthodes décrites dans la littérature.⁴⁶⁴

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.

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 UV (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.

KMnO₄ : 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 100 mL d'éthanol.

Les séparations sur colonne de silice par « flash »-chromatographie s'effectuent selon la méthode décrite par Still⁴⁶⁵ sur le gel de silice 0,040-0,063 mm Art. 11567 (Merck).

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 ¹H), et à 50 MHz, 75 MHz ou 100 MHz pour le carbone (RMN ¹³C). Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport au triméthylsilane (TMS) en référence externe. La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, sl = singulet large, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, m = multiplet.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du phosphore (RMN ³¹P) ont été enregistrés à 121 MHz ou 162 MHz sur des appareils Brüker Avance 300 ou Avance 400 respectivement. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport à une

⁴⁶⁴ Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. *Purification of laboratory chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, **1998**.

⁴⁶⁵ Still, W.C. ; Khan, M. ; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

solution de H_3PO_4 à 85% en référence externe et la multiplicité des signaux est indiquée comme pour la RMN ^1H .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du fluor (RMN ^{19}F) ont été enregistrés à 282 MHz ou 376 MHz sur des appareils Brüker Avance 300 ou Avance 400 respectivement. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport à une solution de trichlorofluorométhane en solution à 1% dans CDCl_3 en référence externe et la multiplicité des signaux est indiquée comme pour la RMN ^1H .

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse de l'ENSCP par introduction directe sur un spectromètre Nermag R10-10C en ionisation chimique (IC) ou impact électronique (IE). Les analyses par electrospray (ES) ont été réalisées sur un appareil API 300 PE Sciex. 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 pouvoirs rotatoires (α_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 points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1 (tubes capillaires).

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 chirales Daicel Chiralcel OA, OB, 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

Procédures I. : Hydrogénation asymétrique

Procédure I.1 : Préparation d'une solution d'acide bromhydrique dans le méthanol

20 gouttes d'une solution commerciale d'acide bromhydrique (48% dans l'eau) sont ajoutées à 20 mL de méthanol. La solution est dégazée par trois séquences successives vide/argon. 0.5 mL de la solution sont prélevés et dosés par une solution de soude (0.1 N) en présence de phénolphtaléine. La concentration obtenue varie entre 0.16 et 0.18 N. La solution est conservée sous atmosphère d'argon à 4°C pendant environ 5 jours.

Procédure I.2 : Synthèse générale des catalyseurs *in situ* Ru(P*P)Br₂

Dans un réacteur tubulaire, 3.2 mg (0.01 mmol) du complexe ((1,5)-cyclooctadiène)Ru(η^3 -2-méthylallyl)₂ et 1.1 équivalent (0.011 mmol) de diphosphine chirale (P*P) sont introduits. Après avoir purgé le réacteur par trois séquences successives vide/argon, 1 mL d'acétone distillé et dégazé sont introduits. 2.2 équivalents de la solution dégazée d'acide bromhydrique (préparée selon la procédure générale I.1) sont ajoutés goutte à goutte sous atmosphère d'argon. Un précipité orange se forme. 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.

Procédure I.3 : Préparation d'une solution d'acide tétrafluoroborique dans le dichlorométhane

400 μ L du complexe HBF₄.Me₂O sont introduits à 0°C dans un ballon de 50 mL dont l'atmosphère a été préalablement purgée avec de l'argon. 20 mL de dichlorométhane anhydre dégazé sont alors ajoutés. La solution est dégazée rapidement par une purge vide/argon à 0°C.

Un échantillon de 250 μ L de cette solution est alors prélevé et introduit à 0°C dans un réacteur tubulaire contenant environ 10 mg de triphénylméthanol (indicateur coloré) dans 1 mL de dichlorométhane. La solution devient jaune. Cette solution est alors dosée à 0°C par une solution de triphénylphosphine à 0.25 N (327.5 mg de triphénylphosphine dans 5 mL de dichlorométhane) jusqu'à disparition de la coloration jaune, matérialisant l'équivalence. La concentration de la solution obtenue varie entre 0.13 et 0.2 N. La solution est conservée sous atmosphère d'argon à 4°C pendant environ 5 jours.

Procédure I.4 : Synthèse générale des catalyseurs *in situ* [Ru (H)(P*P)(cot)]⁺BF₄⁻

3.2 mg (0.01 mmol) du complexe ((1,5)-cyclooctadiène)Ru(η^3 -2-méthylallyl)₂ et 0.011 mmol de diphosphine (P*P) sont introduits dans un réacteur tubulaire et placés sous atmosphère d'argon. 1 mL de dichlorométhane anhydre dégazé est alors ajouté. La solution est dégazée par trois cycles vide/argon. A 0°C, 154 μ L de la solution de HBF₄.Me₂O dans le dichlorométhane (0.02 mmol, solution à 0.13 N préparée selon la procédure I.3) sont alors ajoutés goutte à goutte à 0°C. La solution se colore en jaune. L'agitation est maintenue à température ambiante sous atmosphère d'argon pendant 30 minutes puis concentrée sous vide.

Le solide orange-marron obtenu est utilisé directement en hydrogénation sans autre purification.

Procédure I.5 : Synthèse générale des catalyseurs $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(p\text{-Cy})\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$

122 mg (0.2 mmol) du complexe $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ et 0.4 mmol (2eq) de diphosphine (P^*P) sont introduits dans un réacteur tubulaire de 50 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant. L'atmosphère est remplacée par de l'argon par trois cycles vide/argon. 15 mL d'éthanol dégazé et 6 mL de dichlorométhane anhydre dégazé sont alors ajoutés. La solution orange est agitée au reflux (50°C) pendant 1.5h sous atmosphère d'argon. Après retour à température ambiante, la solution orange foncé est filtrée sur un lit de célite sous atmosphère d'argon. La célite est rincée avec 5 mL d'éthanol et 5 mL de dichlorométhane dégazés. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le solide orange obtenu est séché sous vide pendant plusieurs heures pour donner le complexe attendu qui peut être utilisé en hydrogénation asymétrique sans autre purification.

Procédure I.6 : Synthèse générale des catalyseurs $[(\text{RuCl}(\text{P}^*\text{P})_2(\mu\text{-Cl})_3) [\text{NH}_2\text{R}_2]$

25 mg (0.05mmol) du complexe $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$, 0.1 mmol (2 eq) de diphosphine (P^*P) et 0.1 mmol (2 eq) de $\text{NH}_2\text{R}_2.\text{HCl}$ ($\text{R} = \text{Me}$ ou Et) sont introduits dans un réacteur tubulaire équipé d'un réfrigérant. L'atmosphère est remplacée par de l'argon par trois purges successives vide/argon. 6mL de tétrahydrofurane anhydre dégazé sont alors ajoutés. Le mélange (orange vif) est chauffé au reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, les solvants sont évaporés à la pompe à palette. Le solide marron clair obtenu est utilisé directement en hydrogénation sans autre purification.

Procédure I.7 : Mode opératoire général d'hydrogénation sous pression

Le substrat à hydrogéner est introduit dans un réacteur tubulaire 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 $\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})\text{Br}_2$, $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(\text{COT})\text{H}]^+\text{BF}_4^-$, $[\text{Ru}(\text{P}^*\text{P})(p\text{-Cy})\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ ou $[(\text{RuCl}(\text{P}^*\text{P})_2(\mu\text{-Cl})_3) [\text{NH}_2\text{R}_2]$ (1% mol. $[\text{Ru}]$), préalablement préparé selon la procédure générale I.2, I.4, I.5 ou I.6 respectivement. 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, l'hydrogène est évacué et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Les bruts réactionnels sont analysés par RMN ^1H pour déterminer le taux de conversion, puis filtrés sur silice et analysés par HPLC ou CPG chirale pour mesurer les excès énantiomériques.

Procédure I.8 : Synthèse générale d'alcools et diols racémiques par réduction des cétones correspondantes

Dans un ballon, sont introduits 1 mmol de substrat à réduire et 2 mL de méthanol. La solution est refroidie à 0°C, puis 0,5 mmol 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 (~ 30 min, contrôlé par CCM). Le brut réactionnel est ensuite neutralisé par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, puis extrait plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'aide d'une solution aqueuse

saturée de chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel est analysé par RMN ^1H , purifié par chromatographie sur gel de silice, puis utilisé pour déterminer les conditions de dosage des excès énantiomériques par CPG ou HPLC chirale.

Procédure II : Réduction des oxydes de phosphine par HSiCl_3

Exemple représentatif de synthèse du (S)- m-Xyl-SYNPHOS :

A une suspension de 1.2 g (1.53 mmol) de (-)-(S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(3,5-diméthylphényl)phosphine oxyde] dans 10 mL de xylène distillé, on ajoute 4.4 mL (18.4 mmol, 12 eq) de tributylamine and 1.55 mL de trichlorosilane (15.3 mmol, 10 eq) sous atmosphère d'argon. La suspension est agitée à 140°C pendant une nuit et devient jaune pâle limpide. Après retour à température ambiante, 10 mL d'une solution aqueuse de soude 4N dégazée sont ajoutés au goutte à goutte et le mélange biphasique est agité sous argon pendant 30 min. 40 mL de dichlorométhane anhydre dégazé sont alors ajoutés. La phase aqueuse est éliminée à l'aide d'une canule et la phase organique est lavée sous argon avec successivement 10 mL d'acide chlorhydrique 1N dégazé, 10 mL d'eau distillée dégazée et 10 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium dégazée. Le dichlorométhane est alors distillé sous pression réduite jusqu'à apparition d'une suspension blanche. 20 mL de méthanol dégazé sont alors ajoutés. Le précipité blanc obtenu est filtré sous argon et séché sous vide pendant 3h pour donner 548 mg d'un solide blanc (48 %).

La pureté énantiomérique du produit obtenu est mesurée par HPLC chirale à partir d'un échantillon réoxydé en oxyde de phosphine selon le protocole suivant : 50 mg de (S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(3,5-diméthylphényl)phosphine] sont mis en suspension dans 4 mL de méthanol dégazé. 1 mL d'eau oxygénée (30% dans l'eau) sont ajoutés goutte à goutte à 0°C. Après une heure d'agitation à température ambiante, la solution devient progressivement limpide. 1 mL d'une solution aqueuse saturée de Na_2SO_3 sont alors ajoutés. L'agitation est maintenue 30 min à température ambiante, puis 1 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N est alors ajouté afin de solubiliser le précipité formé précédemment. Le méthanol est distillé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour donner un solide blanc (52 mg, quantitatif), qui peut être utilisé directement pour le dosage de l'excès énantiomérique par HPLC ($ee > 99\%$).

Procédure III : Synthèse des disélénuures de diphosphines

0.03 mmol de diphosphine (P^*P) et 50 mg (excès) de poudre de selenium sont introduits dans un réacteur tubulaire muni d'un réfrigérant. L'atmosphère est remplacée par de l'argon par trois purges successives vide/argon. 2 mL de chloroforme dégazé sont alors ajoutés. Le mélange est dégazé et chauffé au reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, la suspension noire est filtrée sur célite. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif pour donner un solide blanc (quantitatif). Le solide obtenu est utilisé sans autre purification pour les analyses RMN ^1H et ^{31}P .

Procédure IV : Synthèse des complexes [RhCl(CO)(P*P)]

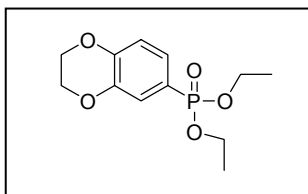
6 mg (0.015mmol) du complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ et 2 eq de diphosphine (P*P) sont introduits dans un réacteur tubulaire de 10 mL. L'atmosphère est remplacée par de l'argon par trois purges successives vide/argon. 2 mL de dichlorométhane anhydre dégazé sont alors ajoutés. La solution orange est dégazée et agitée à température ambiante sous atmosphère d'argon pendant 1h. Le mélange est concentré à la pompe à palette pour donner un solide orange vif. Les analyses RMN ^{31}P et IR sont réalisées sous atmosphère d'argon dans du chloroforme CDCl_3 dégazé.

Procédure V : Réactions de cyclisation d'ényne-1,7

Dans un réacteur tubulaire, 2 mL de diméthylsulfoxyde distillé et dégazé sont ajoutés à 10 μmol de $[(\text{MeCN})_4\text{Pd}]^+\text{BF}_4^-$ (10 mol%) et 20 μmol de diphosphine préalablement dégazés. La solution homogène est agitée 5 minutes à température ambiante. Après ajout de 10 gouttes d'acide formique et 100 μmol 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 chlorure de sodium et extraction avec 2*5 mL d'éther, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit de cyclisation attendu (excès énantiomériques déterminés par analyse HPLC).

• ANALOGUES DU LIGAND SYNPHOS

acide (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phosphonique, diéthyl ester **10**



$C_{12}H_{17}O_5P$

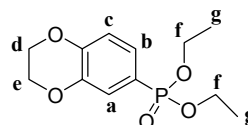
$M = 272$

huile incolore

20 g (92.8 mmol) de 6-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine **1** et 1.2 g (9.28 mmol, 0.1 eq) de dichlorure de nickel sont introduits dans un bicol muni d'une colonne de distillation. La suspension est chauffée à 160°C, puis 18.8 mL (111.4 mmol, 1.2 eq) de triéthylphosphite sont ajoutés au goutte à goutte pendant 1h. Le mélange est agité à 160°C pendant une heure supplémentaire. Le bromure d'éthyle formé est distillé en continu pendant la réaction. Après retour à température ambiante, 50 mL d'éther diéthylique et 50 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés et la suspension obtenue est filtrée sur célite. Les solvants sont distillés à l'évaporateur rotatif et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle) pour donner 25g d'une huile incolore (100%).

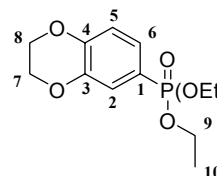
RMN 1H (400 MHz)

δ ($CDCl_3$) : 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, H_g), 4.01 (dq, $J = 7.0$ Hz, 9.9 Hz, 4H, H_f), 4.20-4.23 (m, 4H, $H_{d,e}$), 6.86 (dd, $J = 8.1$ Hz, 4.6 Hz, 1H, H_c), 7.23 (dd, $J = 8.1$ Hz, 12.9 Hz, 1H, H_b), 7.25 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H_a)



RMN ^{13}C (50 MHz)

δ ($CDCl_3$) : 16.1 (C_{10}), 61.8 (C_9), 64.0 (C_8), 64.4 (C_7), 117.5 (d, $J = 17.5$ Hz, C_5), 120.4 (d, $J = 192$ Hz, C_1), 120.9 (d, $J = 12.0$ Hz, C_2), 125.3 (d, $J = 10.0$ Hz, C_6), 143.4 (d, $J = 20.8$ Hz, C_3), 147.2 (C_4).



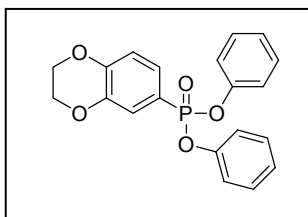
RMN ^{31}P (161 MHz)

δ ($CDCl_3$) : 20.2

Spectrométrie de masse

M/Z (IE/ 70eV) : 272 (M^+ , 80%) ; 136 ($[M-P(O)(OEt)_2]^+$, 100%).

acide (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phosphonique, diphenyl ester **9**



$C_{20}H_{17}O_5P$

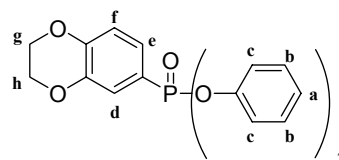
$M = 368$

solide rose

602 mg (25.6 mmol) de magnésium sont séchés à la pompe à palette pendant deux heures, agités sous argon pendant une nuit et mis en suspension dans 1 mL de THF anhydre préalablement dégazé. Quelques gouttes de 1,3-dibromopropane sont ajoutées, la solution se trouble. 5 g (23.3 mmol, 0.9 eq) de 6-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine **1** solubilisés dans 10 mL de THF anhydre sont ajoutés par ampoule de coulée. La solution devient marron. L'agitation est maintenue pendant deux heures à température ambiante, puis une heure à 60°C jusqu'à disparition du magnésium. Le mélange est canulé sur 4.84 mL (23.3 mmol, 0.9 eq) de chlorophosphonate de diphenyle dans 5 mL de THF anhydre à -5 °C et agité pendant une nuit. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif, agité pendant 10 min avec un mélange de 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1 N) et 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (10 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 7/3 puis 6/4) puis concentré et séché pour donner un solide rose (5g, 59%).

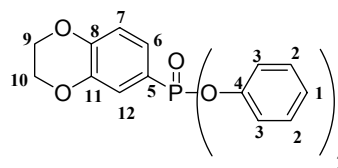
RMN ¹H (200 MHz)

δ (CDCl₃) : 4.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_g ou h), 4.29 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_g ou h), 6.96 (dd, *J* = 5.1 Hz, 8.1 Hz, 1H, H_f), 7.14-7.34 (m, 10H, H_{a+b+c}), 7.39-7.53 (m, 2H, H_{d+e}).



RMN ¹³C (50 MHz)

δ (CDCl₃) : 64.1, 64.5 (C₉ + C₁₀), 117.7 (d, *J* = 18.5 Hz, C₇), 118.8 (d, *J* = 198 Hz, C₅), 120.5 (C₃), 121.6 (d, *J* = 12.7 Hz, C₁₂), 124.9 (C₁), 125.9 (d, *J* = 10.6 Hz, C₆), 129.6 (C₂), 143.5 (d, *J* = 22 Hz, C₁₁), 147.9 (C₈), 150.4 (d, *J* = 7 Hz, C₄).



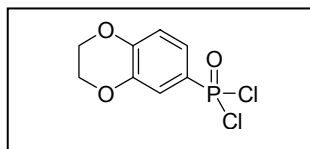
RMN ³¹P (162 MHz)

δ (CDCl₃) : 13.1

Spectrométrie de masse

M/Z (IE/ 70eV): 368 (M⁺), 275 ([M-OPh]⁺).

dichlorure (2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-yl)phosphonique 15

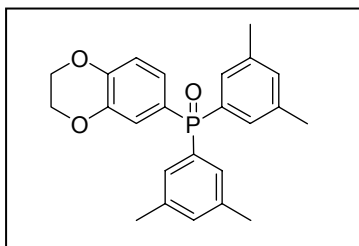


C₈H₇Cl₂O₃P

M = 253

solide jaune pâle

500 mg (1.84 mmol) d'acide (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phosphonique, diéthyl ester **10**, 4 mL (excès) de chlorure de thionyle et 0.4 mL (quantité catalytique) de diméthylformamide sont portés au reflux (80-90 °C) pendant 6 h. La solution vire au jaune. Après retour à température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu cristallise sous la forme d'une suspension blanche dans le THF. Le solide obtenu est filtré sous atmosphère d'argon et directement utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

6-[bis-(3,5-diméthyl-phenyl)-phosphinoyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine **14** $C_{24}H_{25}O_3P$ $M = 392$

huile incolore

Méthode A :

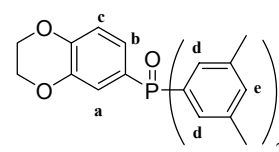
759 mg (4.1 mmol) de 3,5-diméthyl-bromobenzène sont solubilisés dans 15 mL de tétrahydrofurane anhydre et placés à -70°C sous atmosphère d'argon. 2 mL (4.1 mmol, 1 eq) de *n*-butyllithium (2.06 N dans l'hexane) sont alors ajoutés au goutte à goutte sur une période de 5 min. La solution se trouble et vire au jaune pâle. L'agitation est maintenue à -70°C pendant 1h. Cette solution est canulée à -70°C sous argon sur une solution de 500 mg (1.36 mmol, 0.33 eq) d'acide (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phosphonique, diphenyl ester **9** dans 5 mL de tétrahydrofurane. La température du mélange est ramenée à 0°C . 10 mL d'une solution de chlorure d'ammonium sont alors ajoutés. Un précipité blanc se forme. La phase organique est diluée dans l'éther, lavée deux fois à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu (huile marron clair) est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3, 5/5, 3/7, 0/10, puis acétate d'éthyle/méthanol, 9/1, 7/3) pour donner une huile transparente (270 mg, 51%).

Méthode B :

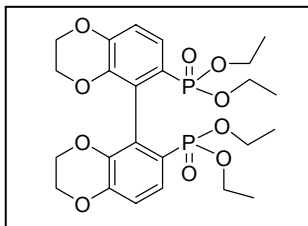
1.1 mL (8.07 mmol) de 3,5-diméthyl-bromobenzène sont solubilisés dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre et placés à -78°C sous atmosphère d'argon. 3.22 mL (8.07 mmol, 1 eq) de *n*-butyllithium (2.5 N dans l'hexane) sont alors ajoutés au goutte à goutte sur une période de 5 min. La solution se trouble et vire au jaune pâle. L'agitation est maintenue à -78°C pendant 1h. Cette solution est canulée à -78°C sur une suspension de 929 mg (3.67 mmol, 0.45 eq) de dichlorure (2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-yl)phosphonique **15** dans 5 mL de tétrahydrofurane distillé. Le mélange devient marron foncé. L'agitation est poursuivie pendant 1h à -78°C puis la température de la solution est ramenée à température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium est alors ajoutée. Un précipité blanc se forme. La phase organique est diluée dans l'éther, lavée deux fois à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu (huile marron clair) est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour donner 595 mg d'une huile incolore (48%).

RMN ^1H (200 MHz)

δ (CDCl_3) : 2.28 (s, 12H, CH_3), 4.18-4.26 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.87-6.93 (m, 1H, H_b), 7.05-7.15 (m, 4H, $\text{H}_{a,c,e}$), 7.25 (d, $J = 12.2$ Hz, 4H, H_d).

*RMN* ^{31}P (162 MHz)

δ (CDCl_3) : 30.5

acide [5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tétraéthyl ester **12** $C_{24}H_{32}O_{10}P_2$ $M = 542$

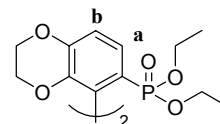
solide blanc

6.72 mL (44.4 mmol) de tétraméthyléthylènediamine et 5g (18.5 mmol) d'acide (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)phosphonique, diéthyl ester **10** sont solubilisés dans le tétrahydrofurane anhydre (50 mL). 20.2 mL de *s*-butyllithium (22.2 mmol, 1.1 M dans le cyclohexane) sont ajoutés au goutte à goutte à -60°C . La solution est agitée pendant 2h à -60°C , puis 3.91g (24 mmol) de trichlorure de fer (III) anhydre sont ajoutés en une portion à -60°C . Le mélange marron foncé est agité pendant une nuit à température ambiante. La solution est concentrée à l'évaporateur rotatif, puis le résidu est repris dans le dichlorométhane (500 mL) et traité par 50 mL d'une solution aqueuse de soude (1N). Le mélange biphasique est agité pendant 30 min. La suspension marron-rouge obtenue est filtrée sur célite, puis lavée au dichlorométhane (100 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau, puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le solide obtenu est cristallisé (Et_2O /hexane, 1/1) pour donner un solide blanc (1.6 g, 32%).

Point de fusion : 132°C .

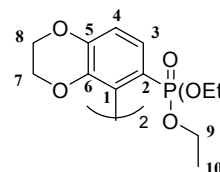
RMN ^1H (300 MHz)

δ (CDCl_3) : 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 3.69-3.99 (m, 8H, CH_2CH_3), 4.12-4.23 (m, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$), 4.23-4.27 (m, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$), 6.92 (dd, $J = 4.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 2H, $\text{H}_{b,b'}$), 7.44 (dd, $J = 13.8$ Hz, 8.3 Hz, 2H, $\text{H}_{a,a'}$).



RMN ^{13}C (75 MHz)

δ (CDCl_3) : 16.2 (C_{10}), 16.3 ($\text{C}_{10'}$), 61.3 (C_9), 61.5 ($\text{C}_{9'}$), 63.9 ($\text{C}_{8,8'}$), 64.4 ($\text{C}_{7,7'}$), 116.3 (d, $J = 17.4$ Hz, $\text{C}_{4,4'}$), 121.2 ($J = 195$ Hz, $\text{C}_{2,2'}$), 126.0 (d, $J = 9.1$ Hz, $\text{C}_{3,3'}$), 128.8 (d, $J = 7.7$ Hz, $\text{C}_{1,1'}$), 141.9 (d, $J = 20.6$ Hz, $\text{C}_{6,6'}$), 146.6 ($\text{C}_{5,5'}$).



RMN ^{31}P (121 MHz)

δ (CDCl_3) : 18.0

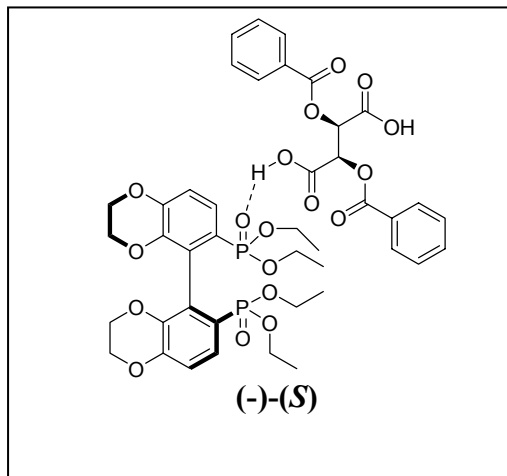
Spectrométrie de masse

M/Z (IE/ 70eV) : 542 (M^+ , 100%) ; 405 ($[\text{M}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]^+$, 65%) ; 377 ($[\text{M}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2-\text{Et}]^+$, 75%) ; 136 ($[\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]^+$, 50%).

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 542.1471 ($[\text{M}]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{10}\text{P}_2$) ; trouvée : 542.1470

complexe
acide (S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tetraéthyl ester / acide (L)-O,O-dibenzoyltartrique (-)-13



$C_{42}H_{46}O_{18}P_2$

M = 900

solide blanc

Dans un ballon de 250 mL, 30 g (55.4 mmol) d'acide [5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tetraéthyl ester racémique (+/-)-12 sont solubilisés dans 60 mL de dichlorométhane anhydre sous atmosphère d'azote. Une solution de 10.3 g (27.7 mmol, 0.5 eq) d'acide (L)-O,O-dibenzoyltartrique ((L)-DBTA) anhydre dans 60 mL d'acétate d'éthyle est alors ajoutée à température ambiante. Le mélange est concentré lentement à l'évaporateur rotatif à 30°C. On observe l'apparition d'un précipité blanc. Après distillation d'environ 60 mL de dichlorométhane, le précipité blanc épais obtenu est repris dans 60 mL d'acétate d'éthyle supplémentaires. La suspension est agitée pendant 1h à température ambiante sous atmosphère d'azote. Le précipité blanc est essoré et rincé deux fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Le solide blanc obtenu est empâté dans 100 mL d'acétate d'éthyle pendant 30 min à 40°C, puis la température est abaissée à 10°C et le solide est à nouveau essoré et rincé deux fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Le solide blanc obtenu est séché sous vide à 40°C pendant une nuit pour donner 13.4 g du composé attendu (54%, *ed* = 99.3% par HPLC).

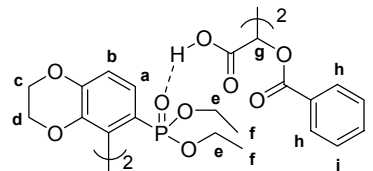
Un échantillon de ce composé est recristallisé à chaud dans le pentane pour donner des cristaux translucides. Une analyse de ces cristaux par diffraction de rayons X a permis d'identifier le complexe (S)-phosphonate / (L)-DBTA.

Les filtrats sont rassemblés et concentrés à l'évaporateur rotatif pour donner un solide blanc, qui est solubilisé dans 150 mL de dichlorométhane. Cette solution est lavée quatre fois avec 100 mL de soude (1M). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le solide blanc obtenu est solubilisé dans 60 mL de dichlorométhane anhydre. Une solution de 10.3 g (27.7 mmol, 0.5 eq) d'acide (D)-O,O-dibenzoyltartrique ((D)-DBTA) anhydre dans 90 mL d'acétate d'éthyle est alors ajoutée à température ambiante, puis le dichlorométhane est distillé lentement à l'évaporateur rotatif. 60 mL d'acétate d'éthyle supplémentaires sont ajoutés et la suspension blanche est agitée pendant 30 min à température ambiante. Le précipité blanc est essoré et rincé deux fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Le solide blanc obtenu est empâté dans 50 mL d'acétate d'éthyle

pendant 30 min à 40°C, puis la température est abaissée à 10°C et le solide est à nouveau essoré et rincé deux fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Le solide blanc obtenu est séché sous vide à 40°C pendant une nuit pour donner 12.4 g du complexe (*R*)-phosphonate / (*D*)-DBTA (49%).

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_f), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_f), 3.66-3.89 (m, 8H, H_e), 4.00-4.09 (m, 4H, H_c ou d), 4.13-4.18 (m, 4H, H_c ou d), 5.95 (s, 2H, H_g), 6.87 (dd, J = 8.5 Hz, 4.2 Hz, 2H, H_b), 7.35 (dd, J = 8.5 Hz, 14.2 Hz, 2H, H_a), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 4H, H_i), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_j), 8.08 (d, J = 7.1 Hz, 4H, H_h)



RMN ³¹P (121 MHz)

δ (CDCl₃) : 17.9

HPLC chirale

Colonne SYNKEM

n-Heptane / EtOH (92/8)

Débit : 1.2 mL/min

Température : 45°C

λ = 215 nm

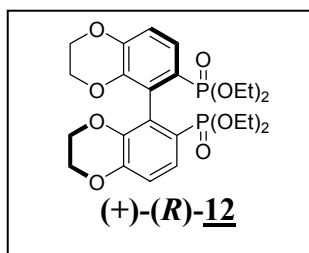
t_R [(*R*)-phosphonate / (*D*)-DBTA] = 6.6 min ; t_R [(*S*)-phosphonate / (*L*)-DBTA] = 7.7 min

Pouvoir rotatoire

(*S*)-phosphonate / (*L*)-DBTA : $[\alpha_D] - 57.7$ ($c=1.02$; CHCl₃)

(*R*)-phosphonate / (*D*)-DBTA : $[\alpha_D] + 66.1$ ($c=1.01$; CHCl₃)

acide (+)-(*R*)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tétraéthyl ester 12



C₂₄H₃₂O₁₀P₂

M = 542

solide blanc

8.5g (9.44 mmol) du complexe acide (*R*)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tétraéthyl ester / acide (*D*)-(*O,O*)-dibenzoyltartrique (+)-13 sont solubilisés dans 100 mL de dichlorométhane distillé. 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont alors ajoutés. La phase aqueuse se colore en rose pâle et devient trouble. Le mélange biphasique est agité pendant 30 min. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (50 mL) puis de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif pour donner un solide blanc (5.1 g, quantitatif).

L'énantiomère (-)-(*S*)-**12** est obtenu à partir du complexe acide (*S*)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tétraéthyl ester / acide (*L*)-(O,O)-dibenzoyltartrique (-)-**13** en suivant le même protocole (rendement quantitatif).

Toutes les données analytiques sont identiques à celles obtenues pour le composé racémique.

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

n-Hexane / EtOH (95/5)

Débit : 1 mL/min

$\lambda = 254$ nm

$t_R(R) = 14.7$ min

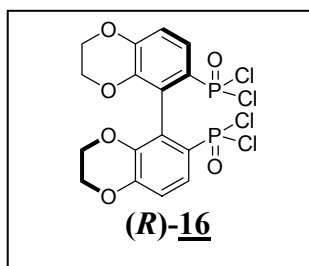
$t_R(S) = 18.2$ min

Pouvoir rotatoire

(*R*) : $[\alpha_D] + 46.6$ ($c=1$; CHCl₃)

(*S*) : $[\alpha_D] - 43.5$ ($c=1$; CHCl₃)

(*R*)-tetrachlorure [5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique **16**



C₁₆H₁₂Cl₄O₆P₂

M = 504

solide jaune pâle

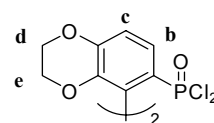
1 g (1.85 mmol) d'acide (*R*)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tétraéthyl ester **12**, 8 mL (excès) de chlorure de thionyle et 0.3 mL de diméthylformamide anhydre sont chauffés au reflux (90°C) pendant 5h sous atmosphère d'argon. Après retour à température ambiante, la suspension jaune obtenue est concentrée à l'évaporateur rotatif muni d'un piège à -78°C, puis séché à la pompe à palette pendant une nuit. Le solide hygroscopique jaune pâle obtenu peut être utilisé sans autre purification.

Il est possible de purifier ce composé en solubilisant le solide obtenu précédemment dans 3 mL de dichlorométhane anhydre dégazé sous atmosphère d'argon. Les particules en suspension sont éliminées par filtration. 15 mL d'éther anhydre dégazé sont alors ajoutés au filtrat. Le précipité jaune pâle obtenu est filtré et lavé avec 5 mL d'éther anhydre sous atmosphère d'argon. Le solide jaune pâle est séché sous vide (0.584 g ; 63 %).

Point de fusion : > 240°C (décomposition)

RMN ¹H (300 MHz)

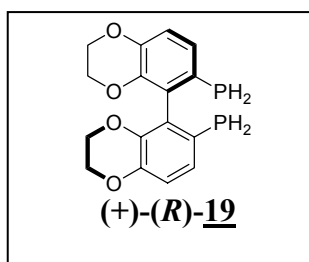
δ (CDCl₃) : 4.17-4.36 (m, 8H, H_{d,e,d',e'}), 7.06 (dd, $J = 8.7$ Hz, 5.8 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.54 (dd, $J = 20.0$ Hz, 8.7 Hz, 2H, H_{b,b'}).



$RMN^{31}P$ (121 MHz)
 δ (CDCl₃) : 33.6

Spectrométrie de masse
 M/Z (ES) : 525 ([M+Na]⁺)

(+)-(R)-6,6'-bis-phosphanyl-5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxine) 19



C₁₆H₁₆O₄P₂

M = 334

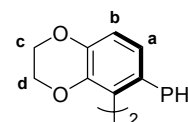
solide blanc

497 mg (13.1 mmol, 10 eq) de LiAlH₄ sont introduits dans un réacteur tubulaire de 50 mL et mis en suspension dans 6 mL de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'argon. 1.66 mL (13.1 mmol, 10 eq) de Me₃SiCl sont ajoutés au goutte à goutte à -78°C. La suspension grise est agitée à température ambiante pendant 3h. 709 mg (1.31 mmol, 1 eq) de (R)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique, tétraéthyl ester 12 sont solubilisés dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre dégazé et ajoutés au goutte à goutte sur la suspension précédente à -40°C sous atmosphère d'argon. La suspension est agitée à température ambiante pendant une nuit. 3.5 mL d'une solution aqueuse de soude (1N) et 3.5 mL d'eau distillée sont ajoutés au goutte à goutte à 0°C. On observe la formation d'une suspension blanche épaisse. La suspension biphasique est filtrée sur célite sous atmosphère d'argon et rincée avec de l'éther diéthylique. La phase organique est prélevée à l'aide d'une canule. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées et concentrées sous pression réduite pour donner 359 mg d'un solide blanc (82 %).

Point de fusion : 150°C

RMN^1H (400 MHz)

δ (CDCl₃) : 3.30 (dd, $J = 12.5$ Hz, 17.6 Hz, 2H, PH₂), 3.81 (dd, $J = 12.5$ Hz, 17.2 Hz, 2H, PH₂), 4.19-4.22 (m, 4H, H_{d,e}), 4.24-4.27 (m, 4H, H_{d,e}), 6.86 (dd, $J = 1.2$ Hz, 8.2 Hz, 2H, H_b), 7.15 (dd, $J = 6.6$ Hz, 8.2 Hz, 2H, H_a).



$RMN^{31}P$ (162 MHz)

δ (CDCl₃) : -128.9

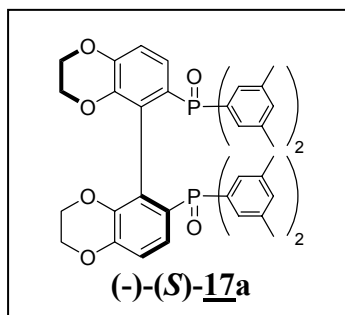
Spectrométrie de masse

M/Z : (ES) 335 ([M+H]⁺), 357 ([M+Na]⁺), 373 ([M+K]⁺).

Pouvoir rotatoire

(R) : [α_D] + 45.5 (c=0.5 ; CHCl₃)

**(-)-(S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]
bis[di(3,5-diméthylphényl)phosphine oxyde] 17a**

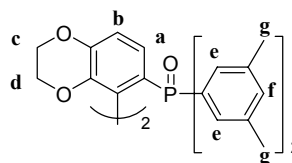
**C₄₈H₄₈O₆P₂****M = 782****solide blanc**

A une solution de 3,5-diméthyl-bromobenzène (6.83 g, 36.9 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (50 mL), 19.9 mL (36.9 mmol, 1.85M solution dans l'hexane) de *n*-butyllithium sont ajoutés au goutte à goutte à -78°C. La suspension blanche obtenue est agitée pendant 1h à -78°C puis canulée sur une solution de (*S*)-tétrachlorure [5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique **16** (1.86 g, 3.69 mmol, brut réactionnel) dans le tétrahydrofurane anhydre (10 mL) à -78°C. La solution orange foncé trouble est agitée à température ambiante pendant 1h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (30 mL) est alors ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (acétate d'éthyle, puis acétate d'éthyle/méthanol : 9/1) pour donner un solide blanc (1.45 g, 50% sur deux étapes).

Point de fusion : 163°C

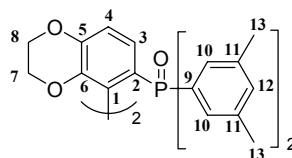
RMN ¹H (400 MHz)

δ (CDCl₃) : 2.12 (s, 12H, H_g), 2.31 (s, 12H, H_g), 3.63-3.66 (m, 2H, H_{c,c'}), 3.75-3.79 (m, 2H, H_{c,c'}), 4.00-4.04 (m, 2H, H_{d,d'}), 4.08-4.13 (m, 2H, H_{d,d'}), 6.72 (s, 2H, H_f), 6.75 (dd, *J* = 8.5 Hz, 12.7 Hz, 2H, H_{a,a'}), 6.96 (s, 2H, H_f), 7.11 (d, *J* = 13.3 Hz, 6H, H_{b,b'}+H_e), 7.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H, H_e).



RMN ¹³C (50 MHz)

δ (CDCl₃) : 21.0 (C₁₃), 21.3 (C₁₃), 63.4 (C_{8,8'}), 63.9 (C_{7,7'}), 115.9 (d, *J* = 15.4 Hz, C_{4,4'}), 126.6 (d, *J* = 12.9 Hz, C_{3,3'}), 122.2 (d, *J* = 107 Hz, C_{2,2'}), 129.6 (C_{1,1'}), 129.8-130.1 (C₁₀), 132.5 (C₁₂), 135.1 (d, *J* = 103 Hz, C_{2,2'}), 137.0-137.3 (C₁₁), 142.0 (d, *J* = 14.9 Hz, C_{6,6'}), 145.5 (C_{5,5'}).



RMN ³¹P (121 MHz)

δ (CDCl₃) : 30.5

Spectrométrie de masse

M/Z (IC/NH₃) : 783 ([M+H]⁺)

*Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)*théorique : 783.3004 ($[M+H]^+$, $C_{48}H_{49}O_6P_2$) ; trouvée : 783.3013*Pouvoir rotatoire*(S) : $[\alpha_D] -155$ ($c=1$; $CHCl_3$)*HPLC chirale*

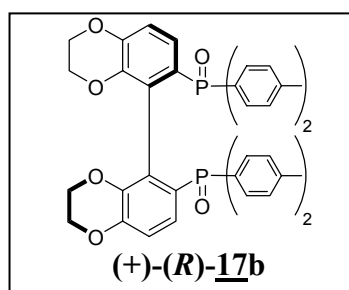
Colonne Chiralpak AD

n-Hexane / EtOH (98/2)

Débit : 1 mL/min

 $\lambda = 254$ nm $t_R(R) = 17.9$ min $t_R(S) = 24.6$ min

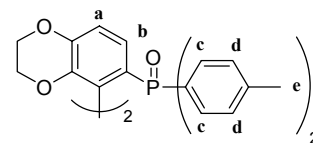
**(+)-(R)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]
bis[di(4-méthylphényl)phosphine oxyde] 17b**

 **$C_{44}H_{40}O_6P_2$** **M = 726****solide blanc**

170 mg (0.992 mmol, 10 eq) de bromotoluène sont dissous dans 5 mL de THF sous atmosphère d'argon. 436 μ L de *n*-butyllithium (2.5 M dans l'hexane, 1.09 mmol, 11 eq) sont ajoutés goutte à goutte à -78°C . La solution blanche laiteuse est agitée à -78°C pendant 1h30. 50 mg (0.0992 mmol, 1eq) de (R)-tétrachlorure [5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique 16 sont ajoutés en une portion sous forme solide à -78°C . La solution est agitée sous argon à -78°C pendant 1h, puis 1h à 0°C et 1h à température ambiante. Enfin, après une nuit d'agitation à 35°C , elle devient jaune trouble. Après retour à température ambiante, 15 mL de chlorure d'ammonium et 15 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis séchée sous vide. Le résidu obtenu est une huile jaune pâle. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol, 95/5 puis 90/10), on obtient un solide beige clair (32 mg ; 44 %).

Point de fusion : $>260^\circ\text{C}$.*RMN ^1H (400 MHz)*

δ ($CDCl_3$) : 2.30 (s, 6H, $H_{e,e'}$), 2.38 (s, 6H, $H_{e,e'}$), 3.57 (ddd, $J = 2.3, 7.2, 11.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.75 (ddd, $J = 2.4, 4.3, 11.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.97 (ddd, $J = 2.3, 4.2, 11.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.09 (ddd, $J = 2.6, 7.2, 11.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.64 (dd, $J = 8.5, 13.2$ Hz, 2H, $H_{b,b'}$), 6.74 (dd, $J = 3.0, 8.4$ Hz, 2H, $H_{a,a'}$), 7.04 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 4H, $H_{d,d'}$), 7.20 (dd, $J = 2.1, 8.0$ Hz, 4H, $H_{d,d'}$), 7.32 (dd, $J = 8.0, 11.8$ Hz, 4H, $H_{c,c'}$), 7.53 (dd, $J = 8.0, 11.4$ Hz, 4H, $H_{c,c'}$)

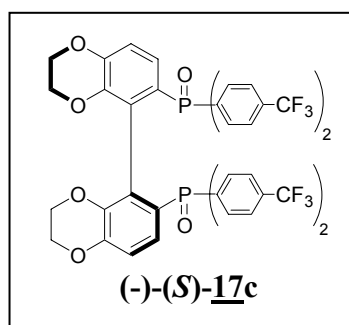


$RMN^{31}P$ (121 MHz)
 δ (CDCl₃): 29.9

Spéctrométrie de masse
 M/Z: (IC/NH₃) 727 ([M+H]⁺)

Pouvoir rotatoire
 (R) : $[\alpha_D]$ + 44 (c=0.26 ; CHCl₃)

(-)-(S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(4-trifluorométhylphényl)phosphine oxyde] 17c



C₄₄H₂₈F₁₂O₆P₂

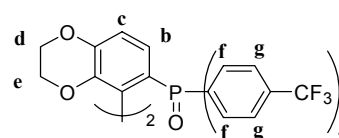
M = 942

solide orange pâle

476 mg (19.6 mmol) de copeaux de magnésium sont introduits dans un tricol de 100 mL muni d'un barreau magnétique, et d'un réfrigérant. L'agitation est maintenue sous argon pendant deux jours afin d'activer le magnésium. Les copeaux sont mis en suspension dans 5 mL d'éther diéthylique anhydre puis une solution de 1-bromo-4-trifluorométhyl-benzène (2.5 mL, 17.8 mmol) dans 20 mL d'éther diéthylique anhydre sont ajoutés à l'aide d'une canule. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 1h jusqu'à disparition complète du magnésium. La solution rouge-marron obtenue est refroidie à température ambiante. Dans un deuxième tricol muni d'un barreau magnétique et d'une ampoule de coulée, on introduit 900 mg (1.78 mmol, brut réactionnel) de (S)-tétrachlorure [5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]diphosphonique **16** et 50 mL de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'argon. Cette suspension est placée à -78°C. La solution de magnésien est canulée dans l'ampoule de coulée puis ajoutée goutte à goutte à -78°C en 15 min. Après l'addition, le mélange réactionnel est agité pendant 2h à température ambiante puis concentré à l'évaporateur rotatif. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium est alors ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour donner un solide rouge. Une trituration dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (1/1) suivie d'une filtration permet d'obtenir 540 mg d'un solide orange pâle, qui est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol, 99/1) pour donner 260 mg d'un solide orange pâle (15%).

RMN^1H (300 MHz)

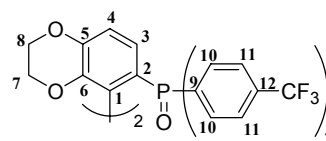
δ (CDCl₃) : 3.37 (ddd, $J = 2.1, 6.6, 11.3$ Hz, 2H, H_{d,d'}), 3.76 (ddd, $J = 2.3, 5.1, 11.4$ Hz, 2H, H_{d,d'}), 3.86 (ddd, $J = 2.0, 5.0, 11.3$ Hz, 2H, H_{e,e'}), 4.09 (ddd, $J = 2.2, 6.5, 11.2$ Hz, 2H, H_{e,e'}),



6.60 (dd, $J = 8.4, 13.6$ Hz, 2H, $H_{b,b'}$), 6.83 (dd, $J = 3.2, 8.4$ Hz, 2H, $H_{c,c'}$), 7.58 (dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 4H, $H_{g,g'}$), 7.67 (dd, $J = 8.3, 11.6$ Hz, 4H, $H_{f,f'}$), 7.71 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 4H, $H_{g,g'}$), 7.80 (dd, $J = 8.1, 11.1$ Hz, 4H, $H_{f,f'}$)

RMN ^{13}C (75 MHz)

δ (CDCl₃) : 63.5 ($C_{8,8'}$), 63.9 ($C_{7,7'}$), 116.5 ($C_{4,4'}$), 122.0 ($C_{1,1'}$), 125.0 ($C_{11,11'}$), 126.4 ($C_{3,3'}$), 129.0 ($C_{2,2'}$), 132.6-132.8 ($C_{10,10'}$), 133.0 ($C_{12,12'}$), 138.0 ($C_{9,9'}$), 142.0 ($C_{6,6'}$), 146.6 ($C_{5,5'}$)



RMN ^{31}P (121 MHz)

δ (CDCl₃): 27.9

RMN ^{19}F (282 MHz)

δ (CDCl₃) : -63.3, -63.0

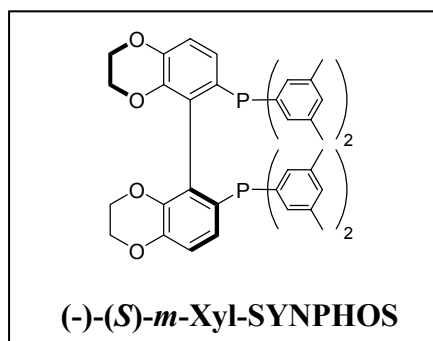
Spectrométrie de masse

M/Z (ESI) : 943 ($[M+H]^+$), 965 ($[M+Na]^+$)

Pouvoir rotatoire

(S) : $[\alpha_D]$ - 64 ($c=0.33$; CHCl₃)

**(-)-(S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]
bis[di(3,5-diméthylphényl)phosphine] 18a**



C₄₈H₄₈O₄P₂

M = 750

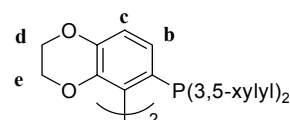
solide blanc

Obtenu à partir de 1.2 g (1.53 mmol) de (-)-(S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(3,5-diméthylphényl)phosphine oxyde] 17a selon le mode opératoire général de réduction des oxydes de phosphine (procédure II) sous la forme d'un solide blanc (548 mg, 48%).

Point de fusion : > 250°C

RMN 1H (400 MHz)

δ (CDCl₃) : 2.12 (s, 12H, CH_3), 2.25 (s, 12H, CH_3), 3.47 (ddd, $J = 2.3$ Hz, 4.3 Hz, 12.0 Hz, 2H, $H_{d,d'}$, CH_2), 3.83 (ddd, $J = 2.1$ Hz, 6.9 Hz, 11.6 Hz, 2H, $H_{d,d'}$, CH_2), 3.95 (ddd, $J = 2.2$ Hz, 4.5 Hz, 11.4 Hz, 2H, $H_{e,e'}$, CH_2), 4.14 (ddd, $J = 2.3$ Hz, 7.2 Hz, 11.2 Hz, 2H, $H_{e,e'}$, CH_2),



6.65 (dd, $J = 3.2$ Hz, 8.1 Hz, 2H, $H_{c,c'}$), 6.63-6.67 (m, 4H, $H_{\text{arom (ortho)}}$), 6.80 (s, 2H, $H_{\text{arom (para)}}$), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $H_{b,b'}$), 6.90-6.94 (m, 6H, $H_{\text{arom (ortho+para)}}$).

$RMN^{31}P$ (121 MHz)

δ ($CDCl_3$) : -15.6

Spectrométrie de masse

M/Z (IE/ 70eV) : 751 ($[M+H]^+$, 100%), 509 ($[M-P(3,5\text{-xylyl})_2]^+$, 85%)

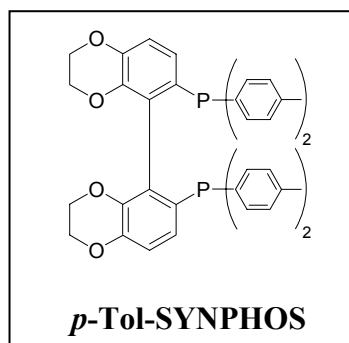
Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 751.3106 ($[M+H]$, $C_{48}H_{49}O_4P_2$) ; trouvée : 751.3101

Pouvoir rotatoire

(S) : $[\alpha_D]$ - 108 ($c=0.52$; $CHCl_3$)

[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(4-méthylphényl)phosphine] 18b



$C_{44}H_{40}O_4P_2$

M = 694

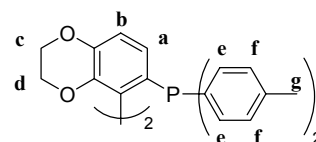
solide blanc

Obtenu à partir de 100 mg (0.137 mmol) de [5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(4-méthylphényl)phosphine oxyde] **17b** selon le mode opératoire général de réduction des oxydes de phosphine (procédure II) sous la forme d'un solide blanc (90 mg, 95%).

Point de fusion : $>260^\circ C$.

RMN^1H (200 MHz)

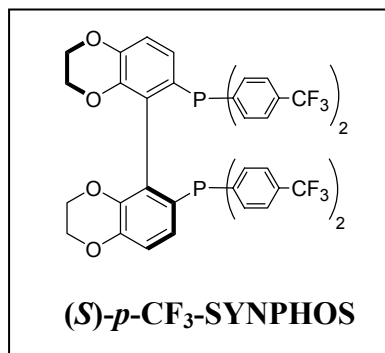
δ ($CDCl_3$) : 2.29 (s, 6H, H_g), 2.33 (s, 6H, H_g), 3.32-3.44 (m, 2H, CH_2 , H_c ou d), 3.74-3.94 (m, 4H, CH_2 , H_c ou d), 4.03-4.18 (m, 2H, CH_2 , H_c ou d), 6.62 (dl, $J = 8.4$ Hz, 2H, $H_{b,b'}$), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $H_{a,a'}$), 6.87-7.05 (m, 8H, $H_{e,f}$), 7.05-7.22 (m, 8H, $H_{e,f}$).



$RMN^{31}P$ (162 MHz)

δ ($CDCl_3$) : -14.40

(-)-(S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(4-trifluorométhylphényl)phosphine] 18c

C₄₄H₂₈F₁₂O₄P₂

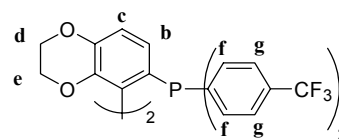
M = 910

solide blanc

Obtenu à partir de 220 mg (0.23 mmol) de (-)-(S)-[5,5'-bi(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-6,6'-diyl]bis[di(4-trifluorométhylphényl)phosphine oxyde] 17c selon le mode opératoire général de réduction des oxydes de phosphine (procédure II) sous la forme d'un solide blanc (38 mg, 18%).

*RMN*¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 3.44 (ddd, *J* = 5.2, 9.0, 11.4 Hz, 2H, H_{d,d'}), 3.88 (dd, *J* = 5.2, 14.5 Hz, 4H, H_{d,d'}+H_{e,e'}), 4.14 (ddd, *J* = 5.2, 9.1, 11.5 Hz, 2H, H_{e,e'}), 6.57 (dd, *J* = 3.3, 8.4 Hz, 2H, H_{c,c'}), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{b,b'}), 7.10-7.19 (m, 4H, H_{g,g'}), 7.36-4.41 (m, 4H, H_{g,g'}), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H_{f,f'}), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H_{f,f'})



*RMN*³¹P (121 MHz)

δ (CDCl₃) : -14.6

*RMN*¹⁹F (282 MHz)

δ (CDCl₃) : -62.8, -62.7

Spectrométrie de masse

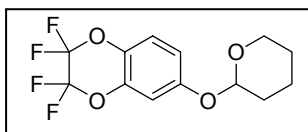
M/Z (ESI) : 911 ([M+H]⁺)

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 911.1349 ([M+H], C₄₄H₂₉F₁₂O₄P₂) ; trouvée : 911.1337

• NOUVEAUX BIPHENOLS CHIRAUX PAR ATROPOISOMERIE

2,2,3,3-tetrafluoro-6-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine 23



$C_{13}H_{12}F_4O_4$

$M = 308$

solide blanc

Dans un ballon de 500 mL muni d'une arrivée d'argon et d'une ampoule de coulée, 30g (134 mmol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-6-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine 22 et 3.37 g (13.4 mmol, 0.1 eq) de pyridinium *p*-toluènesulfonate sont solubilisés dans 90 mL de dichlorométhane distillé anhydre. Le mélange est placé à 0°C. 14.7 mL (161 mmol, 1.2 eq) de dihydropyrane sont alors ajoutés au goutte à goutte par l'ampoule de coulée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5h. 3.7 mL (40 mmol, 0.3 eq) de dihydropyrane sont ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 1h supplémentaire. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 8/2). Le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse de soude 1N jusqu'à pH basique. La phase organique est reprise dans 500 mL de dichlorométhane, isolée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu solide jaune pâle obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 9/1) pour donner des cristaux blancs (36.8 g, 90%).

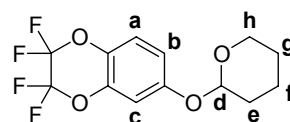
Chromatographie sur Couche Mince

Rf = 0.67 (cyclohexane / acétate d'éthyle, 8/2)

Point de fusion : 55°C

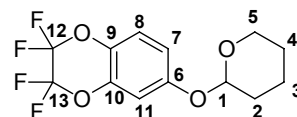
RMN¹H (400 MHz)

δ (CDCl₃) : 1.52-1.75 (m, 3H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 1H), 3.61 (dtd, $J = 1.6$ Hz, 3.9 Hz, 11.3 Hz, 1H, H_h), 3.85 (ddd, $J = 3.1$ Hz, 9.8 Hz, 11.3 Hz, 1H, H_{h'}), 5.34 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_d), 6.83 (dd, $J = 2.6$ Hz, 9.0 Hz, 1H, H_b), 6.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_c), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_a).



RMN¹³C (50 MHz)

δ (CDCl₃) : 18.5 (C₃), 25.0 (C₄), 30.1 (C₂), 62.0 (C₅), 97.0 (C₁), 105.5 (C₁₁), 106.6 (t, $J = 38$ Hz, C₁₂), 112.3 (t, $J = 38$ Hz, C₁₃), 113.6 (C₇), 117.7 (C₈), 131.7 (C₉), 137.6 (C₁₀), 154.4 (C₆).



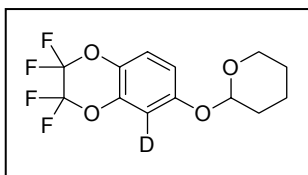
RMN¹⁹F (376 MHz)

δ (CDCl₃) : (-92.47)-(-92.38) (m), (-92.14)-(-92.07) (m)

Spectrométrie de masse

M/Z (IE/ 70eV) : 308 (M⁺)

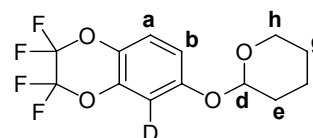
**5-deutério-2,2,3,3-tetrafluoro-6-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-
-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine 24**

**C₁₃H₁₁DF₄O₄****M = 309****solide blanc**

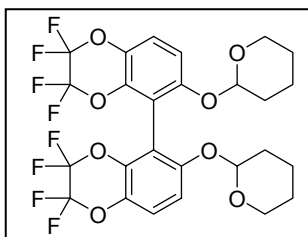
Sous atmosphère d'argon, 200 mg (0.65 mmol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-6-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine 23 sont solubilisés dans 10 mL de tétrahydrofurane et placés à -50°C. 0.39 mL (0.98 mmol, 1.5 eq) de *n*-BuLi (2.5 M dans l'hexane) sont ajoutés au goutte à goutte à -50°C. Le mélange est agité à -50°C pendant 2h. 60 µL (5 eq) d'eau deutérée sont alors ajoutés. Le mélange se trouble et l'agitation est maintenue pendant encore 1h à -50°C puis remonté à température ambiante. Le traitement du milieu réactionnel s'effectue par addition de 10 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est reprise dans l'acétate d'éthyle, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'analyse en RMN ¹H du solide blanc obtenu indique un taux de deutération supérieur à 91%.

RMN ¹H (200 MHz)

δ (CDCl₃) : 1.52-2.03 (m, 6H), 3.61 (dtd, *J* = 1.6 Hz, 3.9 Hz, 11.3 Hz, 1H, H_h), 3.85 (ddd, *J* = 3.1 Hz, 9.8 Hz, 11.3 Hz, 1H, H_{h'}), 5.34 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_d), 6.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_b), 7.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_a).



**2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-6,6'-bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-
2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl) 25**

**C₂₆H₂₂F₈O₈****M = 614****solide blanc**

Dans un ballon de 1L équipé d'un thermomètre et d'une arrivée d'argon, 36 g (117 mmol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-6-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine 23 sont solubilisés dans 400 mL de tétrahydrofurane distillé anhydre. Le mélange est placé à -50°C. 60 mL (150 mmol, 1.3 eq) de *n*-BuLi (2.5 M dans l'hexane) sont canulés à -50°C. Le mélange est agité à -50°C pendant 2h. 26 g (164 mmol, 1.4 eq) de chlorure de fer (III) sont alors ajoutés en une portion sous un courant d'argon. La température du mélange monte rapidement à -20°C. Le mélange devient rouge foncé. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant une nuit, puis le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu marron foncé obtenu est repris dans 500 mL de dichlorométhane et 100 mL de soude 1N sont alors ajoutés.

Le mélange est agité pendant 1h. Le précipité marron obtenu est filtré sur célite. La phase organique est isolée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit couplé est séparé du produit de départ sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 98/2 puis 95/5) pour donner un solide blanc (20.4 g, 57%).

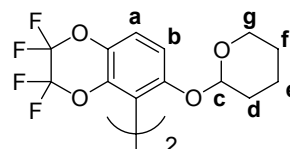
Chromatographie sur Couche Mince

Rf = 0.48 (cyclohexane / acétate d'éthyle, 8/2)

Point de fusion : 110°C

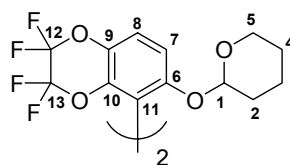
RMN ¹H (200 MHz)

δ (CDCl₃) : 1.36-1.70 (m, 12H, H_{d,e,f}), 3.47-3.73 (m, 4H, H_g), 5.38 (t, J = 2.6 Hz, 2H, H_c), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H_b), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H_a).



RMN ¹³C (50 MHz)

δ (CDCl₃) : 18.0 (C₃), 25.0 (C₄), 29.8 (C₂), 61.6 (C₅), 97.2 (C₁), 111.6 (C₇), 111.7 (t, J = 31 Hz, C₁₂₊₁₃), 117.7 (C₈), 131.9 (C₉), 135.8 (C₁₀), 152.1 (C₆).



RMN ¹⁹F (376 MHz)

δ (CDCl₃) : -93.6 (ddd, J = 148.0 Hz, 18.0 Hz, 3.4 Hz), -93.0 (ddd, J = 148.0 Hz, 18.4 Hz, 3.4 Hz), -91.6 (ddd, J = 148.0 Hz, 18.4 Hz, 11.3 Hz), -90.9 (ddd, J = 148.0 Hz, 18.0 Hz, 11.3 Hz).

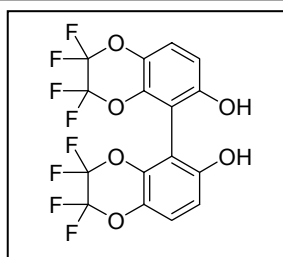
Spectrométrie de masse

M/Z (IC/NH₃) : 632 ([M+NH₄]⁺)

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 632.1531 ([M+NH₄], C₂₆H₂₆F₈O₈N) ; trouvée : 632.1526

2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol 20



C₁₆H₆F₈O₆

M = 446

solide blanc

Dans un ballon de 500 mL muni d'un réfrigérant, 20 g (32.5 mmol) de 2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-6,6'-bis-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl) 25 sont solubilisés dans 100 mL de méthanol et 100mL de dioxane. 54 mL (65 mmol, 2eq) d'acide chlorhydrique (10% en volume) sont ajoutés. La température du mélange est portée à 50°C pendant 30 min. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 5/5). Après retour à température ambiante, une solution aqueuse

d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée avec précaution jusqu'à pH 7. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est isolée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu solide jaune pâle obtenu est trituré dans le cyclohexane, puis essoré pour donner un solide blanc. Cette opération est répétée deux fois. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc (14.5g) avec un rendement quantitatif.

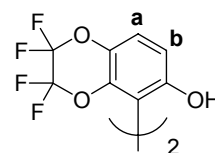
Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.42 (cyclohexane / acétate d'éthyle, 5/5)

Point de fusion : 175°C

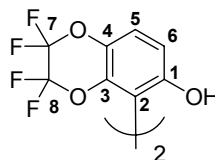
RMN ¹H (200 MHz)

δ (CDCl₃) : 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_a), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_b), 6.13 (sl, 2H, OH).



RMN ¹³C (50 MHz)

δ (CDCl₃) : 107.1 (C₂), 112.0 (t, C₇), 118.0 (t, C₈), 113.1 (C₆), 119.0 (C₅), 131.9 (C₄), 135.9 (C₃), 150.7 (C₁)



RMN ¹⁹F (376 MHz)

δ (CDCl₃) : (-94.14)-(-93.42) (m), (-92.08)-(-91.19) (m).

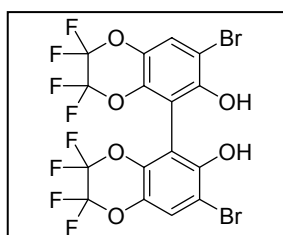
Spectrométrie de masse

M/Z (IC/NH₃) : 445 ([M-H]⁺), 426 ([M-HF]⁺), 406 ([M-H₂F₂]⁺)

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 447.0115 ([M+H], C₁₆H₇F₈O₆) ; trouvée : 447.0112

(+/-)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol 21



C₁₆H₄Br₂F₈O₆

M = 604

huile incolore

2g (4.48 mmol) de 2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol **20** sont solubilisés dans 60 mL d'un mélange d'acide acétique et d'eau (1:1) et placés sous atmosphère d'argon à 0°C. 0.69 mL (13.44 mmol, 3 eq) de dibrome sont alors ajoutés au goutte à goutte à 0°C. Le mélange devient orange trouble. L'agitation est maintenue pendant 30 min à 0°C. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (dichlorométhane/méthanol, 99/1). Le mélange est traité par une solution aqueuse saturée de NaHSO₃ jusqu'à disparition de la coloration orange, puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est isolée, lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis une solution

aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane) pour donner 2.17g d'une huile incolore (80%).

Chromatographie sur Couche Mince

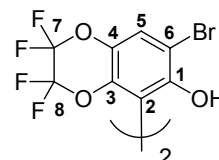
R_f = 0.35 (cyclohexane / acétate d'éthyle, 7/3)

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 7.45 (s, 2H, CH), 5.65 (sl, 2H, OH)

RMN ¹³C (75 MHz)

δ (CDCl₃) : 105.7 (C₆), 107.7 (C₂), 121.0 (C₅), 131.6 (C₄), 135.7 (C₃), 147.8 (C₁).



RMN ¹⁹F (282 MHz)

δ (CDCl₃) : -92.9 (dm, J = 147 Hz), -92.8 (dm, J = 147 Hz), -91.5 (dddd, J = 147.0 Hz, 17.0 Hz, 8.5 Hz, 1.7 Hz), -91.3 (ddd, J = 147.0 Hz, 17.0 Hz, 8.5 Hz).

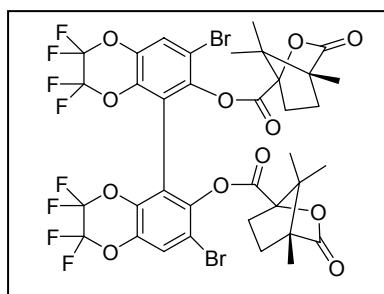
Spectrométrie de masse

M/Z (IE/ 70eV) : 604 (M⁺)

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 603.8226 ([M], C₁₆H₄⁷⁹Br⁸¹BrF₈O₆) ; trouvée : 603.8213

(+/-)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(benzo-1,4-dioxine)- 6,6'-bis{(1S, 4R)-[3-oxo-4,7,7-triméthyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan]-1-carbonyl}oxy 29



C₃₆H₂₈Br₂F₈O₁₂

M = 964

solide blanc

1.75 g (2.9 mmol) de 7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (+/-)-21, 1.57 g (7.25 mmol, 2.5 eq) de chlorure d'acyle camphanique et 142 mg (1.16 mmol, 0.4 eq) de 4-diméthylaminopyridine sont solubilisés dans 60 mL de dichlorométhane anhydre. 1.63 mL (11.6 mmol, 4 eq) de triéthylamine distillée sont ajoutés au goutte à goutte à 0°C. Le mélange se colore légèrement en jaune au cours de l'addition. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 30 min, puis le mélange est remonté à température ambiante en 1h. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (cyclohexane / acétate d'éthyle, 6/4). Le solvant est distillé à l'évaporateur rotatif. Le solide blanc obtenu est repris dans 50 mL d'éther diéthylique. 50 mL d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée sont alors ajoutés. La phase organique est isolée et lavée avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée (2*100 mL). Les phases aqueuses sont

rassemblées et extraites avec 2*100 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le solide blanc obtenu est purifié par filtration sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 7/3) pour donner 2.4 g du produit attendu sous la forme d'un mélange équimolaire des deux diastéréomères **1** et **2** (87 %, *ed* = 0%).

Séparation des diastéréomères :

Plusieurs chromatographies sur colonne de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 9/1) permettent de séparer les deux diastéréomères (+)-**D1** et (-)-**D2** qui sont obtenus avec des puretés diastéréomériques > 99% (RMN ¹H).

Spectrométrie de masse

M/Z (ES⁺) : 987 ([M+Na]⁺)

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 964.9878 ([M+H], C₃₆H₂₉⁷⁹Br⁸¹BrF₈O₁₂) ; trouvée : 964.9872

Point de fusion : 197°C

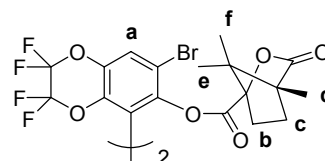
Diastéréomère a ((+)-**29a**):

Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.60 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4)

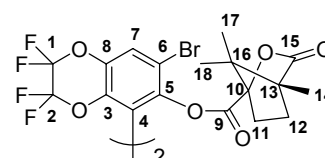
RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 0.77 (s, 6H, H_{e ou f}), 1.05 (s, 6H, H_{e ou f}), 1.09 (s, 6H, H_d), 1.66 (ddd, *J* = 3.9 Hz, 8.9 Hz, 12.8 Hz, 2H, H_c), 1.83 (ddd, *J* = 4.3 Hz, 9.0 Hz, 13.2 Hz, 2H, H_b), 1.94 (ddd, *J* = 4.2 Hz, 10.4 Hz, 12.6 Hz, 2H, H_{c'}), 2.39 (ddd, *J* = 3.9 Hz, 10.5 Hz, 12.9 Hz, 2H, H_{b'}), 7.61 (s, 2H, H_a)



RMN ¹³C (75 MHz)

δ (CDCl₃) : 9.5 (C₁₄), 16.1 (C₁₇), 16.5 (C₁₈), 28.9 (C₁₁), 31.0 (C₁₂), 54.5 (C₁₆), 54.9 (C₁₃), 90.3 (C₁₀), 112.4 (C₆), 115.8 (C₄), 123.0 (C₇), 135.4 (C₃), 136.2 (C₈), 142.6 (C₅), 163.8 (C₉), 177.1 (C₁₅)



RMN ¹⁹F (376 MHz)

δ (CDCl₃) : -93.2 (ddl, *J* = 68 Hz, 144 Hz), -92.0(tl, *J* = 151 Hz)

Pouvoir rotatoire

[α_D] + 61 (c = 1.09, CHCl₃, *ed* > 99%)

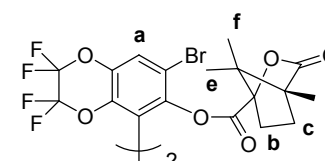
Diastéréomère b ((-)-**29b**):

Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.55 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 6/4)

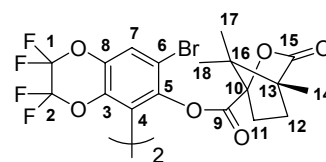
RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 0.71 (s, 6H, H_{e ou f}), 1.00 (s, 6H, H_{e ou f}), 1.08 (s, 6H, H_d), 1.63-1.72 (m, 2H, H_{b ou c}), 1.85-1.95 (m, 2H, H_{b ou c}), 2.24-2.31 (m, 2H, H_{b ou c}), 7.60 (s, 2H, H_a)



RMN ^{13}C (75 MHz)

δ (CDCl_3) : 9.5 (C_{14}), 15.9 (C_{17}), 16.2 (C_{18}), 28.8 (C_{11}), 31.2 (C_{12}), 54.4 (C_{16}), 54.9 (C_{13}), 90.3 (C_{10}), 112.6 (C_6), 115.2 (C_4), 122.9 (C_7), 135.4 (C_3), 136.1 (C_8), 142.9 (C_5), 164.0 (C_9), 177.1 (C_{15})



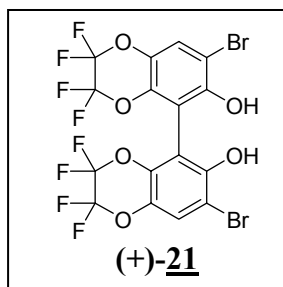
RMN ^{19}F (376 MHz)

δ (CDCl_3) : -93.2 (dl, $J = 135$ Hz), -91.7 (ddl, $J = 61$ Hz, 144 Hz)

Pouvoir rotatoire

$[\alpha_D]$ - 42 ($c = 1$, CHCl_3 , $ed > 99\%$)

**(+)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro
-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol 21**



$\text{C}_{16}\text{H}_4\text{Br}_2\text{F}_8\text{O}_6$

M = 604

huile incolore

575 mg (0.596 mmol) de diester (+)-**29a** ($ed > 99\%$) sont solubilisés dans un mélange de méthanol (10 mL) et de dioxane (10 mL). 334 mg (5.96 mmol, 10 eq) d'hydroxyde de potassium (KOH) sont alors ajoutés en une portion à température ambiante. La solution se colore en jaune. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 15 min. 334 mg (5.96 mmol, 10 eq) d'hydroxyde de potassium sont de nouveau ajoutés. Le mélange devient jaune trouble. L'agitation est maintenue pendant 1h supplémentaire. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM. La solution jaune pâle trouble est acidifiée par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à disparition de la coloration jaune (~ pH 4). 50 mL d'acétate d'éthyle et 50 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont alors ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif pour donner une huile orange épaisse qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol, 95/5) pour donner 314 mg d'une huile incolore (87 %).

Les données analytiques sont identiques à celles obtenues pour le composé racémique.

Pouvoir rotatoire

$[\alpha_D] = + 54.8$ ($c = 0.55$, CHCl_3 , $ee > 99\%$)

La phase aqueuse est réacidifiée à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH 1, puis extraite à deux reprises par 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases

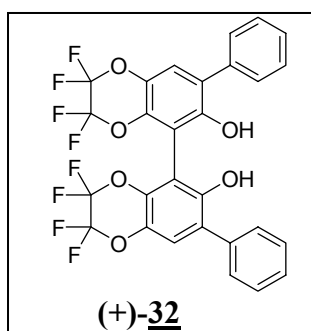
organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif pour donner 200 mg d'acide camphanique (solide blanc, 1.01 mmol, 85%).

Le composé (-)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (-)-**21** est obtenu par une procédure identique à partir du diester (-)-**29b** (*ed* > 99%).

Pouvoir rotatoire

$[\alpha_D] = -54.0$ ($c = 0.51$, CHCl_3 , *ee* > 99 %)

(+)-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-7,7'-diphenyl-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol 32



$\text{C}_{28}\text{H}_{14}\text{F}_8\text{O}_6$

$M = 598$

solide blanc

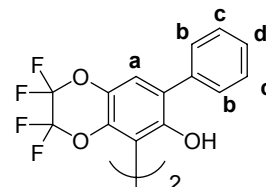
Dans un tube de Schlenk de 10 mL, sont introduits 278 mg (0.46 mmol) de (+)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (+)-**21**, 7.9 mg (0.0138 mmol, 3 mol%) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 4.7 mg (0.0166 mmol, 3.6 mol%) de tricyclohexylphosphine, 176 mg (3.0 mmol, 6.6 eq) de fluorure de potassium et 280 mg (2.3 mmol, 5 eq) d'acide phénylboronique. Le mélange est dégazé avec soin puis mis sous atmosphère d'argon. 2 mL de tétrahydrofurane anhydre sont alors introduits. Le mélange est dégazé soigneusement par trois cycles vide/argon et agité à température ambiante pendant 1h. Le tube est alors fermé hermétiquement par un bouchon vissé et le mélange est chauffé au reflux (65°C) pendant 21h. Après retour à température ambiante, le mélange est dilué dans l'acétate d'éthyle et filtré sur un lit de silice. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 196 mg d'un solide blanc (71%).

Chromatographie sur Couche Mince

$R_f = 0.76$ (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2)

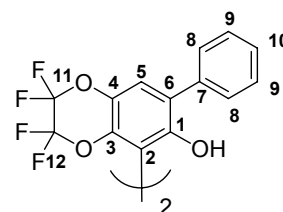
RMN ^1H (300 MHz)

δ (CDCl_3) : 5.51 (sl, 2H, OH), 7.20 (s, 2H, H_a), 7.40-7.55 (m, 10H, $\text{H}_{b,c,d}$).



RMN ^{13}C (75 MHz)

δ (CDCl_3) : 107.8 (C_2), 119.1 (C_5), 126.0 (C_6), 128.7 (C_{10}), 129.1 (C_8), 129.5 (C_9), 131.6 (C_4), 135.0 (C_3), 135.4 (C_7), 144.6 (C_1).



RMN ^{19}F (282 MHz)

δ (CDCl_3) : -92.9 (ddd, $J = 147.0$ Hz, 28.0 Hz, 2.8 Hz), -92.8 (ddd, $J = 147.0$ Hz, 28.0 Hz, 2.8 Hz), -91.2 (dddd, $J = 147.0$ Hz, 18.0 Hz, 10.0 Hz, 2.8 Hz), -90.8 (ddd, $J = 147.0$ Hz, 18.0 Hz, 9.8 Hz).

Spectrométrie de masse

M/Z : (IE/ 70eV) 598 (M^+ , 100%), 465 (20%), 77 (20%).

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 598.0663 ($[M]$, $\text{C}_{28}\text{H}_{14}\text{F}_8\text{O}_6$) ; trouvée : 598.0670

Pouvoir rotatoire

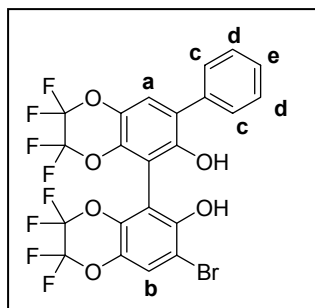
(+) : $[\alpha_D] + 91.0$ ($c = 0.47$, CHCl_3)

L'énantiomère (-) est obtenu à partir de 100 mg (0.166 mmol) de (-)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (-)-**21** en suivant une procédure identique (70 mg, 71 %).

Pouvoir rotatoire

(-) : $[\alpha_D] - 97.0$ ($c = 0.21$, CHCl_3)

7'-Bromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-7-phenyl-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol 33



$\text{C}_{22}\text{H}_9\text{BrF}_8\text{O}_6$

$M = 601$

solide blanc

Produit secondaire obtenu lors de la synthèse du 2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-7,7'-diphenyl-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol 32.

Chromatographie sur Couche Mince

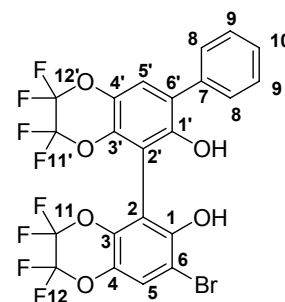
$R_f = 0.62$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

RMN ^1H (300 MHz)

δ (CDCl_3) : 7.19 (s, 2H, H_a), 7.44 (s, 2H, H_b), 7.45-7.56 (m, 5H, $H_{c,d,e}$).

RMN ^{13}C (75 MHz)

δ (CDCl_3) : 105.8 (C_6), 107.3 ($C_{2'}$), 108.5 (C_2), 119.2 ($C_{5'}$), 120.8 (C_5), 125.8 ($C_{6'}$), 128.9 (C_{10}), 129.1 (C_8), 129.7 (C_9), 131.5 ($C_{4'}$), 131.7 (C_4),



134.7 (C_{3,3'}), 13503 (C₇), 147.6 (C_{1'}), 147.9 (C₁).

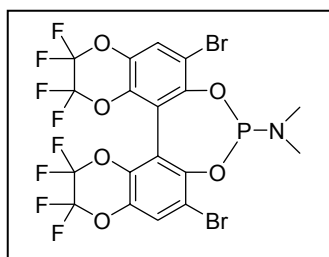
RMN ¹⁹F (282 MHz)

δ (CDCl₃) : -93.0 (dm, *J* = 148.0 Hz), -92.8 (dm, *J* = 148.0 Hz), -91.3 (dm, *J* = 148.0 Hz), -91.1 (dm, *J* = 148.0 Hz).

Spectrométrie de masse

M/Z (IE/ 70eV) : 602 (M⁺, ⁸¹Br)

(2,6-Dibromo-9,9,10,10,13,13,14,14-octafluoro-9,10,13,14-tetrahydro-3,5,8,11,12,15-hexaoxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-yl)-diméthyl-amine 30



C₁₈H₈Br₂F₈NO₆P

M = 677

solide blanc

Méthode A :

Dans un tube de Schlenk de 20 mL sont introduits 119 mg (0.197 mmol) de (+)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (+)-**21** (*ee* > 98%), 4 mg de chlorure d'ammonium et 4 mL de toluène anhydre. Le mélange est dégazé par trois cycles vide/argon. 54 µL (0.295 mmol, 1.5 eq) de P(NMe₂)₃ sont alors ajoutés au goutte à goutte sous atmosphère d'argon. Le mélange est agité à 100°C pendant une nuit sous atmosphère d'argon. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est déposé sur alumine neutre et purifié par chromatographie sur un fin lit d'alumine neutre sous atmosphère d'argon (éluant dichlorométhane) puis le solvant est distillé à l'évaporateur rotatif pour donner 42 mg d'un solide blanc (32%, *ee* = 86%).

Méthode B :

Dans un tube de Schlenk de 10 mL, 95 mg (0.157 mmol) de (-)-7,7'-dibromo-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (-)-**21** (*ee*=99%) sont solubilisés dans 2 mL de dichlorométhane anhydre. 51 µL (0.361 mmol, 2.3 eq) de triéthylamine distillée sont ajoutés au goutte à goutte sous atmosphère d'argon à température ambiante. 27 µL (0.236 mmol, 1.5 eq) de Cl₂PNMe₂ sont ajoutés au goutte à goutte à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5h. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (cyclohexane / acétate d'éthyle, 7/3). Le brut réactionnel est filtré sur un lit d'alumine neutre sous atmosphère d'argon (éluant : dichlorométhane) puis le solvant est distillé à l'évaporateur rotatif pour donner 10 mg d'un solide blanc (10 %, *ee* = 99.5 %).

Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.78 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3)

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 2.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 6H, CH₃), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)

$RMN^{31}P$ (121 MHz)
 δ (CDCl₃) : 149.1

$RMN^{19}F$ (376 MHz)
 δ (CDCl₃) : -90.9 (ddd, J = 12 Hz, 18 Hz, 148 Hz, 1F), -91.0 (ddd, J = 12 Hz, 18 Hz, 148 Hz, 1F), -91.8 (dm, J = 148 Hz, 2F), -94.0 (dd, J = 18 Hz, 148 Hz, 1F), -94.1 (dd, J = 18 Hz, 148 Hz, 1F), -94.2 (ddd, J = 4 Hz, 18 Hz, 148 Hz, 2F).

Spectrométrie de masse

M/Z : (IE/ 70eV) 677 (M^+ , 5%), 596 ($[M-Br]^+$, 5%), 44 ($[NMe_2]^+$, 100%)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (95/5)

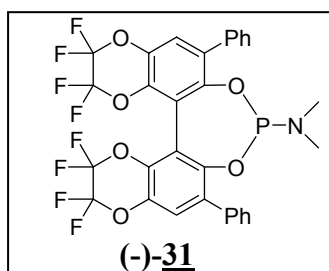
Débit : 0.5 mL/min

λ = 254 nm

t_R (+) = 11.1 min

t_R (-) = 12.0 min

(-)-Diméthyl-(9,9,10,10,13,13,14,14-octafluoro-2,6-diphenyl-9,10,13,14-tetrahydro-3,5,8,11,12,15-hexaoxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-yl)-amine 31



C₃₀H₁₈F₈NO₆P

M = 671

solide blanc

Dans un tube de Schlenk de 10 mL, 68 mg (0.113 mmol) de (-)-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-7,7'-diphenyl-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (-)-32 sont solubilisés dans 2 mL de dichlorométhane anhydre. 37 μ L (0.26 mmol, 2.3 eq) de triéthylamine distillée sont ajoutés au goutte à goutte sous atmosphère d'argon à température ambiante. 19 μ L (0.17 mmol, 1.5 eq) de Cl₂PNMe₂ sont ajoutés au goutte à goutte à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2h. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (cyclohexane / acétate d'éthyle, 8/2). Le brut réactionnel est filtré sur un lit d'alumine neutre sous atmosphère d'argon (éluant : dichlorométhane) puis le solvant est distillé à l'évaporateur rotatif pour donner 55 mg d'un solide blanc (73% ; *ee* 97%).

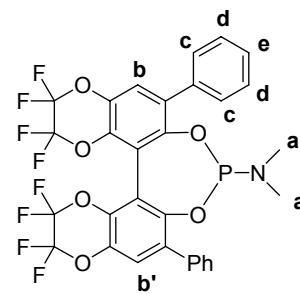
Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.64 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2)

Point de fusion : 85°C

RMN^1H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 1.97 (d, J = 9.0 Hz, 6H, H_a), 7.30 (s, 1H, H_b), 7.32 (s, 1H, H_{b'}), 7.36-7.56 (m, 8H, H_{c,d,e}), 7.58 (dd, J = 1.5 Hz, 7.0 Hz, 2H, H_c).



RMN ^{31}P (121 MHz)

δ (CDCl_3) : 148.7

RMN ^{19}F (376 MHz)

δ (CDCl_3) : -90.4 (ddd, $J = 12$ Hz, 18 Hz, 148 Hz, 1F), -90.8 (ddd, $J = 12$ Hz, 18 Hz, 148 Hz, 1F), -91.6 (dt, $J = 148$ Hz, 13 Hz, 2F), -94.0 (dd, $J = 18$ Hz, 148 Hz, 2F), -94.2 (dd, $J = 18$ Hz, 148 Hz, 1F), -94.3 (dd, $J = 18$ Hz, 148 Hz, 1F).

Spectrométrie de masse

M/Z : (IE/ 70eV) 671 (M^+ , 10 %), 44 ($[\text{NMe}_2]^+$, 100 %)

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)

théorique : 671.0744 ($[\text{M}]$, $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{F}_8\text{NO}_6\text{P}$) ; trouvée : 671.0746

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (99.1/0.9)

Débit : 1 mL/min

$\lambda = 254$ nm

$t_{\text{R}}(+)$ = 10.7 min

$t_{\text{R}}(-)$ = 12.5 min

Pouvoir rotatoire

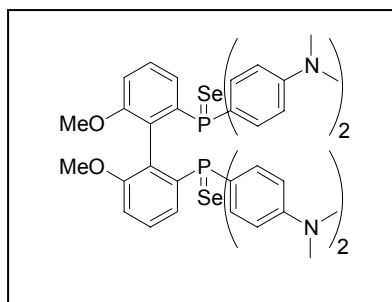
(-) : $[\alpha_{\text{D}}] = -173.8$ ($c = 0.20$, CHCl_3 , $ee = 97$ %)

A partir de 165 mg (0.276 mmol) de (+)-2,2,3,3,2',2',3',3'-octafluoro-7,7'-diphenyl-2,3,2',3'-tetrahydro-5,5'-bi(1,4-benzodioxinyl)-6,6'-diol (+)-**32**, 116 μL (0.828 mmol, 3 eq) de triéthylamine et 48 μL (0.414 mmol, 1.5 eq) de Cl_2PNMe_2 dans 5 mL de dichlorométhane, on obtient 127 mg de l'énantiomère (+)-**31** sous la forme d'un solide blanc (69 % ; $ee = 94\%$).

• DISELENURES DE DIPHOSPHINES

Les disélénures de diphosphine sont obtenus à partir des diphosphines selon la procédure générale III. Ils sont classés par ordre croissant des constantes de couplage $^1J_{P-Se}$, c'est-à-dire par basicité décroissante de l'atome de phosphore.

(*p*-NMe-MeO-BIPHEP)Se₂

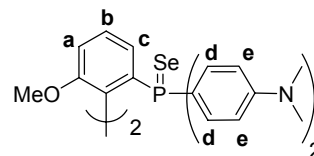


C₄₆H₅₂N₄O₂P₂Se₂

M = 913

RMN ¹H (400 MHz)

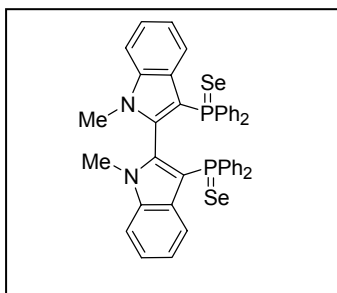
δ (CDCl₃) : 2.90 (s, 12H, NCH₃), 2.96 (s, 12H, NCH₃), 3.15 (s, 6H, OCH₃), 6.51 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 6H, H_{e,e'+a,a'}), 6.59 (dd, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 4H, H_{e,e'}), 7.02 (td, *J* = 3.2, 9.0 Hz, 2H, H_{b,b'}), 7.10 (dd, *J* = 9.0, 12.8 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 12.8 Hz, 4H, H_{d,d'}), 7.77 (dd, *J* = 8.9, 12.9 Hz, 4H, H_{d,d'}).



RMN ³¹P (162 MHz)

δ (CDCl₃) : 32.7 ($^1J_{P-Se}$ = 708 Hz)

(N-Me-2-BINP)Se₂

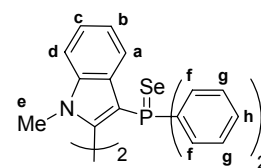


C₄₂H₃₄N₂P₂Se₂

M = 852

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 3.43 (s, 6H, H_{e,e'}), 6.97-7.09 (m, 8H, H_{a,b,c,d}), 7.22-7.28 (m, 4H, H_{g,g'}), 7.33-7.39 (m, 6H, H_{g,g',h,h'}), 7.60-7.75 (m, 2H, H_{d,d'}), 7.77 (dd, *J* = 7.9 Hz, 4H, H_{d,d'}).

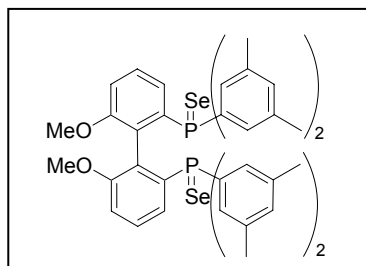


14.2 Hz, 4H, $H_{f,f'}$), 7.86 (ddd, $J = 1.3$ Hz, 7.7 Hz, 14.1 Hz, 4H, $H_{f,f'}$).

$RMN^{31}P$ (121 MHz)

δ ($CDCl_3$) : 16.8 ($^1J_{P-Se} = 708$ Hz)

(3,5-Xyl-MeO-BIPHEP)Se₂

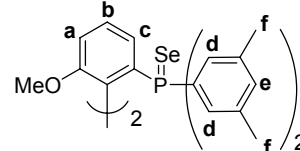


C₄₆H₄₈O₂P₂Se₂

M = 852

RMN^1H (400 MHz)

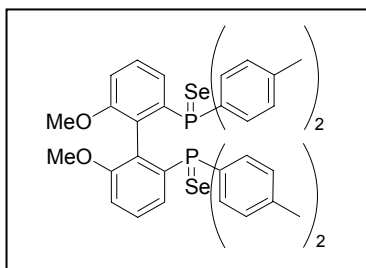
δ ($CDCl_3$) : 2.22 (s, 12H, $H_{f,f'}$), 2.28 (s, 12H, $H_{f,f'}$), 3.00 (s, 6H, OCH_3), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $H_{a,a'}$), 6.96 (s, 2H, $H_{e,e'}$), 6.97 (s, 2H, $H_{e,e'}$), 7.04 (dd, $J = 7.8, 13.8$ Hz, 2H, $H_{c,c'}$), 7.10 (td, $J = 3.5, 7.9$ Hz, 2H, $H_{b,b'}$), 7.37 (d, $J = 14.0$ Hz, 4H, $H_{d,d'}$), 7.48 (d, $J = 14.0$ Hz, 4H, $H_{d,d'}$).



$RMN^{31}P$ (162 MHz)

δ ($CDCl_3$) : 34.8 ($^1J_{P-Se} = 730$ Hz)

(4-Me-MeO-BIPHEP)Se₂

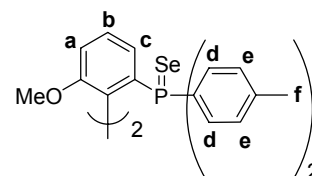


C₄₂H₄₀O₂P₂Se₂

M = 796

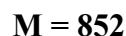
RMN^1H (400 MHz)

δ ($CDCl_3$) : 2.31 (s, 6H, $H_{f,f'}$), 2.37 (s, 6H, $H_{f,f'}$), 2.95 (s, 6H, OCH_3), 6.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $H_{a,a'}$), 6.98 (dd, $J = 8.1$ Hz, 13.2 Hz, 2H, $H_{c,c'}$), 7.08 (dd, $J = 2.6$ Hz, 8.1 Hz, 4H, $H_{e,e'}$), 7.15 (dd, $J = 2.6$ Hz, 8.1 Hz, 4H, $H_{e,e'}$), 7.16 (td, $J = 2.3$ Hz, 8.3 Hz, 2H, $H_{b,b'}$), 7.59 (dd, $J = 8.1$ Hz, 13.3 Hz, 4H, $H_{d,d'}$), 7.80 (dd, $J = 8.1$ Hz, 13.4 Hz, 4H, $H_{d,d'}$).

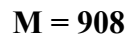


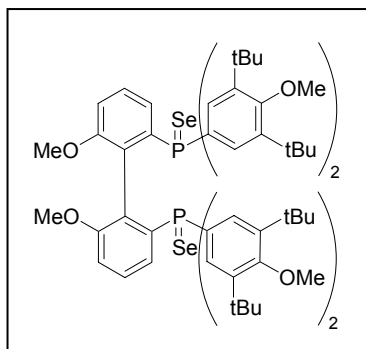
$RMN^{31}P$ (162 MHz)

δ ($CDCl_3$) : 33.4 ($^1J_{P-Se} = 733$ Hz)

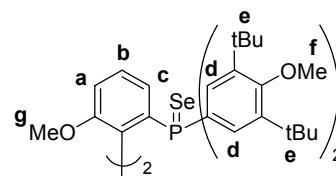
 δ (CDCl₃) : 32.0 (¹J_{P-Se} = 733 Hz)

(*m*-Xyl-SYNPHOS)Se₂

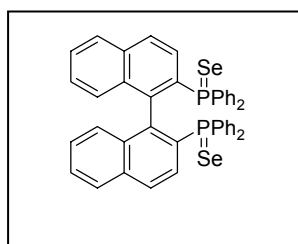
 δ (CDCl₃) : 31.1 (¹J_{P-Se} = 734 Hz)

(3,5-*t*Bu-4-OMe-MeO-BIPHEP)Se₂**C₇₄H₁₀₄O₆P₂Se₂****M = 1309***RMN*¹*H* (400 MHz)

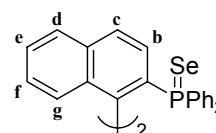
δ (CDCl₃) : 1.27 (s, 36H, H_{e,e'}), 1.36 (s, 36H, H_{e,e'}), 2.69 (s, 6H, H_{g,g'}), 3.64 (s, 6H, H_{f,f'}), 3.69 (s, 6H, H_{f,f'}), 6.71 (dd, *J* = 7.6, 12.6 Hz, 2H, H_{c,c'}), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{a,a'}), 7.31 (td, *J* = 3.3, 8.1 Hz, 2H, H_{b,b'}), 7.29-7.40 (m, 4H, H_{d,d'}), 7.80 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H, H_{d,d'}).

*RMN*³¹*P* (162 MHz)

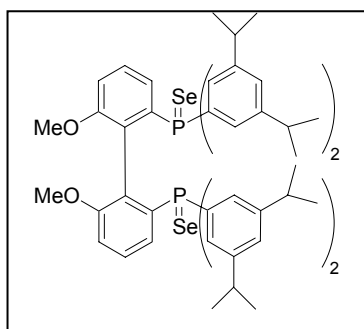
δ (CDCl₃) : 31.6 (¹*J*_{P-Se} = 736 Hz)

(BINAP)Se₂**C₄₄H₃₂P₂Se₂****M = 780***RMN*¹*H* (200MHz)

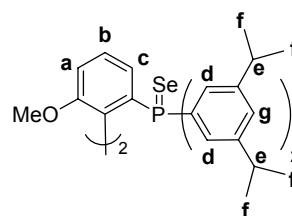
δ (CDCl₃) : 6.60-6.68 (m, 4H, H_{b,b',c,c'}), 7.01-7.27 (m, 16H, H_{arom}), 7.42 (dd, *J* = 12.6, 8.8 Hz, 2H, H_d), 7.56 (ddd, *J* = 8.8, 5.4, 1.8 Hz, 2H, H_g), 7.61-7.72 (m, 8H, H_{arom}).

*RMN*³¹*P* (162 MHz)

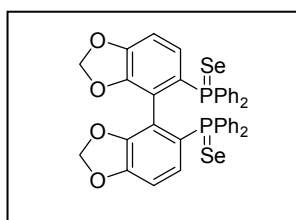
δ (CDCl₃) : 33.7 (¹*J*_{P-Se} = 738 Hz).

(3,5-*i*Pr-MeO-BIPHEP)Se₂**C₆₂H₈₀O₂P₂Se₂****M = 1077***RMN*¹*H* (400MHz)

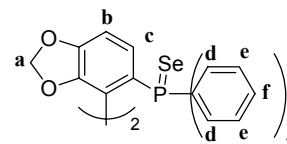
δ (CDCl₃) : 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, H_{f,f'}), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, H_{f,f'}), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, H_{f,f'}), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, H_{f,f'}), 2.70 (s, 6H, OCH₃), 2.76 (sept, *J* = 6.9 Hz, 4H, H_{e,e'}), 2.92 (sept, *J* = 6.9 Hz, 4H, H_{e,e'}), 6.77-6.80 (m, 4H, H_{a,a'+c,c'}), 6.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, H_{g,g'}), 7.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, H_{g,g'}), 7.28 (td, *J* = 3.4, 10.9 Hz, 2H, H_{b,b'}), 7.33 (dd, *J* = 1.5, 14.2 Hz, 4H, H_{d,d'}), 7.65 (dd, *J* = 1.5, 13.9 Hz, 4H, H_{d,d'}).

*RMN*³¹*P* (162 MHz)

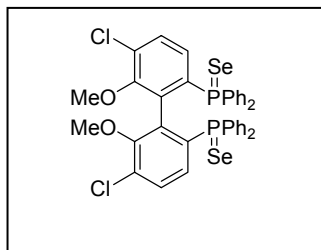
δ (CDCl₃) : 32.7 (¹*J*_{P-Se} = 738 Hz).

(SEGPHOS)Se₂**C₃₈H₂₈O₄P₂Se₂****M = 768***RMN*¹*H* (200 MHz)

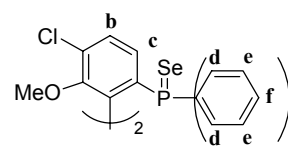
δ (CDCl₃) : 5.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, H_{a,a'}), 5.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, H_{a,a'}), 6.61 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 2H, H_{b,b'}), 6.85 (dd, *J* = 8.2, 14.8 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.27-7.32 (m, 6H, H_{e,e'+f,f'}), 7.41-7.47 (m, 6H, H_{e,e'+f,f'}), 7.73-7.81 (m, 4H, H_{d,d'}), 7.96-8.07 (m, 4H, H_{d,d'}).

*RMN*³¹*P* (162 MHz)

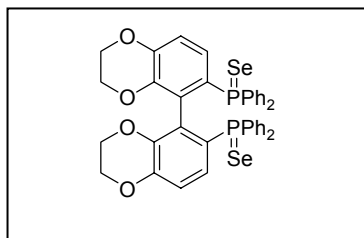
δ (CDCl₃) : 34.5 (¹*J*_{P-Se} = 738 Hz).

(Cl-MeO-BIPHEP)Se₂**C₃₈H₃₀Cl₂O₂P₂Se₂****M = 809***RMN*¹*H* (300 MHz)

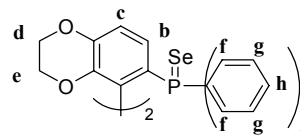
δ (CDCl₃) : 3.25 (s, 6H, OCH₃), 7.12 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 2H, H_{b,b'}), 7.25 (dd, *J* = 8.6, 14.0 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.30-7.37 (m, 12H, H_{e,e'+f,f'}), 7.82 (ddd, *J* = 2.5, 7.0, 13.6 Hz, 4H, H_{d,d'}), 7.93 (ddd, *J* = 2.6, 6.1, 13.8 Hz, 4H, H_{d,d'}).

*RMN*³¹*P* (162 MHz)

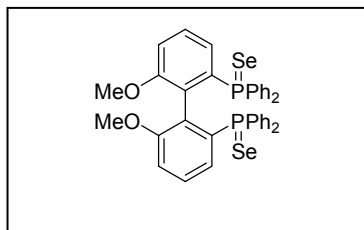
δ (CDCl₃) : 36.7 (¹*J*_{P-Se} = 739 Hz).

(SYNPHOS)Se₂**C₄₀H₃₂O₄P₂Se₂****M = 796***RMN*¹*H* (200 MHz)

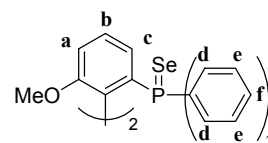
δ (CDCl₃) : 3.05 (ddd, *J* = 2.4, 6.2, 11.4 Hz, 2H, CH₂, H_{d,d'}), 3.38 (ddd, *J* = 2.6, 5.2, 11.4 Hz, 2H, CH₂, H_{d,d'}), 3.77 (ddd, *J* = 2.6, 5.4, 11.2 Hz, 2H, CH₂, H_{e,e'}), 3.91 (ddd, *J* = 2.6, 6.2, 11.4 Hz, 2H, CH₂, H_{e,e'}), 6.70-6.75 (m, 4H, H_{b,b'+c,c'}), 7.25-7.29 (m, 6H, H_{g,g'+h,h'}), 7.44-7.47 (m, 6H, H_{g,g'+h,h'}), 7.66 (ddd, *J* = 3.4, 7.8, 13.4 Hz, 4H, H_{f,f'}), 8.0 (ddd, *J* = 3.4, 7.8, 13.4 Hz, 4H, H_{f,f'}).

*RMN*³¹*P* (162 MHz)

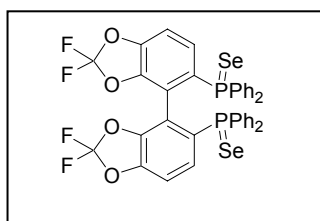
δ (CDCl₃) : 32.7 (¹*J*_{P-Se} = 740 Hz).

(MeO-BIPHEP)Se₂**C₃₈H₃₂O₂P₂Se₂****M = 740***RMN ¹H (200 MHz)*

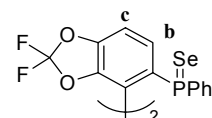
δ (CDCl₃) : 2.79 (s, 6H, OCH₃), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{a,a'}), 6.86 (ddd, *J* = 13.8, 8.0, 0.8 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.13 (td, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 2H, H_{b,b'}), 7.18-7.24 (m, 6H, H_{e,e'+f,f'}), 7.33-7.38 (m, 6H, H_{e,e'+f,f'}), 7.62 (ddd, *J* = 3.0, 7.8, 13.4 Hz, 4H, H_{d,d'}), 7.87 (ddd, *J* = 3.0, 7.8, 13.4 Hz, 4H, H_{d,d'}).

*RMN ³¹P (162 MHz)*

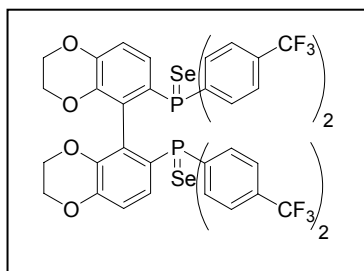
δ (CDCl₃) : 34.86 (¹*J*_{P-Se} = 742 Hz).

(DIFLUORPHOS)Se₂**C₃₈H₂₄F₄O₄P₂Se₂****M = 840***RMN ¹H (200 MHz)*

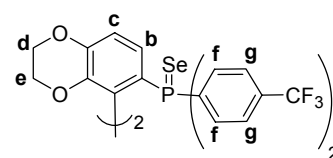
δ (CDCl₃) : 6.93 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.14 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 2H, H_{b,b'}), 7.33-7.43 (m, 12H, H_{arom}), 7.66-7.83 (m, 8H, H_{arom}).

*RMN ³¹P (162 MHz)*

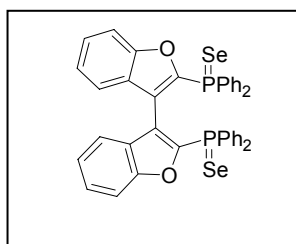
δ (CDCl₃) : 33.9 (¹*J*_{P-Se} = 749 Hz).

(p-CF₃-SYNPHOS)Se₂**C₄₄H₂₈F₁₂O₄P₂Se₂****M = 1068***RMN*¹*H* (300 MHz)

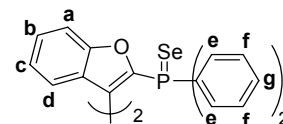
δ (CDCl₃) : 3.04 (ddd, *J* = 2.2, 6.3, 11.6 Hz, 2H, H_{d,d'}), 3.44 (ddd, *J* = 2.1, 5.1, 11.3 Hz, 2H, H_{d,d'}), 3.79 (ddd, *J* = 2.3, 5.0, 11.3 Hz, 2H, H_{e,e'}), 3.98 (ddd, *J* = 2.1, 6.3, 11.4 Hz, 2H, H_{e,e'}), 6.68 (dd, *J* = 8.6, 13.5 Hz, 2H, H_{b,b'}), 6.82 (dd, *J* = 2.9, 8.5 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.58 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 4H, H_{g,g'}), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H_{g,g'}), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 12.7 Hz, 4H, H_{f,f'}), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 12.9 Hz, 4H, H_{f,f'}).

*RMN*³¹*P* (121 MHz)

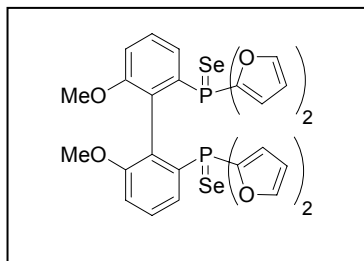
δ (CDCl₃) : 30.0 (¹*J*_{P-Se} = 758 Hz).

(BICUMP)Se₂**C₄₀H₂₈O₂P₂Se₂****M = 760***RMN*¹*H* (300 MHz)

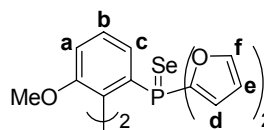
δ (CDCl₃) : 7.02-7.08 (m, 8H, H_{b,b'+f,f'+g,g'}), 7.21 (td, *J* = 1.7, 7.0 Hz, 2H, H_{c,c'}), 7.30-7.35 (m, 2H, H_{d,d'}), 7.39-7.48 (m, 8H, H_{a,a'+f,f'+g,g'}), 7.85 (dd, *J* = 7.5, 15.4 Hz, 4H, H_{e,e'}), 7.90 (dd, *J* = 8.3, 15.1 Hz, 4H, H_{e,e'}).

*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃) : 19.3 (¹*J*_{P-Se} = 761 Hz)

(2-furyl-MeO-BIPHEP)Se₂**C₃₀H₂₄O₄P₂Se₂****M = 668***RMN*¹*H* (400 MHz)

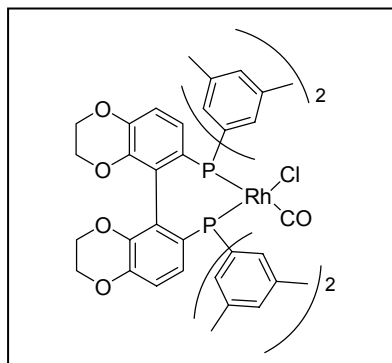
δ (CDCl₃) : 3.47 (s, 6H, OCH₃), 6.24 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H, H_{e,e'}), 6.41 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H, H_{e,e'}), 6.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{a,a'}), 6.89 (m, 2H, H_{d,d'}), 7.17 (m, 2H, H_{d,d'}), 7.26-7.32 (m, 4H, H_{b,b'+c,c'}), 7.48 (m, 2H, H_{f,f'}), 7.60 (m, 2H, H_{f,f'})

*RMN*³¹*P* (162 MHz)

δ (CDCl₃) : -3.6 (¹*J*_{P-Se} = 768 Hz).

- COMPLEXES Rh(P*P)(CO)Cl**

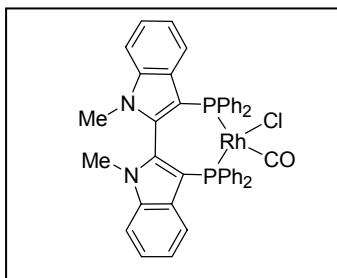
Les complexes [Rh(P*P)(CO)Cl] sont obtenus à partir des diphosphines (P*P) selon la procédure générale IV. Ils sont classés par ordre croissant des fréquences de vibration infrarouge du ligand carbonyle ν(CO), c'est-à-dire par basicité décroissante de l'atome de phosphore.

Rh(3,5-Xyl-SYNPHOS)(CO)Cl*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 21.5 (dd, *J* = 128 Hz, 45 Hz), 44.1 (dd, *J* = 164 Hz, 45 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2008 cm⁻¹.

Rh(N-Me-2-BINP)(CO)Cl

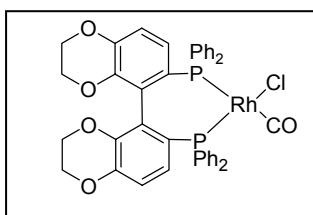


*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 11.9 (dd, *J* = 133 Hz, 38 Hz), 38.0 (dd, *J* = 168 Hz, 38 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2008 cm⁻¹.

Rh(SYNPHOS)(CO)Cl

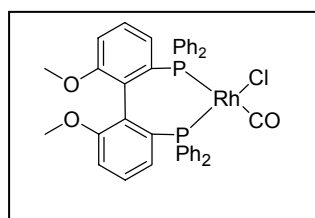


*RMN*³¹*P* (162 MHz)

δ (CDCl₃): 23.4 (dd, *J* = 129 Hz, 46 Hz), 44.9 (dd, *J* = 163 Hz, 46 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2012 cm⁻¹.

Rh(MeO-BIPHEP)(CO)Cl

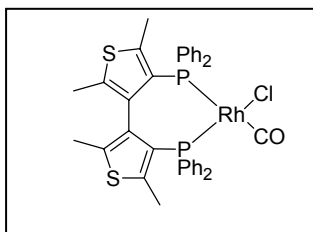


*RMN*³¹*P* (162 MHz)

δ (CDCl₃): 24.0 (dd, *J* = 128 Hz, 45 Hz), 45.0 (dd, *J* = 162 Hz, 45 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2014 cm⁻¹.

Rh(Tetra-Me-BITIOP)(CO)Cl

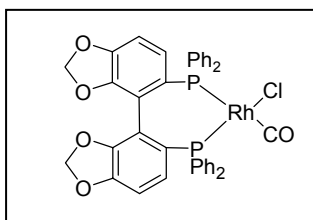


*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 19.3 (dd, J = 126 Hz, 43 Hz), 44.5 (dd, J = 160 Hz, 43 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2014 cm⁻¹.

Rh(SEGPHOS)(CO)Cl

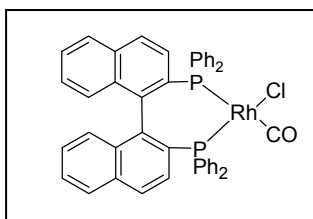


*RMN*³¹*P* (162 MHz)

δ (CDCl₃): 24.1 (dd, J = 131 Hz, 46 Hz), 44.4 (dd, J = 164 Hz, 46 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2016 cm⁻¹.

Rh(BINAP)(CO)Cl

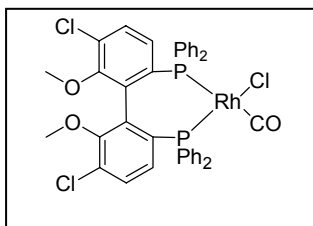


*RMN*³¹*P* (162 MHz)

δ (CDCl₃): 25.2 (dd, J = 127 Hz, 42 Hz), 46.7 (dd, J = 164 Hz, 42 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2017 cm⁻¹.

Rh(Cl-MeO-BIPHEP)(CO)Cl

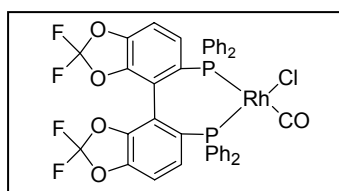


*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 23.1 (dd, J = 128 Hz, 45 Hz), 45.1 (dd, J = 161 Hz, 45 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2018 cm⁻¹.

Rh(DIFLUORPHOS)(CO)Cl

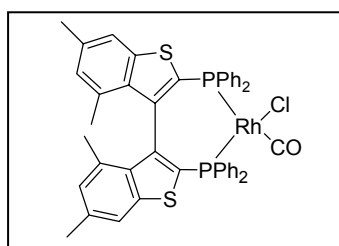


*RMN*³¹*P* (162 MHz)

δ (CDCl₃): 25.3 (dd, J = 129 Hz, 46 Hz), 44.4 (dd, J = 162 Hz, 46 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2024 cm⁻¹.

Rh(Tetra-Me-BITIANP)(CO)Cl

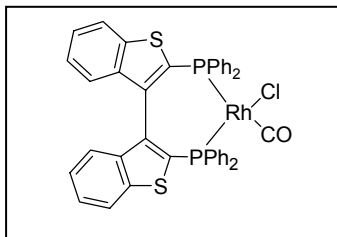


*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 18.4 (dd, J = 133 Hz, 39 Hz), 36.7 (dd, J = 169 Hz, 39 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2024 cm⁻¹.

Rh(BITIANP)(CO)Cl

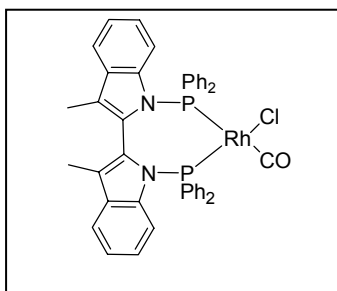


*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 16.0 (dd, J = 131 Hz, 41 Hz), 35.4 (dd, J = 167 Hz, 41 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2028 cm⁻¹.

Rh(BISCAP)(CO)Cl

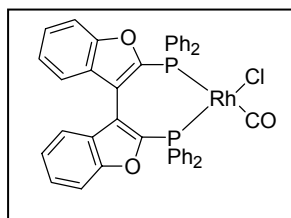


*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 77.8 (dd, J = 151 Hz, 41 Hz), 93.3 (dd, J = 180 Hz, 41 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2032 cm⁻¹.

Rh(BICUMP)(CO)Cl

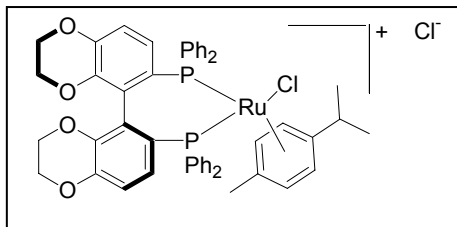


*RMN*³¹*P* (121 MHz)

δ (CDCl₃): 6.8 (dd, J = 128 Hz, 39 Hz), 28.9 (dd, J = 165 Hz, 39 Hz).

IR (CHCl₃): ν (CO) 2033 cm⁻¹.

• COMPLEXES Ru / SYNPHOS ET Ru / DIFLUORPHOS



$\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{P}_2\text{Ru}$

$M = 944$

solide orange

Selon la procédure générale I.5, le complexe (S)-**36a** est obtenu à partir de 122 mg (0.2 mmol) de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ et 256 mg (0.4 mmol, 2eq) de (S)-SYNPHOS (378 mg, 100%).

RMN ^1H (300 MHz)

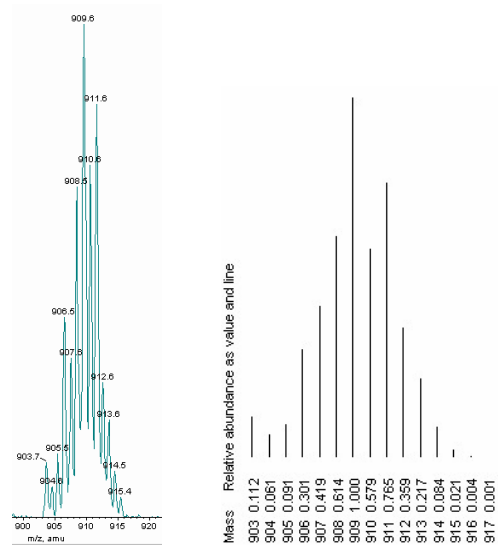
δ (CDCl_3): 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.04 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.78-3.90 (m, 4H), 3.96-4.06 (m, 4H), 4.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 1.7$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.8$ Hz, 10.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.6$ Hz, 10.3 Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.35-7.54 (m, 8H), 7.63-7.71 (m, 4H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.85-8.00 (m, 2H).

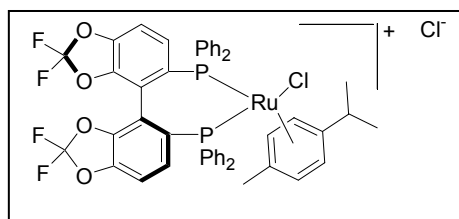
RMN ^{31}P (121 MHz)

δ (CDCl_3): 26.1 (d, $J = 63$ Hz), 40.7 (d, $J = 63$ Hz)

Spectrométrie de masse

M/Z (ES) : 909 ($[\text{RuCl}(\text{SYNPHOS})(p\text{-cymène})]^+$)



$$[(S)\text{-DIFLUORPHOS})\text{Ru}(p\text{-Cy})\text{Cl}]^+ \text{Cl}^-$$
 $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{O}_4\text{P}_2\text{Ru}$ $M = 988$

solide orange

Selon la procédure générale I.5, le complexe (S)-**36b** est obtenu à partir de 122 mg (0.2 mmol) de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ et 273 mg (0.4 mmol) de (S)-DIFLUORPHOS (395 mg, 100%).

RMN^1H (300 MHz)

δ (CDCl_3): 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.02 (brs, 3H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.60-3.79 (m, 1H), 4.30-4.52 (m, 1H), 4.52-4.78 (m, 1H), 5.95-6.17 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01-8.30 (m, 22H).

RMN^{31}P (121 MHz)

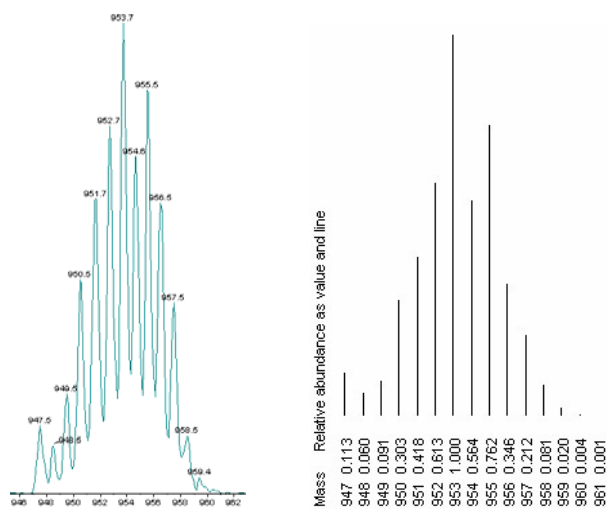
δ (CDCl_3): 27.5 (d, $J = 62$ Hz), 42.8 (d, $J = 62$ Hz).

RMN^{19}F (282 MHz)

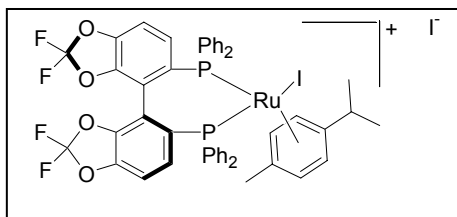
δ (CDCl_3): -50.2 (d, $J = 91$ Hz), -49.4 (d, $J = 91$ Hz), -48.7 (d, $J = 91$ Hz), -47.1 (d, $J = 91$ Hz).

Spectrométrie de masse

M/Z (ES) : 953 ($[\text{RuCl}(\text{DIFLUORPHOS})(p\text{-cymène})]^+$)



$[(S)\text{-DIFLUORPHOS})\text{Ru}(p\text{-Cy})\text{I}]^+ \text{I}^-$

**C₄₈H₃₈I₂F₄O₄P₂Ru****M = 1171****solide marron**

Selon la procédure générale I.5, le complexe (S)-**36c** est obtenu à partir de 20 mg (0.02 mmol) de [RuI₂(*p*-cymène)]₂ et 29.3 mg (0.043 mmol, 2.15 eq) de (S)-DIFLUORPHOS (50 mg, 100%).

RMN ³¹P (162 MHz)

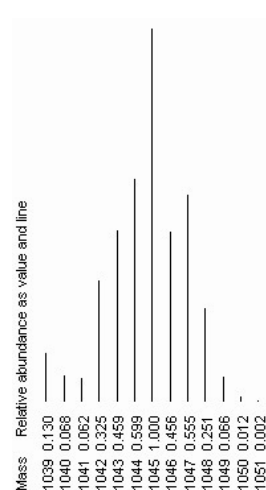
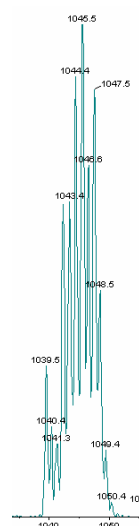
δ (CDCl₃) : 25.4 (d, *J* = 60Hz), 42.9 (d, *J* = 60Hz).

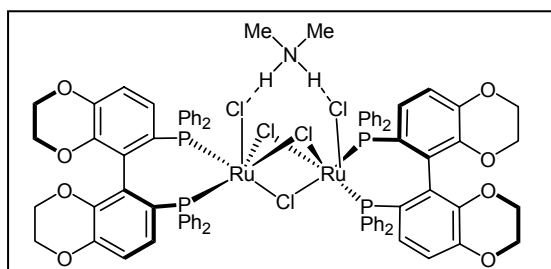
RMN ¹⁹F (376 MHz)

δ (CDCl₃) : -47.7 (d, *J* = 91 Hz), -48.8 (d, *J* = 91 Hz), -49.4 (d, *J* = 91 Hz), -51.0 (d, *J* = 91 Hz).

Spectrométrie de masse :

M/Z (ES) : 1045 ([RuI(DIFLUORPHOS)(*p*-cymène)]⁺)



 $C_{82}H_{72}Cl_5NO_8P_4Ru_2$ $M = 1702$

solide rouge-marron

Selon la procédure générale I.6, le complexe (*S*)-**37a** est obtenu à partir de 25 mg (0.05mmol) de $[Ru(C_6H_6)Cl_2]_2$, 64 mg (0.1 mmol, 2 eq) de (*S*)-SYNPHOS et 0.1 mmol (2 eq) de $NH_2Me_2.HCl$.

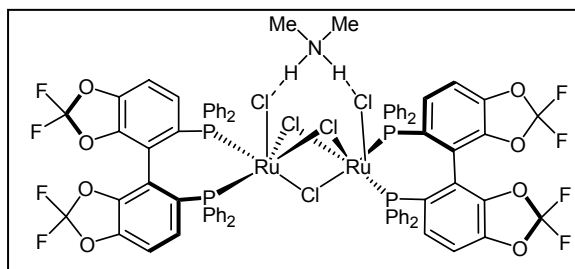
RMN 1H (300 MHz)

δ ($CDCl_3$): 2.66 (s, 6H), 3.89-3.97 (m, 8H), 4.08-4.14 (m, 6H), 4.24-4.28 (m, 2H), 5.99 (dd, $J = 8.7$ Hz, 10.4 Hz, 2H), 6.29 (dd, $J = 1.5$ Hz, 8.7 Hz, 2H), 6.45 (dd, $J = 1.5$ Hz, 8.6 Hz, 2H), 6.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 7.7 Hz, 4H), 6.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.00 (td, $J = 7.3$ Hz, 1.6 Hz, 8H), 7.06-7.27 (m, 14H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.70-7.84 (m, 8H).

RMN ^{31}P (121 MHz)

δ ($CDCl_3$): 51.1 (d, $J = 39$ Hz), 52.9 (d, $J = 39$ Hz).

Un complexe secondaire non identifié est présent dans une proportion de 8-10 % (δ ($CDCl_3$): 53.7 (d, $J = 42$ Hz), 56.6 (d, $J = 42$ Hz)).


 $\text{C}_{78}\text{H}_{56}\text{Cl}_5\text{F}_8\text{NO}_8\text{P}_4\text{Ru}_2$
 $M = 1790$

solide orange

Selon la procédure générale I.6, le complexe (*S*)-**37b** est obtenu à partir de 25 mg (0.05mmol) de $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$, 68 mg (0.1 mmol, 2 eq) de (*S*)-DIFLUORPHOS et 0.1 mmol (2 eq) de $\text{NH}_2\text{Me}_2\cdot\text{HCl}$.

RMN^1H (300 MHz)

δ (CDCl_3): 2.67 (s, 6H), 6.24 (dd, $J = 8.8$ Hz, 9.4 Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.58-6.67 (m, 4H), 6.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.01-7.35 (m, 24 H), 7.41 (t, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.50 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.78 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H).

RMN^{31}P (121 MHz)

δ (CDCl_3): 51.6 (d, $J = 38$ Hz), 52.1 (d, $J = 38$ Hz).

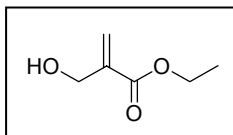
Un complexe secondaire non identifié est présent dans une proportion de 9 % (δ (CDCl_3): 53.5 (d, $J = 41$ Hz), 56.2 (d, $J = 41$ Hz).

RMN^{19}F (282 MHz)

δ (CDCl_3): -51.0 (d, $J = 95$ Hz), -49.5 (d, $J = 95$ Hz), -48.4 (d, $J = 95$ Hz), -45.7 (d, $J = 95$ Hz).

- SUBSTRATS D'HYDROGENATION

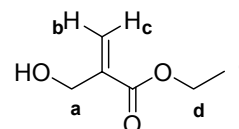
2-hydroxyméthyl-acrylate d'éthyle 62

**C₆H₁₀O₃****M = 130****huile incolore**

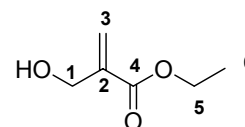
5.6 g (50 mmol, 1 eq) de 1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octane, 150 mL de dioxane et 150 mL d'eau sont introduits dans un tricol de 1L muni d'une arrivée d'argon et d'un bulleur. 3.75 mL de formaldéhyde (solution à 37% dans l'eau, 50 mmol, 1eq) puis 16.3 mL (150 mmol, 3eq) d'acrylate d'éthyle sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 27h. Le brut réactionnel est extrait avec 1L d'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec 500 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 7/3) pour donner 3.8 g d'une huile incolore (58 %).

*Chromatographie sur Couche Mince*R_f = 0.28 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3)*RMN ¹H (300 MHz)*

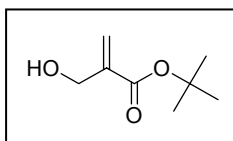
δ(CDCl₃): 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_e), 2.27 (sl, 1H, OH), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_d), 4.33 (sl, 2H, H_a), 5.82 (dt, *J* = 1.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, H_b), 6.25 (dt, *J* = 1.3 Hz, 0.7 Hz, 1H, H_c)

*RMN ¹³C (75 MHz)*

δ(CDCl₃): 14.5 (C₆), 61.2 (C₅), 63.0 (C₁), 125.9 (C₃), 139.9 (C₂), 167.0 (C₄)

*Spectrométrie de masse*

M/Z (ES): 131 ([M+H]⁺); 148 ([M+NH₄]⁺); 153 ([M+Na]⁺)

2-hydroxyméthyl-acrylate de *tert*-butyle 63 $C_8H_{14}O_3$ $M = 158$

huile incolore

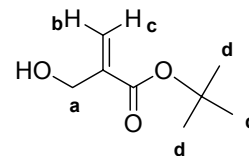
3.4 g (30 mmol, 1 eq) de 1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octane, 100 mL de dioxane et 100 mL d'eau sont introduits dans un tricol de 500 mL muni d'une arrivée d'argon et d'un bulleur. 2.25 mL de formaldéhyde (solution à 37% dans l'eau, 30 mmol, 1eq) puis 14.7 mL (90 mmol, 3eq) d'acrylate d'éthyle sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 48h. Le brut réactionnel est extrait avec 500 mL d'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 8/2) pour donner 1.29 g d'une huile incolore (27 %).

Chromatographie sur Couche Mince

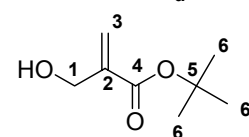
$R_f = 0.39$ (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3)

RMN 1H (300 MHz)

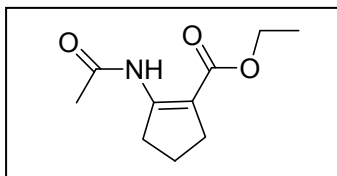
$\delta(CDCl_3)$: 1.51 (s, 9H, H_d), 2.13 (sl, 1H, OH), 4.28 (dd, $J = 0.7$ Hz, 1.3 Hz, 2H, H_a), 5.74 (dt, $J = 1.4$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H_b), 6.15 (dt, $J = 1.4$ Hz, 0.7 Hz, 1H, H_c)

*RMN ^{13}C (75 MHz)*

$\delta(CDCl_3)$: 28.1 (C_6), 62.9 (C_1), 81.4 (C_5), 124.9 (C_3), 140.8 (C_2), 165.7 (C_4)

*Spectrométrie de masse*

M/Z (ES) : 159 ($[M+H]^+$); 176 ($[M+NH_4]^+$); 181 ($[M+Na]^+$)

2-acétamido-cyclopent-1-ène-carboxylate d'éthyle **58a** $C_{10}H_{15}NO_3$ $M = 197$

solide blanc

7.44 mL (50 mmol) de 2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate d'éthyle, 19.3 g (250 mmol, 5 eq.) d'acétate d'ammonium et 125 mL de méthanol sont introduits dans un ballon de 250 mL. Le mélange est agité sous atmosphère d'argon à température ambiante. La réaction est suivie par CCM (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2). Le mélange réactionnel est ensuite concentré, repris dans le dichlorométhane (100 mL) puis filtré. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (200 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées pour donner une huile brune qui prend en masse (9.3 g).

L'huile obtenue est solubilisée dans 50 mL de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon. 27.5 mL (291 mmol, 5.8 eq) d'anhydride acétique et 9.17 mL (112.5 mmol, 2.25 eq) de pyridine distillée sont introduits à 0°C. Le mélange est chauffé au reflux pendant une nuit. La réaction est suivie par CCM (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2). Le mélange est alors concentré à l'évaporateur rotatif. 150 mL d'acétate d'éthyle et 150 mL d'acide chlorhydrique 1N sont alors ajoutés. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution 1N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée pour donner une huile marron. Cette huile est purifiée sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2) pour donner un solide jaune pâle (8.5 g, 71% sur deux étapes).

RMN 1H (300 MHz)

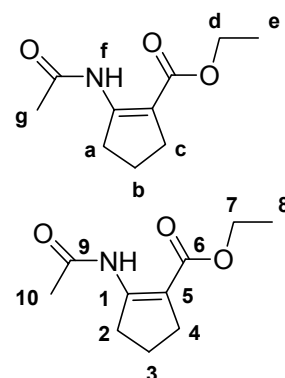
$\delta(CDCl_3)$: 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_e), 1.88 (quint, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_b), 2.12 (s, 3H, H_g), 2.48 (tt, $J = 7.6$ Hz, 1.9 Hz, 2H, H_c), 3.15 (tt, $J = 7.8$ Hz, 1.9 Hz, 2H, H_a), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_d), 10.30 (s, 1H, H_f).

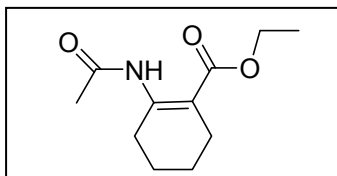
RMN ^{13}C (75 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 14.5 (C_8), 21.1 (C_3), 24.8 (C_{10}), 28.3 (C_4), 34.2 (C_2), 59.9 (C_7), 107.4 (C_5), 155.1 (C_1), 168.0 (C_6), 168.4 (C_9).

Spectrométrie de masse

M/Z (IE) : 197 (M^+)



2-acétamido-cyclohex-1-ène-carboxylate d'éthyle **58b** $C_{11}H_{17}NO_3$ $M = 211$

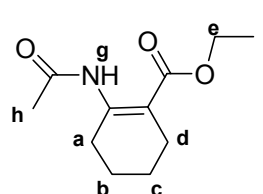
solide blanc

7.95 mL (50 mmol) de 2-oxo-1-cyclohexanecarboxylate d'éthyle, 19.3 g (250 mmol, 5 eq.) d'acétate d'ammonium et 125 mL de méthanol sont introduits dans un ballon de 250 mL. Le mélange est agité sous atmosphère d'argon à température ambiante jusqu'à disparition complète du produit de départ. La réaction est suivie par CCM (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2). Le mélange réactionnel est ensuite concentré, repris dans le dichlorométhane (100 mL) puis filtré. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour donner un solide orange (9.2 g).

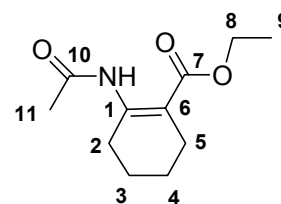
Le solide obtenu est solubilisé dans 50 mL de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon. 27.5 mL (291 mmol, 5.8 eq) d'anhydride acétique et 9.17 mL (112.5 mmol, 2.25 eq) de pyridine distillée sont introduits à 0°C. Le mélange est chauffé au reflux pendant une nuit. La réaction est suivie par CCM (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2). Le mélange est alors concentré à l'évaporateur rotatif. 150 mL d'acétate d'éthyle et 100 mL d'acide chlorhydrique 1N sont alors ajoutés. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution 1N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée pour donner une huile jaune. Cette huile est purifiée sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1) pour donner un solide blanc (6.6 g, 63 % sur deux étapes).

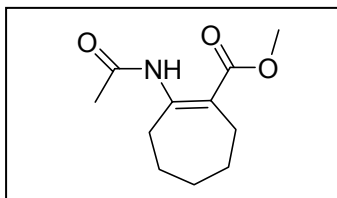
RMN 1H (300 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_f), 1.52-1.66 (m, 4H, $H_{b,c}$), 2.10 (s, 3H, H_h), 2.28-2.32 (m, 2H, H_d), 2.93-2.97 (m, 2H, H_c), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_e), 11.6 (sl, 1H, H_g).

*RMN ^{13}C (75 MHz)*

$\delta(CDCl_3)$: 14.2 (C_9), 20.9 (C_{11}), 21.8 (C_5), 24.2 (C_3), 25.5 (C_4), 29.2 (C_2), 60.2 (C_8), 104.3 (C_6), 152.3 (C_1), 168.7 (C_7), 170.0 (C_{10}).

*Spectrométrie de masse*M/Z (IE) : 211 (M^+)

2-acétamido-cyclohept-1-ène-carboxylate de méthyle **58c** $C_{11}H_{17}NO_3$ $M = 211$

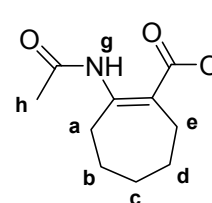
solide blanc

3 mL (19.2 mmol) de 2-oxo-1-cycloheptanecarboxylate de méthyle, 7.4 g (96 mmol, 5 eq.) d'acétate d'ammonium et 50 mL de méthanol sont introduits dans un ballon de 100 mL. Le mélange est agité sous atmosphère d'argon à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. L'agitation est maintenue à température ambiante jusqu'à disparition complète du produit de départ. Le mélange réactionnel est ensuite concentré, repris dans le dichlorométhane (100 mL) puis filtré. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour donner un solide jaune (3.3 g).

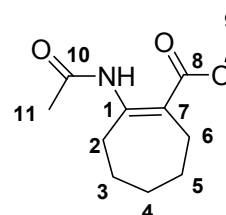
Le solide obtenu est solubilisé dans 20 mL de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon. 10.6 mL (112 mmol, 5.8 eq) d'anhydride acétique et 3.5 mL (43 mmol, 2.25 eq) de pyridine distillée sont introduits à 0°C. Le mélange est chauffé au reflux (90°C) pendant une nuit. La réaction est suivie par CCM (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2). Le mélange est alors concentré à l'évaporateur rotatif. 60 mL d'acétate d'éthyle et 40 mL d'acide chlorhydrique 1N sont alors ajoutés. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution 1N d'acide chlorhydrique (20 mL), de l'eau (20 mL) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 mL). La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée pour donner une huile orange. Cette huile est purifiée sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2) pour donner un solide blanc (3.2 g, 80 % sur deux étapes).

RMN 1H (300 MHz)

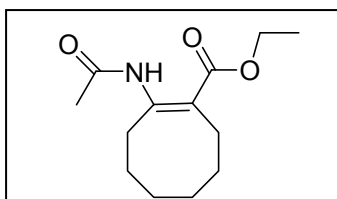
$\delta(CDCl_3)$: 1.41-1.50 (m, 2H, H_c), 1.60-1.68 (m, 2H, H_b ou d), 1.71-1.79 (m, 2H, H_b ou d), 2.11 (s, 3H, H_h), 2.49-2.53 (m, 2H, H_a ou e), 3.04-3.07 (m, 2H, H_a ou e), 3.72 (s, 3H, H_f).

*RMN ^{13}C (75 MHz)*

$\delta(CDCl_3)$: 24.5 (C_6), 25.5 (C_{11}), 25.9 (C_3), 26.4 (C_5), 29.8 (C_2), 31.8 (C_4), 51.6 (C_9), 114.0 (C_7), 158.3 (C_1), 169.2 (C_8), 170.1 (C_{10}).

*Spectrométrie de masse*

M/Z (IE) : 211 (M^+)

2-acétamido-cyclooct-1-ène-carboxylate d'éthyle **58d** $C_{13}H_{21}NO_3$ $M = 239$

solide blanc

1.9 g (9.6 mmol) de 2-oxo-1-cyclooctanecarboxylate d'éthyle, 3.7 g (48 mmol, 5 eq.) d'acétate d'ammonium et 40 mL de méthanol sont introduits dans un ballon de 100 mL. Le mélange est agité sous atmosphère d'argon à température ambiante pendant plusieurs jours. La réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est concentré, repris dans le dichlorométhane (100 mL) puis filtré. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour donner un solide jaune (1.9 g ; conversion 74% par RMN 1H).

Le solide obtenu est solubilisé dans 10 mL de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon. 5.28 mL (55.7 mmol, 5.8 eq) d'anhydride acétique et 1.76 mL (21.6 mmol, 2.25 eq) de pyridine distillée sont introduits à 0°C. Le mélange est chauffé au reflux (90°C) pendant une nuit. La réaction est suivie par CCM (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2). Le mélange est alors concentré à l'évaporateur rotatif. 30 mL d'acétate d'éthyle et 20 mL d'acide chlorhydrique 1N sont alors ajoutés. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution 1N d'acide chlorhydrique (10 mL), de l'eau (10 mL) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (10 mL). La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée pour donner une huile orange. Cette huile est purifiée sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 95/5) pour donner un solide blanc (1.7 g, 75 % sur deux étapes).

RMN 1H (300 MHz)

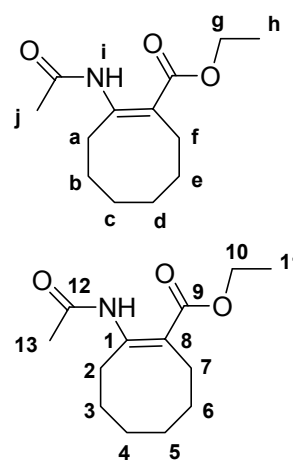
$\delta(CDCl_3)$: 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_h), 1.32-1.46 (m, 4H, H_{c+d}), 1.54-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.76-1.79 (m, 2H, CH_2), 2.12 (s, 3H, H_j), 2.42-2.46 (m, 2H, CH_2), 3.03-3.07 (m, 2H, CH_2), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_g).

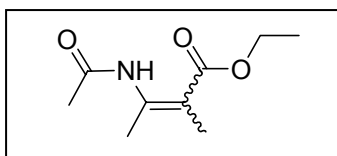
RMN ^{13}C (75 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 14.3 (C_{11}), 25.2 (CH_2), 25.8 (C_{13}), 26.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 27.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 60.3 (C_{10}), 107.5 (C_8), 154.9 (C_1), 168.4 (C_9), 170.0 (C_{12}).

Spectrométrie de masse

$M/Z(IE)$: 239 (M^+)



3-acétamido-2-méthyl-but-2-énoate d'éthyle 58e $C_9H_{15}NO_3$ $M = 185$

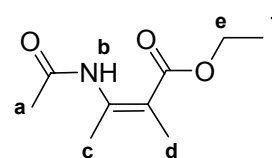
solide blanc

7.0 mL (50 mmol) de 2-méthyl-acétoacétate d'éthyle, 19.3 g (250 mmol, 5 eq) d'acétate d'ammonium et 125 mL de méthanol sont introduits dans un ballon de 250 mL. Le mélange est agité sous atmosphère d'argon à température ambiante pendant 78h. Un échantillon est alors prélevé et traité par une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour donner un solide orange qui est analysé en RMN 1H . La conversion est évaluée à 30%. 19.3 g (250 mmol, 5 eq) d'acétate d'ammonium supplémentaires sont alors ajoutés et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 6 jours. Le mélange réactionnel est concentré, repris dans le dichlorométhane (100 mL) puis filtré. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée pour donner une huile orange qui prend en masse (6 g ; conversion 40% par RMN 1H).

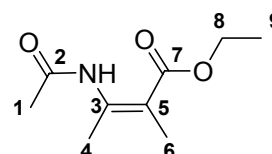
L'huile obtenue est solubilisée dans 50 mL de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon. 27.5 mL (291 mmol, 5.8 eq) d'anhydride acétique et 9.17 mL (112.5 mmol, 2.25 eq) de pyridine distillée sont introduits à 0°C. Le mélange est chauffé au reflux (90°C) pendant trois jours. La réaction est suivie par CCM (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3). Le mélange est alors concentré à l'évaporateur rotatif. 150 mL d'acétate d'éthyle et 100 mL d'acide chlorhydrique 1N sont alors ajoutés. La phase organique est ensuite lavée successivement avec une solution 1N d'acide chlorhydrique (50 mL), de l'eau (50 mL) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée. L'huile obtenue est purifiée sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1) pour donner 860 mg de l'isomère (*Z*) (solide blanc, 9 % sur deux étapes) et 1.36 g de l'isomère (*E*) (solide blanc, 15 % sur deux étapes).

Diastéréoisomère (*Z*)-58e :RMN 1H (300 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_f), 1.82 (q, $J = 0.6$ Hz, 3H, H_c), 2.11 (s, 3H, H_a), 2.40 (q, $J = 0.6$ Hz, 3H, H_d), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 12.6 (C_6), 14.2 (C_9), 17.3 (C_4), 25.5 (C_1), 60.4 (C_8), 103.1 (C_5), 150.3 (C_3), 168.9 (C_7), 170.2 (C_2).



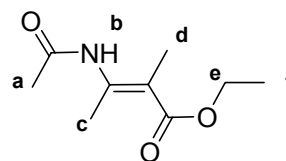
Spectrométrie de masse

M/Z (IC/ NH_3) : 203 ($[M+NH_4]^+$), 186 ($[M+H]^+$)

Diastéréoisomère (E)-58e :

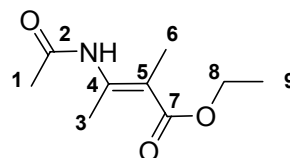
*RMN*¹*H* (300 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_f), 1.75 (q, $J = 1.0$ Hz, 3H, H_c), 2.19 (s, 3H, H_a), 2.27 (q, $J = 1.5$ Hz, 3H, H_d), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_e).



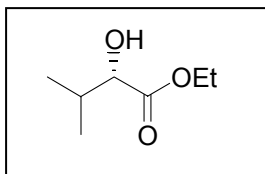
*RMN*¹³*C* (75 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 12.6 (C₆), 14.1 (C₉), 19.1 (C₃), 20.6 (C₁), 60.5 (C₈), 117.6 (C₅), 156.3 (C₄), 167.5 (C₇), 167.7 (C₂).



• **PRODUITS D'HYDROGENATION**

(2S)-2-hydroxy-3-méthylbutanoate d'éthyle 35d



C₇H₁₄O₃

M = 146

huile incolore

Obtenu après hydrogénation du 2-oxo-3-méthylbutanoate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG sur colonne chirale.

RMN ¹H (200 MHz)

δ(CDCl₃): 0.87 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)), 1.02 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)), 1.30 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.08 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.72 (sl, 1H, OH), 4.02 (d, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, CHOH), 4.23 (qd, ⁵J_{HH} = 1.8 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃)

Chromatographie en phase gazeuse chirale:

Colonne : Lipodex A

Gaz vecteur : hélium

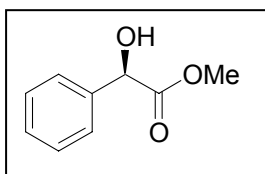
Débit : 1mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 45°C

t_R (S) = 39.3 min, t_R (R) = 40.2 min

(2R)-2-hydroxy-2-phényléthanoate de méthyle 35e



C₉H₁₀O₃

M = 166

huile incolore

Obtenu après hydrogénation du 2-oxo-2-phényléthanoate de méthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG sur colonne chirale.

RMN ^1H (200 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3.74 (s, 3H, CH_3), 4.05 (sl, 1H, OH), 5.18 (s, 1H, CH-O), 7.27-7.45 (m, 5H, C_6H_5)

Chromatographie en phase gazeuse chirale:

Colonne Lipodex A

Gaz vecteur : hélium

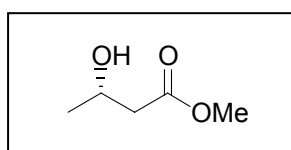
Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 100°C

$t_R(S) = 31.2$ min ; $t_R(R) = 33.3$ min

(3S)-3-hydroxybutanoate de méthyle 35a



$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$

M = 118

huile incolore

Obtenu après hydrogénation de l'acétoacétate de méthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). 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 (200 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 3H, CH_3CHOH), 2.31-2.52 (m, 2H, CH_2), 3.06 (sl, 1H, CHOH), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (m, 1H, CHOH)

RMN ^{13}C (50 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 22.4 (CH_3), 42.6 (CH_2), 51.5 (OCH_3), 64.1 (CH-O), 173.0 (C=O)

Chromatographie en phase gazeuse chirale:

Colonne : Lipodex A

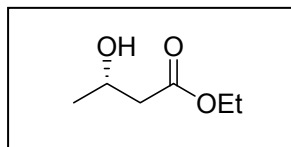
Gaz vecteur : hélium

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

$t_R(S) = 45.3$ min, $t_R(R) = 48.0$ min

(3S)-3-hydroxybutanoate d'éthyle**C₆H₁₂O₃****M = 132****huile incolore**

Obtenu après hydrogénation de l'acétoacétate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃): 1.22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.40 (dd, *J* = 8.5 Hz, 16.5 Hz, 1H, CH₂), 2.49 (dd, *J* = 3.7 Hz, 16.5 Hz, 1H, CH₂), 2.99 (s, 1H, OH), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.13-4.21 (m, 1H, CHOH).

HPLC chirale :

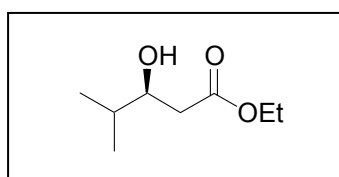
Colonne : Chiralcel ODH

hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

t_R (R) = 7.9 min, t_R (S) = 10.1 min

(3S)-3-hydroxy-4-méthylpentanoate d'éthyle 35b**C₈H₁₆O₃****M = 160****huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du 3-oxo-4-méthylpentanoate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG sur colonne chirale.

RMN ¹H (200 MHz)

δ(CDCl₃): 0.91 (d, *J* = 6.3Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, *J* = 6.3Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.70 (sept, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.38 (dd, *J* = 8.9 Hz, 16.3 Hz, 1H, CH₂),

2.50 (dd, $J = 8.9$ Hz, 16.3 Hz, 1H, CH_2), 2.78 (sl, 1H, CHOH), 3.78 (ddd, $J = 3.5$ Hz, 5.7 Hz, 9.1 Hz, 1H, CHOH), 4.17 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

RMN^{13}C (50 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 14.1 (OCH_2CH_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 (CH_2), 60.6 (OCH_2CH_3), 72.7 (CH-OH), 173.4 (C=O).

Chromatographie en phase gazeuse chirale:

Colonne : Lipodex A

Gaz vecteur : hélium

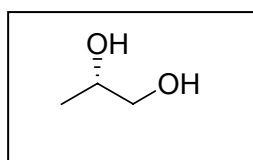
Débit : 0,5 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 40°C (15 min) et 0,5°C/min jusqu'à 70°C

t_R (S) = 93.4 min, t_R (R) = 94.9 min

(2S)-propan-1,2-diol 35f



$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$

M = 76

huile incolore

Obtenu après hydrogénation du 2-oxo-propan-1-ol selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG sur colonne chirale.

RMN^1H (200 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 3.35 (dd, $J = 7.9$ Hz, 11.3 Hz, 1H, CH_2), 3.58 (dd, $J = 2.8$ Hz, 11.3 Hz, 1H, CH_2), 3.77-3.91 (m, 1H, CHOH).

Chromatographie en phase gazeuse chirale :

Colonne Hydrodex- β -G-TBDM

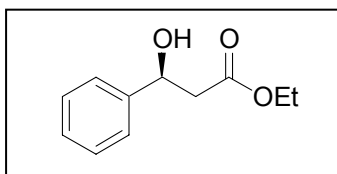
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1.3 mL/min

T injecteur : 250°C ; T détecteur : 260°C

T four : 40 °C (30min) puis 1°C/min jusqu'à 100 °C

t_R (S) = 57.4 ; t_R (R) = 59.1

(3R)-3-hydroxy-3-phénylpropanoate d'éthyle 35c**C₁₁H₁₄O₃****M = 194****huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du benzoylacétate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG ou HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃): 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.69 (dd, *J* = 4.3 Hz, 16.2 Hz, 1H, CH₂), 2.72 (dd, *J* = 8.4 Hz, 16.3 Hz, 1H, CH₂), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.12 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHOH), 7.25-7.38 (m, 5H, C₆H₅)

Chromatographie en Phase Gazeuse chirale:

Colonne : Lipodex A

Gaz vecteur : hélium

Débit : 1mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 110°C

t_R (S) = 74.1 min, t_R (R) = 75.4 min

HPLC chirale :

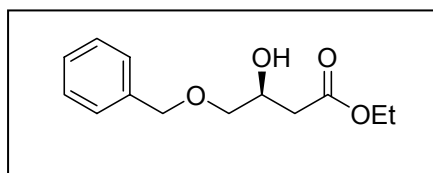
Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 1 mL/min

λ = 254 nm

t_R (S) = 11.1 min, t_R (R) = 13.5 min

(3S)-4-benzyloxy-3-hydroxybutyrate d'éthyle 45**C₁₃H₁₈O₄****M = 238****huile incolore**

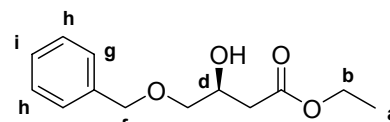
Obtenu par hydrogénation asymétrique du 4-benzyloxy-3-oxobutyrat d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

Chromatographie sur Couche Mince

$R_f = 0.45$ (cyclohexane / acétate d'éthyle : 6/4)

RMN ^1H (300 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_a), 2.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_c), 2.95 (brs, 1H, OH), 3.48 (dd, $J = 5.9$ Hz, 9.6 Hz, 1H, H_e), 3.52 (dd, $J = 4.6$ Hz, 9.6 Hz, 1H, H_e'), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_b), 4.21-4.26 (m, 1H, H_d), 4.56 (s, 2H, H_f), 7.26-7.36 (m, 5H, $\text{H}_{g,h,i}$)



HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

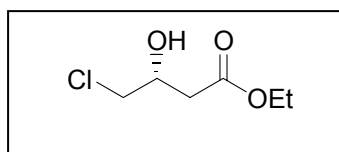
hexane/iPrOH (90/10)

Débit : 0.8 mL/min

$\lambda = 215$ nm

$t_R(S) = 13.1$ min ; $t_R(R) = 14.9$ min

(3R)-4-chloro-3-hydroxybutanoate d'éthyle 35k



$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}_3$

$M = 167$

huile incolore

Obtenu après hydrogénation du 4-chloroacétoacétate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG sur colonne chirale.

RMN ^1H (300 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.58 (dd, $J = 7.4$ Hz, 16.4 Hz, 1H, CH_2COOEt), 2.65 (dd, $J = 4.9$ Hz, 16.4 Hz, 1H, CH_2COOEt), 3.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, $\text{Cl}(\text{CH}_2)$), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.21-4.27 (m, 1H, CHOH).

Chromatographie en phase gazeuse chirale:

Colonne : Lipodex A

Gaz vecteur : hélium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : isotherme 70°C

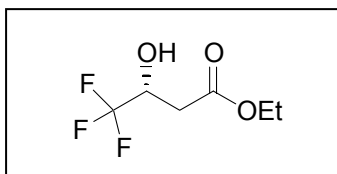
$t_R(S) = 74.5$ min, $t_R(R) = 77.8$ min

HPLC chirale :

Colonne : Chiralcel ODH

hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 1 mL/min

 $\lambda = 215 \text{ nm}$ $t_R (S) = 9.7 \text{ min}$, $t_R (R) = 18.2 \text{ min}$ **(3R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoate d'éthyle 35h** $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ $M = 186$

huile incolore

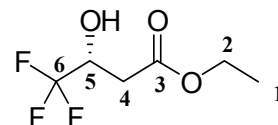
Obtenu après hydrogénation du 4,4,4-trifluoroacétoacétate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG sur colonne chirale.

RMN ^1H (200 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.29 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), 2.63-2.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}$), 4.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, CHOH), 4.23 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 4.36-4.55 (m, 1H, CHOH)

RMN ^{13}C (50 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 14.4 (C_1), 31.5 (C_4), 60.1 (C_2), 66.9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 31 \text{ Hz}$, C_5), 123.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 280 \text{ Hz}$, C_6), 171.6 (C_3)

*RMN ^{19}F (282 MHz)*

$\delta(\text{CDCl}_3)$: -80,5 (d, $^3J_{\text{F-H}} = 5,9 \text{ Hz}$).

Chromatographie en phase gazeuse chirale:

Colonne : Lipodex A

Gaz vecteur : hélium

Débit : 1 mL/min

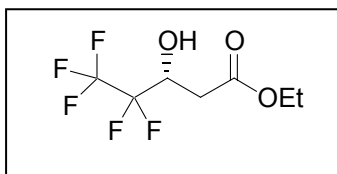
T injecteur : 250°C , T détecteur : 260°C T four : 50°C (15 min) et 2°C/min jusqu'à 100°C . $t_R (S) = 30.8 \text{ min}$, $t_R (R) = 31.1 \text{ min}$ *HPLC chirale*

Colonne Chiralpak AD

hexane/iPrOH (98/02)

Débit : 1 mL/min

 $\lambda = 215 \text{ nm}$ $t_R (S) = 12.1 \text{ min}$; $t_R (R) = 15.9 \text{ min}$

(3R)-5,5,5,4,4-pentafluoro-3-hydroxy-pentanoate d'éthyle 35i**C₇H₉F₅O₃****M = 236****huile incolore**

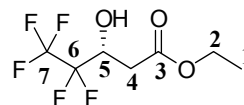
Obtenu après hydrogénation du 5,5,5,4,4-pentafluoro-3-oxopentanoate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage C.P.G. sur colonne chirale.

RMN ¹H (200 MHz)

δ(CDCl₃): 1.27 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.60-2.85 (m, 2H, CH₂C(O)OEt), 3.99 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H, CHOH), 4.23 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.47-4.68 (m, 1H, CHOH)

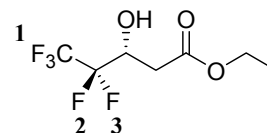
RMN ¹³C (50 MHz)

δ(CDCl₃): 14.4 (C₁), 34.1 (C₄), 62.0 (C₂), 68.7 (t, J = 26 Hz, C₅), 111.2-135.0 (m, C_{6,7}), 171.5 (C₃)



RMN ¹⁹F (282 MHz)

δ(CDCl₃): -131.8 (dd, ³J_{F-H} = 18 Hz, ²J_{F-F} = 277 Hz, 1F, F₂), -123.1 (d, ³J_{F-H} = 5 Hz, ²J_{F-F} = 277 Hz, 1F, F₃), -82.2 (s, 3F, F₁)



Chromatographie en phase gazeuse chirale :

Colonne : Lipodex A

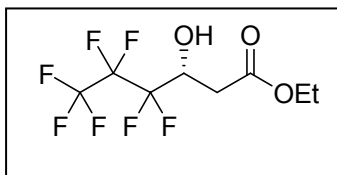
Gaz vecteur : hélium

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_R (R) = 82.3 min, t_R (S) = 83.4 min

(3R)-4,4,5,5,6,6,6-heptafluoro-3-hydroxy-hexanoate d'éthyle 41**C₈H₉F₇O₃****M = 286****huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du 4,4,5,5,6,6,6-heptafluoro-3-oxohexanoate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). 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 (200 MHz)

δ(CDCl₃): 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.74-2.77 (m, 2H, CH₂C(O)OEt), 3.78 (dl, *J* = 5.7 Hz, 1H, CHOH), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.51-4.68 (m, 1H, CHOH).

Chromatographie en phase gazeuse chirale :

Colonne : Lipodex A

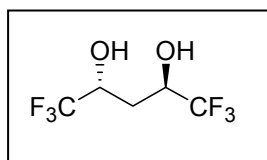
Gaz vecteur : hélium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C, T détecteur : 260°C

T four : 50°C (30 min) et 1°C/min jusqu'à 100°C.

t_R (R) = 52.9 min, t_R (S) = 53.3 min

(2R,4R)-1,1,1,5,5,5-hexafluoro-2,4-pentanediol 35j**C₅H₆F₆O₂****M = 212****huile incolore**

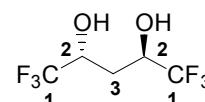
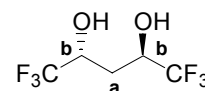
Obtenu après hydrogénation de la 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-2,4-pentanedione selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction sous pression réduite, la conversion est déterminée par analyse RMN ¹H du brut de réaction. Les excès diastéréomériques sont déterminés par RMN ¹⁹F et dosage CPG sur colonne chirale. Les excès énantiomériques sont déterminés par dosage CPG sur colonne chirale.

RMN ¹H (200 MHz):

δ (MeOD) : 1.78 (dd, *J* = 5.3 Hz, 8.2 Hz, 2H, H_a), 4.06-4.20 (m, 2H, H_b).

RMN ¹³C (50 MHz):

δ (MeOD) : 31.2 (C₃), 66.7 (q, *J* = 31 Hz, C₂), 127.0 (q, *J* = 279 Hz, C₁).



RMN ^{19}F (376 MHz):

δ (MeOD) : -82.12 (d, $J = 7.1$ Hz).

Chromatographie en phase gazeuse chirale :

Colonne Lipodex A

Gaz vecteur : helium

Débit : 1 mL/min

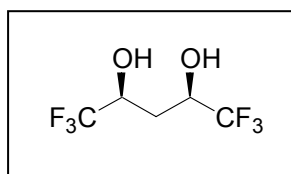
T injecteur : 250°C ; T détecteur : 260°C

T four : 100°C

t_R (R,R) = 14.1 min

t_R (S,S) = 16.6 min

(2S,4R)-1,1,1,5,5,5-hexafluoro-2,4-pentanediol 35j



C₅H₆F₆O₂

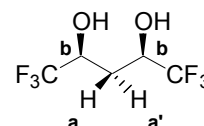
M = 212

huile incolore

Obtenu à partir de la de la 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-2,4-pentanedione selon le mode opératoire général d'obtention des alcools racémiques (procédure I.8). Les diastéréomères *anti* et *méso* sont séparés sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol, 95/5).

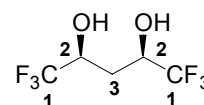
RMN ^1H (200 MHz)

δ (MeOD) : 1.86 (dt, $J = 8.0$ Hz, 14.6 Hz, 1H, H_a), 2.06 (dt, $J = 5.3$ Hz, 14.6 Hz, 1H, H_{a'}), 4.14 (m, 2H, H_b).



RMN ^{13}C (50 MHz)

δ (MeOD) : 30.1 (C₃), 65.4 (q, $J = 31$ Hz, C₂), 124.3 (q, $J = 280$ Hz, C₁).



RMN ^{19}F (376 MHz)

δ (MeOD) : -81.84 (d, $J = 6.8$ Hz).

Chromatographie en phase gazeuse chirale :

Colonne Lipodex A

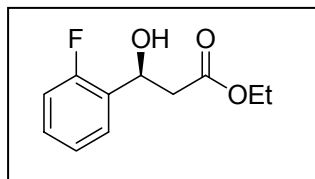
Gaz vecteur : helium

Débit : 1 mL/min

T injecteur : 250°C ; T détecteur : 260°C

T four : 100°C

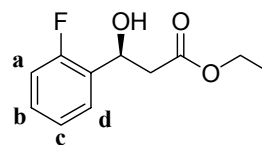
t_R (S,R) = 12.3 min

(3S)-3-hydroxy-3-(2-fluorophenyl)-propanoate d'éthyle**C₁₁H₁₃FO₃****M = 212****huile incolore**

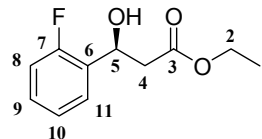
Obtenu après hydrogénation du (2-fluorobenzoyl)acétate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage CPG ou HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (200 MHz):

δ (CDCl₃) : 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.76 (m, 2H, CH₂), 3.63 (sl, 1H, CHOH), 4.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.41 (dd, *J* = 8.3 Hz, 4.2 Hz, 1H, CHOH), 7.01 (ddd, *J* = 10.5 Hz, 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, H_a), 7.15 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.4 Hz, 1H, H_c), 7.20-7.29 (m, 1H, H_b), 7.53 (td, *J* = 2.0 Hz, 7.5 Hz, 1H, H_d).

*RMN ¹³C (50 MHz):*

δ (CDCl₃) : 13.9 (OCH₂CH₃, C₁), 41.7 (CH₂, C₄), 60.8 (OCH₂CH₃, C₂), 64.4 (CH-OH, C₅), 115.0 (d, *J* = 21.4 Hz, C₈), 124.2 (C₁₀), 127.1 (d, *J* = 8.1 Hz, C₁₁), 129.0 (d, *J* = 8.1 Hz, C₉), 129.5 (d, *J* = 13.1 Hz, C₆), 159.3 (d, *J* = 244 Hz, C₇), 172.3 (C=O, C₃).

*RMN ¹⁹F (376 MHz)*

δ (CDCl₃) : -119.59 (ddd, *J* = 10.5 Hz, 7.6 Hz, 5.0 Hz).

Chromatographie en phase gazeuse chirale:

Colonne Lipodex A

Gaz vecteur : helium

Débit : 1 mL/min

T (injecteur) : 250°C

T (détecteur) : 260°C

T (four) : 110°C

t_R (S) = 58.6 min *t_R* (R) = 61.8 min*HPLC chirale :*

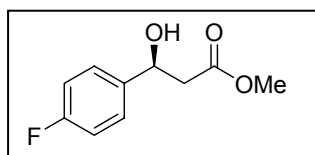
Colonne Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 1 mL/min

λ = 254 nm

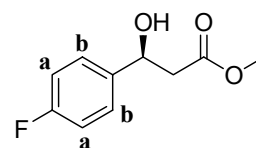
t_R (S) = 8.8 min *t_R* (R) = 14.3 min

(3S)-3-hydroxy-3-(4-fluorophenyl)-propanoate de méthyle**C₁₀H₁₁FO₃****M = 198****huile incolore**

Obtenu après hydrogénation du (4-fluorobenzoyl)acétate de méthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

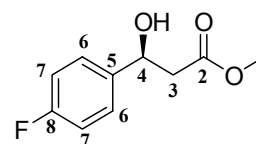
RMN ¹H (200 MHz):

δ (CDCl₃) : 2.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH₂), 2.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH₂), 5.09 (dd, *J* = 8.2 Hz, 4.7 Hz, 1H, CHOH), 7.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_a), 7.32 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.4 Hz, 2H, H_b).



RMN ¹³C (50 MHz):

δ (CDCl₃) : 40.8 (C₃), 49.5 (C₁), 67.2 (C₄), 113.0 (d, *J* = 21 Hz, C₇), 124.0 (d, *J* = 8 Hz, C₆), 135.9 (C₅), 159.9 (d, *J* = 244 Hz, C₈), 170.3 (C₂).



RMN ¹⁹F (376 MHz)

δ (CDCl₃) : 115.05 (tt, *J* = 8.6 Hz, 5.4 Hz)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

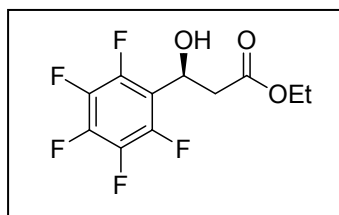
hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 1 mL/min

λ = 254 nm

t_R (S) = 13.4 min

t_R (R) = 15.0 min

(3S)-3-hydroxy-3-(pentafluorophenyl)-propanoate d'éthyle**C₁₁H₉F₅O₃****M = 284****solide blanc**

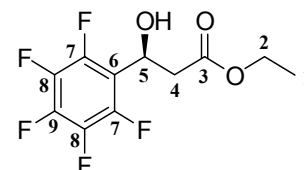
Obtenu après hydrogénation du (pentafluorobenzoyl)acétate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ^1H (200 MHz):

δ (CDCl_3): 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.74 (dd, $J = 16.5$ Hz, 4.3 Hz, 1H, CH_2), 3.12 (dd, $J = 16.5$ Hz, 9.2 Hz, 1H, CH_2), 3.57 (sl, 1H, CHOH), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.51 (dd, $J = 9.2$ Hz, 4.3 Hz, 1H, CHOH).

RMN ^{13}C (50 MHz):

δ (CDCl_3): 13.9 (OCH_2CH_3 , C_1), 40.2 (CH_2 , C_4), 61.1 (OCH_2CH_3 , C_2), 61.9 (CH-OH , C_5), 115.1 (C_6), 137.5 (d, $J = 251$ Hz, C_8), 140.5 (d, $J = 250$ Hz, C_9), 144.8 (d, $J = 248$ Hz, C_7), 172.3 (C=O , C_3).



RMN ^{19}F (376 MHz)

δ (CDCl_3): -162.07 (td, $J = 20.0$ Hz, 6.0 Hz, 2F, F_{meta}), -154.72 (t, $J = 20.0$ Hz, 1F, F_{para}), -143.08 (dd, $J = 20.0$ Hz, 6.0 Hz, 2F, F_{ortho}).

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (95/5)

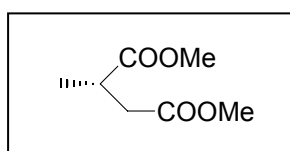
Débit : 1 mL/min

$\lambda = 254$ nm

t_R (S) = 8.4 min

t_R (R) = 9.6 min

(S)-méthylsuccinate de diméthyle 35g



$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$

$M = 160$

huile incolore

Obtenu après hydrogénation de l'itaconate de diméthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ^1H (200 MHz)

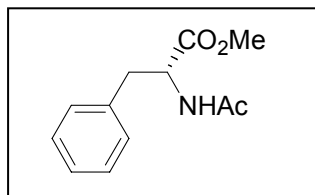
δ (CDCl_3): 1.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH), 2.33 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^1J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, 1H, CH_2), 2.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^1J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, 1H, CH_2), 2.85 (m, 1H, CH_3CH), 3.61 (s, 3H, C(O)OCH_3), 3.62 (s, 3H, C(O)OCH_3)

HPLC chirale :

Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (98/2)

Débit : 0.8 mL/min

 $\lambda = 215 \text{ nm}$ $t_R (S) = 10.6 \text{ min}$, $t_R (R) = 20.8 \text{ min}$ **(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 selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN 1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN 1H (300 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 1.99 (s, 3H, CH_3), 3.09 (dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 13.8 Hz, 1H, CH_2), 3.16 (dd, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 13.8 Hz, 1H, CH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.89 (dt, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 5.7 Hz, 1H, $H-CO$), 5.89 (dl, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, NH), 7.08 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 7.4 Hz, 2H, C_6H_5 , H_{ortho}), 7.24-7.35 (m, 3H, C_6H_5 , $H_{meta+para}$).

RMN ^{13}C (50 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 23.0 ($CH_3C(O)$), 38.1 (CH_2), 52.2 (CH), 53.0 (CH_3O), 127.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 136.7 ($arom$), 169.1 ($NHC(O)CH_3$), 172.0 ($C(O)OCH_3$).

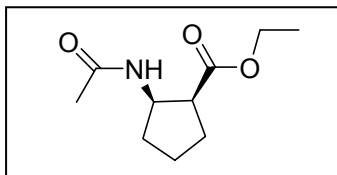
HPLC chirale :

Colonne : Chiralcel OD-H

Hexane/iPrOH (90/10)

Débit : 1,0 mL/min

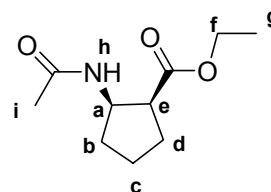
 $\lambda = 215 \text{ nm}$ $t_R (R) = 10.8 \text{ min}$, $t_R (S) = 13.4 \text{ min}$

cis*-(1*S*,2*R*)-2-acétamido-cyclopentanecarboxylate d'éthyle 59a****C₁₀H₁₇NO₃*M = 199**

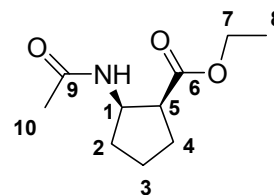
Obtenu après hydrogénation du 2-acétamido-cyclopent-1-ène-carboxylate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion et l'excès diastéréomérique sont déterminés par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃): 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_g), 1.55-1.70 (m, 2H, H_c), 1.75-1.85 (m, 1H, H_b), 1.93-2.00 (m, 3H, H_{b+d}), 1.94 (s, 3H, H_i), 2.97 (dt, *J* = 7.2 Hz, 7.5 Hz, 1H, H_e), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_f), 4.49 (dt, *J* = 7.3 Hz, 7.7 Hz, 1H, H_a), 6.17 (sl, 1H, H_h).

***RMN ¹³C (75 MHz)***

δ(CDCl₃): 14.6 (C₈), 22.6 (C₃), 23.8 (C₁₀); 28.6 (C₄), 32.4 (C₂), 46.7 (C₅), 52.4 (C₁), 60.9 (C₇), 169.9 (C₆), 175.1 (C₉).

***Spectrométrie de masse***

M/Z (IC/NH₃) : 200 ([M+H]⁺)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OJ

Hexane/Isopropanol 98/2

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

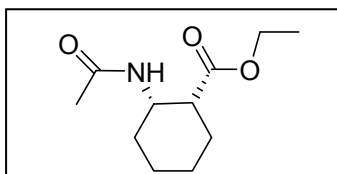
t_R(1*R*, 2*S*) = 15.8 min

t_R (1*S*, 2*R*) = 18.7 min

Pouvoir rotatoire

[α]_D +89 (*c*=1; CHCl₃; *ed*>99%; *ee*>99%) (litt. [α]_D +85.9 (*c* = 0.9; CHCl₃ ; *ee* = 99%)⁴⁶⁶)

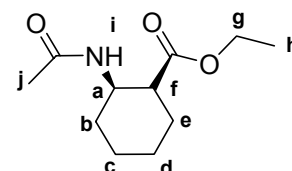
⁴⁶⁶ Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9570.

cis-(1*R*,2*S*)-2-acétamido-cyclohexanecarboxylate d'éthyle 59b**C₁₁H₁₉NO₃****M = 213**

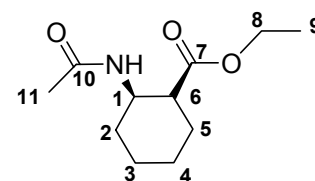
Obtenu après hydrogénation du 2-acétamido-cyclohex-1-ène-carboxylate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion et l'excès diastéréomérique sont déterminés par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃): 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_h), 1.24-1.29 (m, 1H, CH₂), 1.43-1.57 (m, 2H, CH₂), 1.58-1.72 (m, 4H, CH₂), 1.94 (s, 3H, H_j), 2.03-2.10 (m, 1H, H_e), 2.77 (m, 1H, H_f), 6.44 (sl, 1H, H_i), 4.09-4.20 (m, 3H, H_{a,g}).

*RMN ¹³C (75 MHz)*

δ (CDCl₃): 14.2 (C₉), 22.3 (C₅), 23.6 (C₁₁), 24.1 (C₃), 27.3 (C₄), 29.3 (C₂), 44.3 (C₆), 47.8 (C₁), 60.4 (C₈), 169.1 (C₇), 174.2 (C₁₀).

*Spectrométrie de masse*

m/z (IC/NH₃) : 231 ([M+NH₄]⁺), 214 ([M+H]⁺)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OJ

Hexane/Isopropanol 98/2

Débit : 0.5 mL/min

λ = 215 nm

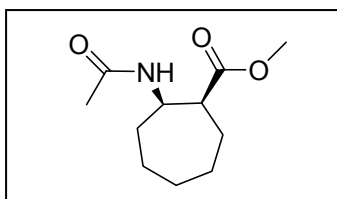
t_R(1*R*, 2*S*) = 19.2 min

t_R (1*S*, 2*R*) = 20.9 min

Pouvoir rotatoire

[α]_D -51 (*c*=1; CHCl₃; *ed*>99%; *ee* = 93%)

(litt. (1*S*,2*R*): [α]_D + 50 (*c* = 2.2; CHCl₃ ; *ee* = 92%))⁴⁶⁶

cis*-(1*S*,2*R*)-2-acétamido-cycloheptanecarboxylate de méthyle **59c***C₁₁H₁₉NO₃****M = 213**

Obtenu après hydrogénation du 2-acétamido-cyclohept-1-ène-carboxylate de méthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion et l'excès diastéréomérique sont déterminés par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃): 1.40-1.67 (m, 6H, CH₂), 1.67-1.84 (m, 3H, CH₂), 1.94 (s, 3H, H_j), 1.89-1.94 (m, 1H, CH₂, H_f), 2.88-2.93 (m, 1H, H_g), 3.70 (s, 3H, H_h); 4.15-4.31 (m, 1H, H_a), 6.2 (sl, 1H, H_i).

RMN ¹³C (75 MHz)

δ (CDCl₃): 23.8 (C₁₁), 24.8, 25.4, 27.2, 27.4, 32.8 (CH₂), 47.8 (C₇); 51.0 (C₁), 51.8 (C₉), 169.1 (C₈), 175.4 (C₁₀).

Spectrométrie de masse

M/Z(IC/NH₃) : 214 ([M+H]⁺)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

Hexane/Isopropanol 98/2

Débit : 1 mL/min

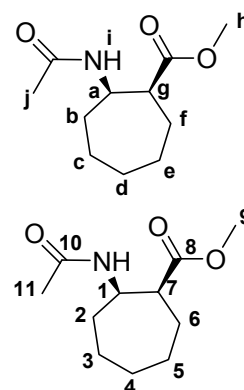
λ = 215 nm

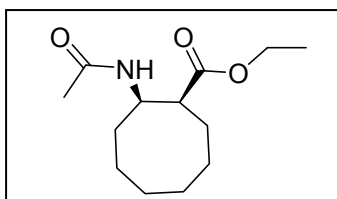
t_R(1*R*, 2*S*) = 16.1 min

t_R (1*S*, 2*R*) = 18.0 min

Pouvoir rotatoire

[α]_D +15 (c=1; CHCl₃; *ed*>99%; *ee*=84%)

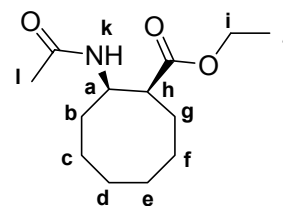


cis*-(1*S*,2*R*)-2-acétamido-cyclooctanecarboxylate d'éthyle **59d***C₁₂H₂₁NO₃****M = 241**

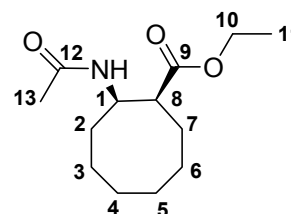
Obtenu après hydrogénation du 2-acétamido-cyclooct-1-ène-carboxylate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion et l'excès diastéréomérique sont déterminés par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃): 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_j), 1.50-1.90 (m, 11H), 1.92 (s, 3H, H_l), 1.92-1.99 (m, 1H, H_g), 2.80-2.86 (m, 1H, H_h), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_i), 4.39-4.46 (m, 1H, H_a), 6.06 (s, 1H, H_k).

**RMN ¹³C (75 MHz)**

δ (CDCl₃): 14.4 (C₁₁), 23.7 (C₁₃), 24.9, 25.5, 26.0, 26.7, 27.3, 31.6 (CH₂), 46.9 (C₈), 48.7 (C₁), 60.8 (C₁₀), 169.0 (C₉), 175.0 (C₁₂).

**Spectrométrie de masse**

M/Z(IC/NH₃) : 242 ([M+H]⁺)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

Hexane/Isopropanol 98/2

Débit : 0.5 mL/min

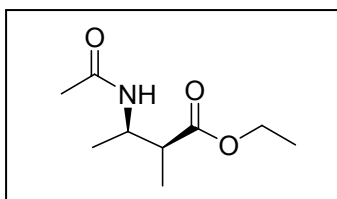
λ = 215 nm

t_R(1*R*, 2*S*) = 21.2 min

t_R (1*S*, 2*R*) = 23.8 min

Pouvoir rotatoire

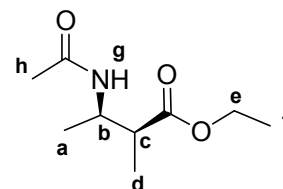
[α]_D -18 (*c*=1; CHCl₃; *ed*>99%; *ee*=41%) (litt. [α]_D -17.9 (*c*=1.9; CHCl₃; *ee*=44 %) ⁴⁶⁶

(2*S*,3*R*)-3-acétamido-2-méthyl-butanoate d'éthyle 59e**C₉H₁₇NO₃****M = 187**

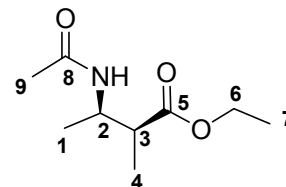
Obtenu après hydrogénation du (Z)-3-acétamido-2-méthyl-but-2-énoate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion et l'excès diastéréomérique sont déterminés par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃): 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_a), 1.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, H_d), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_f), 1.98 (s, 3H, H_h), 2.64 (qd, *J* = 4.8 Hz, 7.2 Hz, 1H, H_c), 4.17 (m, 1H, H_b), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_e), 6.10 (s, 1H, H_g).

*RMN ¹³C (75 MHz)*

δ (CDCl₃): 13.7 (C₄), 14.2 (C₇), 16.6 (C₁), 23.5 (C₉), 43.9 (C₃), 47.0 (C₂), 60.4 (C₆), 169.1 (C₅), 174.3 (C₈).

*Spectrométrie de masse*

M/Z (IC/NH₃) : 205 ([M+NH₄]⁺), 188 ([M+H]⁺)

HPLC chirale

Colonne Chiralpak AS-H

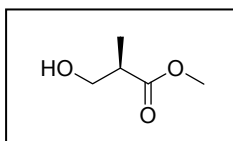
Hexane/Isopropanol 95/5

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

t_R(1*R*, 2*S*) = 30.7 mint_R(1*S*, 2*R*) = 33.2 min*Pouvoir rotatoire*

[α]_D +16 (*c*=1; CHCl₃; *ed*>99%; *ee*=72%) (litt. [α]_D +23.6 (*c* = 0.25; CHCl₃; *ee* = 72%)⁴⁶⁶)

(R)-3-hydroxy-2-méthyl-propionate de méthyle 60**C₅H₁₀O₃****M = 118****huile incolore**

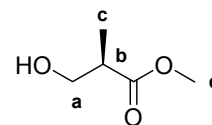
Obtenu après hydrogénation de l' α -hydroxyméthylacrylate de méthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

Chromatographie sur Couche Mince

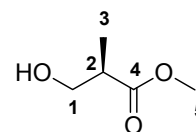
R_f = 0.40 (cyclohexane / acétate d'éthyle : 5/5)

RMN ^1H (300 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.16 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H_c), 2.34 (sl, 1H, OH), 2.66 (ddq, J = 5.0 Hz, 7.0 Hz, 7.3 Hz, 1H, H_b), 3.67 (dd, J = 5.0 Hz, 11.1 Hz, 1H, H_a), 3.72 (dd, J = 7.0 Hz, 11.1 Hz, 1H, H_a')

*RMN ^{13}C (75 MHz)*

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.4 (C_3), 41.6 (C_2), 51.8 (C_5), 64.5 (C_1), 176.1 (C_4)

*Spectrométrie de masse*

M/Z (IC/ NH_3) : 119 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 136 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (97/3)

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

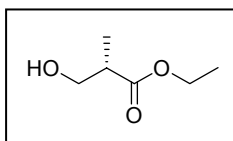
t_R (R) = 11.8 min

t_R (S) = 12.9 min

Pouvoir rotatoire

$[\alpha]_D$ - 20.3 (c =1.01; MeOH; ee =87%) (litt. $[\alpha]_D$ -28.2 (c =1.34; MeOH; ee >99%))⁴⁶⁷

⁴⁶⁷ Choy, W. ; Ma, P. ; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3555-3556.

(S)-3-hydroxy-2-méthyl-propionate d'éthyle**C₆H₁₂O₃****M = 132****huile incolore**

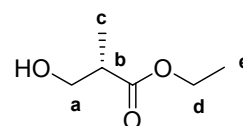
Obtenu après hydrogénation de l' α -hydroxyméthylacrylate d'éthyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

Chromatographie sur Couche Mince

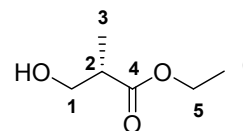
$R_f = 0.63$ (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3)

RMN ^1H (300 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_c), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_e), 2.32 (sl, 1H, OH), 2.64 (ddq, $J = 4.8$ Hz, 6.9 Hz, 7.2 Hz, 1H, H_b), 3.66 (dd, $J = 4.8$ Hz, 11.1 Hz, 1H, H_a), 3.72 (dd, $J = 6.9$ Hz, 11.1 Hz, 1H, H_{a'}), 4.16 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_d)

*RMN ^{13}C (75 MHz)*

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.4 (C₃), 14.2 (C₆), 41.7 (C₂), 60.6 (C₅), 64.6 (C₁), 175.7 (C₄)

*Spectrométrie de masse*

M/Z (IC/ NH_3) : 133 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); 150 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (99/1)

Débit : 1 mL/min

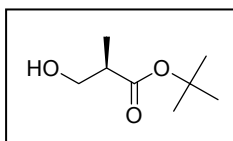
$\lambda = 215$ nm

t_R (R) = 14.9 min

t_R (S) = 16.3 min

Pouvoir rotatoire

$[\alpha]_D + 15.8$ ($c=1.04$; MeOH; $ee=81\%$)

(R)-3-hydroxy-2-méthyl-propionate de *tert*-butyle**C₈H₁₆O₃****M = 160****huile incolore**

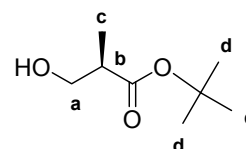
Obtenu après hydrogénation de l' α -hydroxyméthylacrylate de *tert*-butyle selon le mode opératoire général d'hydrogénation (procédure I.7). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. L'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

Chromatographie sur Couche Mince

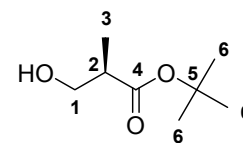
R_f = 0.33 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3)

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 1.10 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H_c), 1.43 (s, 9H, H_d), 2.49 (sl, 1H, OH), 2.53 (ddq, J = 4.7 Hz, 7.1 Hz, 7.3 Hz, 1H, H_b), 3.61 (dd, J = 4.7 Hz, 11.0, 1H, H_a), 3.66 (dd, J = 7.1 Hz, 11.0 Hz, 1H, H_{a'})

*RMN ¹³C (75 MHz)*

δ (CDCl₃): 13.5 (C₃), 28.0 (C₆), 42.4 (C₂), 64.6 (C₁), 80.8 (C₅), 175.2 (C₄)

*Spectrométrie de masse*

M/Z (IC/ NH₃) : 105 ([M-*t*Bu]⁺); 122 ([M-*t*Bu+NH₄]⁺); 161 ([M+H]⁺); 178 ([M+NH₄]⁺)

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (99/1)

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

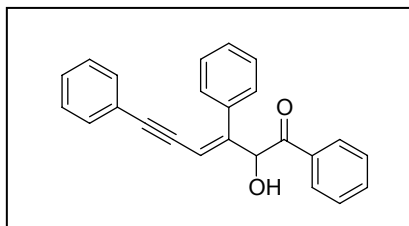
t_R (R) = 10.1 min

t_R (S) = 11.0 min

Pouvoir rotatoire

[α]_D - 16.0 (c =1.02; MeOH; ee =92%)

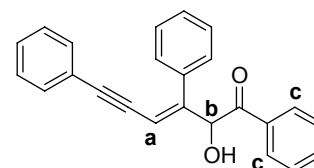
- **COUPLAGE REDUCTEUR**

2-hydroxy-1,3,6-triphenyl-hex-3-en-5-yn-1-one 64
**C₂₄H₁₈O₂****M = 338****huile jaune**

Dans un réacteur tubulaire, 3 mL de solvant dégazé sont ajoutés à 300 μmol de phénylglyoxal monohydraté (1.0 eq), 600 μmol de diphenylbutadiyne (2.0 eq), 15 μmol de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]^+\text{BF}_4^-$ (5 mol%) et 15 μmol (5 mol%) de diphosphine préalablement dégazés. L'atmosphère est purgée par trois séquences vide / hydrogène et le mélange est agité à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 1 bar pendant 24 h. Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ^1H du brut de réaction. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 9/1), l'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ^1H (300 MHz)

δ (CDCl_3) : 4.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 5.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_b), 6.09 (s, 1H, H_a), 7.20-7.24 (m, 5H, H_{arom}), 7.32-7.41 (m, 5H, H_{arom}), 7.65-7.46 (m, 3H, H_{arom}), 7.81 (dd, $J = 1.1$ Hz, 8.0 Hz, 2H, H_c).

*HPLC chirale*

Colonne Chiralcel OD-H

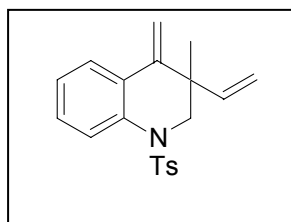
Débit : 1 mL/min

Eluant : hexane/isopropanol : 90/10

 $\lambda = 215$ nm $t_R = 10.8$ min et 13.8 min*Spectrométrie de masse*M/Z (IC/ NH_3) : 356 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$); 338 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4]^+$) ; 321 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$).

• REACTIONS DE CYCLISATION ENE-YNE 1,7

3-méthyl-4-méthylène-1-(toluène-4-sulfonyl)-3-vinyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoline **66a**



$C_{20}H_{21}NO_2S$

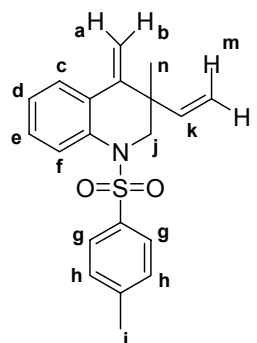
$M = 339$

huile jaune

Obtenu à partir du *N*-(2-éthynylphényl)-*N*-(2-méthylbut-2-ényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **65a**⁴⁶⁸ selon le mode opératoire général de cyclisation (procédure V). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN 1H du brut de réaction. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN 1H (300 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 1.33 (s, 3H, H_n), 2.40 (s, 3H, H_i), 3.69 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_j), 3.82 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_j'), 5.05 (s, 1H, H_b), 5.13 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H_m), 5.15 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H_l), 5.60 (s, 1H, H_a), 5.89 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_k), 7.00 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H, H_d), 7.13 (td, $J = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H, H_e), 7.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_f), 7.52 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H_h), 7.61 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H, H_c), 7.73 (dt, $J = 8.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H_g)



RMN ^{13}C (75 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 20.5 (CH_3), 22.2 (CH_3), 41.5 (C), 54.9 (CH_2), 108.1 (CH_2), 113.9 (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)

HPLC chirale

Colonne : Chiralcel OD-H

hexane/iPrOH (98/2)

Débit : 0.6 mL/min

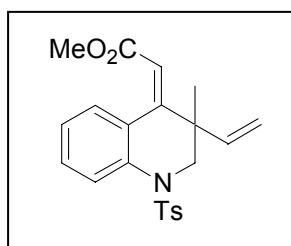
$\lambda = 254$ nm

t_R (S) = 14.3 min

t_R (R) = 15.2 min

⁴⁶⁸ Hatano, M. ; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4704.

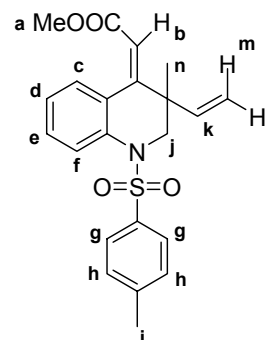
[3-méthyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-3-vinyl-2,3-dihydro-1*H*-quinolin-4-ylidène]éthanoate de méthyle 66b

**C₂₂H₂₃NO₄S****M = 397****huile jaune**

Obtenu à partir du {2-[(2-méthylbut-2-ényl)-(4-toluènesulfonyl)amino]phényl}proynoate de méthyle 65b⁴⁶⁸ selon le mode opératoire général de cyclisation (procédure V). Après évaporation du solvant de réaction, la conversion est déterminée par RMN ¹H du brut de réaction. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'excès énantiomérique est déterminé par dosage HPLC sur colonne chirale.

RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃) : 1.17 (s, 3H, H_n), 2.35 (s, 3H, H_i), 3.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_j), 3.60 (s, 3H, H_a), 3.86 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{j'}), 5.02 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_m), 5.04 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_i), 5.58 (s, 1H, H_b), 5.60 (dd, *J* = 17.5 Hz, 10.6 Hz, 1H, H_k), 7.07 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H_d), 7.16 (td, *J* = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 2H, H_e), 7.28 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 0.3 Hz, 1H, H_f), 7.32 (td, *J* = 7.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, H_c), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_h), 7.73 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 1.1 Hz, 0.4 Hz, 1H, H_g)

**RMN ¹³C (75 MHz)**

δ(CDCl₃) : 21.5 (CH₃), 23.7 (CH₃), 46.3 (C), 51.2 (CH₂), 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)

HPLC chirale :

Colonne : Chiralpak AS-H

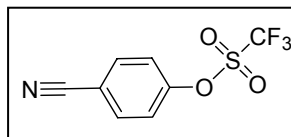
hexane/iPrOH (95/5)

Débit : 0.6 mL/min

λ = 215 nm

t_R (S) = 35.8 et t_R (R) = 39.3 min

- REACTIONS DE HECK INTER- ET INTRAMOLECULAIRES

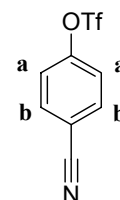
trifluorométhanesulfonate de 4-cyanophényle **73** $C_8H_4NO_3SF_3$ $M = 251$

huile incolore

Dans un ballon de 250 mL, 1.191 g (10 mmol) de 4-hydroxybenzonitrile sont solubilisés dans 50 mL de dichlorométhane sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à l'aide d'un bain d'eau salée à environ $-5^{\circ}C$. 4.22 mL (30 mmol) de triéthylamine, puis 2.53 mL (15 mmol) d'anhydride triflique sont ajoutés successivement au goutte à goutte avec précaution (réaction exothermique). On observe alors une coloration marron du mélange réactionnel. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 2h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1). En fin de réaction, le mélange réactionnel est dilué dans 100 mL de dichlorométhane, la phase organique est lavée avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sous vide et concentrée. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 99/1, 98/2, 95/5 et 90/10). On obtient finalement 2.0 g d'une huile incolore (80%).

Chromatographie sur Couche Mince $R_f = 0.88$ (cyclohexane/acétate d'éthyle, 5/5)*RMN 1H (300 MHz)*

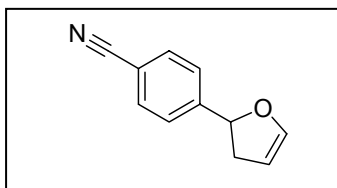
$\delta(CDCl_3)$: 7.42 (ddd ; $J = 2.2$ Hz, 2.5 Hz, 9.4 Hz ; 2H ; H_a), 7.80 (ddd ; $J = 2.2$ Hz, 2.5 Hz, 9.4 Hz ; 2H ; H_b)

RMN ^{19}F (282 MHz) $\delta(CDCl_3)$: -72.6*Chromatographie en phase gazeuse*

Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

T injecteur : $250^{\circ}C$ T détecteur : $260^{\circ}C$ T four : $70^{\circ}C$ (1 min) puis $20^{\circ}C/min$ jusqu'à $210^{\circ}C$ $t_r = 6.3$ min

4-(2,3-dihydrofuran-2-yl)benzonitrile **74** $C_{11}H_9NO$ $M = 171$

huile jaune pâle

Procédure générale A :

Dans un réacteur tubulaire de 20 mL préalablement séché à l'étuve, on introduit 13.7 mg (23.9 μmol) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 47.8 μmol de diphosphine, puis 268.1 mg (1.20 mmol) d'éponge à protons (1,8-bis(diméthylamino)naphtalène). Le tube est soigneusement fermé avec un septum et le mélange réactionnel est dégazé par 3 cycles successifs vide/argon. 2 mL de diméthylformamide anhydre dégazé sont alors ajoutés. On obtient alors une solution dont la couleur varie de orange vif à rouge selon le ligand utilisé. Ce mélange est agité sous argon à 40°C pendant 1/2 h afin de préformer le catalyseur. Le mélange devient alors rouge vif à orange foncé selon le ligand utilisé. Après retour à température ambiante, 100 mg (0.4 mmol) de 4-cyanophényltriflate **73** solubilisés dans 1 mL de diméthylformamide anhydre dégazé sont introduits sous atmosphère d'argon à la seringue. 152 μL (2 mmol, 5 eq) de 2,3-dihydrofurane sont finalement ajoutés au mélange réactionnel. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon vissé puis le mélange réactionnel est agité à 90°C.

L'avancement de la réaction est contrôlé par CPG. Après retour à température ambiante, le produit est filtré sur un lit de silice (éluant éther). La phase organique est alors lavée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées deux fois avec de l'eau, deux fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées et concentrées. Le rapport entre les deux régioisomères du produit est déterminé par CPG. Le produit brut est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/dichlorométhane, 5/5 puis 4/6). L'excès énantiomérique du produit pur est enfin déterminé par HPLC chirale.

Procédure générale B :

2.7 mg (12 μmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ainsi que 24 μmol de diphosphine chirale sont introduits dans un réacteur tubulaire préalablement séché à l'étuve. Celui-ci est soigneusement fermé avec un septum puis dégazé et placé sous atmosphère d'argon. 1 mL de toluène anhydre dégazé et 209 μL (1.2 mmol) de diisopropyléthylamine sont alors introduits. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 40°C pendant 1h afin de préformer le catalyseur. Sa couleur passe alors de jaune à rouge foncé. Après retour à température ambiante, 100 mg (0.4 mmol) de 4-cyanophényltriflate **73** solubilisés dans 1 mL de toluène anhydre sont introduits. 152 μL (2 mmol, 5 eq) de dihydrofurane sont ensuite ajoutés sous atmosphère d'argon. Le mélange devient alors jaune vif. Celui-ci est agité à 40°C.

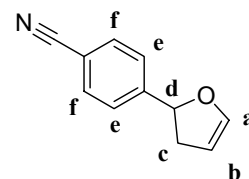
L'avancement de la réaction est déterminé par CPG. En fin de réaction, le mélange réactionnel est filtré sur silice (éluant dichlorométhane) et concentré. Le rapport entre les deux régioisomères est alors déterminé par CPG et par RMN ^1H . Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant cyclohexane/dichlorométhane, 5/5). L'excès énantiomérique du produit pur est enfin déterminé par HPLC chirale.

Chromatographie sur Couche Mince

$R_f = 0.63$ (cyclohexane/dichlorométhane : 3/7)

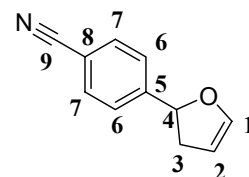
RMN 1H (300 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 2.53 (dddd; $J = 2.3$ Hz, 2.4 Hz, 7.9 Hz, 15.2 Hz; 1H ; H_c), 3.14 (dddd ; $J = 2.4$ Hz, 2.4 Hz, 10.9 Hz, 15.2 Hz ; 1H ; H_c'), 4.97 (ddd ; $J = 2.4$ Hz, 2.4 Hz, 5.1 Hz ; 1H ; H_b), 5.56 (dd ; $J = 7.9$ Hz, 10.9 Hz ; 1H ; H_d), 6.46 (dd ; $J = 2.3$ Hz, 5.1 Hz ; 1H ; H_a), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz ; 2H ; H_f), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz ; 2H ; H_e)



RMN ^{13}C (75 MHz)

$\delta(CDCl_3)$: 37.91 (C_3), 81.17 (C_4), 99.18 (C_2), 111.34 (C_8), 118.77 (C_9), 126.11 (C_6), 132.40 (C_7), 145.28 (C_1), 148.50 (C_5)



Spectrométrie de masse

M/Z (IE) : 171 (M^+)

Chromatographie en phase gazeuse

Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

T injecteur : 250°C

T détecteur : 260°C

T° four : 70°C (1 min) puis 20°C/min jusqu'à 210°C

$t_r = 8.1$ min

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OJ

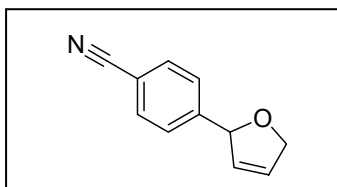
hexane/iPrOH (90/10)

Débit : 1 mL/min

$\lambda = 215$ nm

t_R (S) = 12.6 min t_R (R) = 13.8 min

4-(2,5-dihydrofuran-2-yl)benzonitrile 75



$C_{11}H_9NO$

$M = 171$

huile jaune pâle

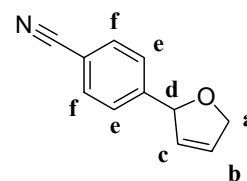
Produit secondaire obtenu lors de la réaction de Heck intermoléculaire précédente entre le 4-cyanophényltriflate et le 2,3-dihydrofurane.

Chromatographie sur Couche Mince

$R_f = 0.41$ (cyclohexane/dichlorométhane, 3/7)

RMN ¹H (300 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 4.82 (dddd ; $J = 0.7 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}, 2.4 \text{ Hz}, 13.0 \text{ Hz}$; 1H, H_a), 4.87 (ddt ; $J = 0.7 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}, 13 \text{ Hz}$; 1H, H_a'), 5.82-5.84 (m ; 1H ; H_d), 5.85 (dddd ; $J = 0.7 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}, 3.7 \text{ Hz}, 6.1 \text{ Hz}$; 1H ; H_c), 6.07 (dddd ; $J = 0.7 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}, 2.4 \text{ Hz}, 6.1 \text{ Hz}$; 1H, H_b), 7.41 (d ; $J = 9.1 \text{ Hz}$; 2H ; H_e), 7.64 (d ; $J = 9.1 \text{ Hz}$; 2H ; H_f).

*Chromatographie en phase gazeuse*

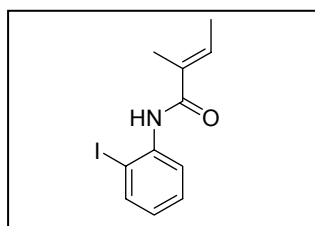
Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

T injecteur : 250°C

T détecteur : 260°C

T° four : 70°C (1 min) puis 20°C/min jusqu'à 210°C

 $t_r = 8.4 \text{ min}$ **(E)-N-(2-iodophényl)-2-méthylbut-2-énamide** **$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOI}$** **M = 301****solide blanc**

476 mg (11.9 mmol, 60% dans l'huile) d'hydru de sodium sont solubilisés dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre puis placés sous atmosphère d'argon. Ce mélange est refroidi à 0°C grâce à un bain de glace. 1.091 g (10.8 mmol) d'acide tiglique sont solubilisés dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre. Cette solution est canulée sur la solution d'hydru de sodium à 0°C. La solution est agitée à température ambiante pendant 2h puis refroidie de nouveau à 0°C avec un bain de glace. 0.86 mL (11.9 mmol) de chlorure de thionyle sont alors ajoutés au goutte à goutte à 0°C (le mélange réactionnel devient jaune pâle). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 2h30.

2.37 g (10.8 mmol) de 2-iodoaniline sont solubilisés dans 10mL de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon. 1.59 mL (11.3 mmol) de triéthylamine sont alors ajoutés à ce mélange, qui est ensuite canulé sur le mélange réactionnel. Cet ajout est légèrement exothermique et le mélange réactionnel devient jaune ocre. On place ensuite cette solution au reflux (70°C) pendant 18h. Le mélange obtenu est jaune-marron foncé et bien opaque. Après retour du mélange à température ambiante, celui-ci est dilué dans 50 mL d'éther. La phase organique est ensuite lavée successivement avec 50 mL d'eau, 50 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sous vide et concentrée. Le produit obtenu est alors purifié sur colonne de silice avec (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 95/5 puis 90/10). Une deuxième chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane) permet d'obtenir 1.07 g de solide blanc avec une pureté chimique satisfaisante (33%).

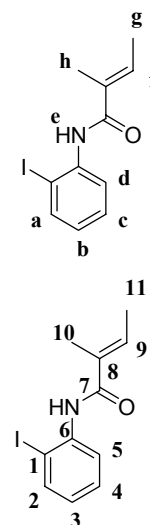
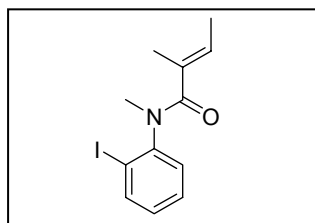
Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.41 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2)RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃) : 1.87 (d ; J = 6.9 Hz ; 3H ; H_g), 2.04 (d ; J = 1.2 Hz ; 3H ; H_h), 6.72 (qq ; J = 1.2 Hz, 6.9 Hz ; 1H ; H_f), 6.85 (ddd ; J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 8.3 Hz ; 1H ; H_b), 7.36 (td ; J = 1.2 Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_c), 7.78 (dd ; J = 1.2 Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_d), 7.88 (sl ; 1H ; H_e), 8.36 (dd ; J = 1.2 Hz, 8.3 Hz ; 1H ; H_a)

RMN ¹³C (75 MHz)

δ(CDCl₃) : 12.55 (C₁₁), 14.30 (C₁₀), 90.06 (C₁), 121.70 (C₅), 125.64 (C₃), 129.26 (C₄), 132.28 (C₈), 132.63 (C₉), 138.50 (C₆), 138.69 (C₂), 167.06 (C₇)

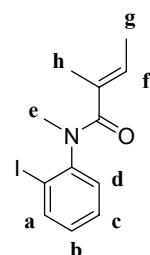
**(E)-N-(2-iodophényl)-N,2-diméthylbut-2-énamide 77****C₁₂H₁₄NOI****M = 315****solide blanc**

Dans un ballon de 50 mL, 1.07 g (3.55 mmol) de (E)-N-(2-iodophényl)-2-méthylbut-2-énamide sont solubilisés dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre. Cette solution est mise sous atmosphère d'argon et refroidie par un bain de glace. 213 mg (5.33 mmol, 60% dans l'huile) d'hydruide de sodium sont ensuite ajoutés par petites portions. Le mélange réactionnel est alors une suspension blanche. Il est agité à 0°C pendant 1h30 et la solution devient progressivement jaune limpide. 0.553 mL (8.88 mmol) de iodométhane sont alors ajoutés au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est placé au reflux pendant 1h (70°C) et devient blanc puis jaune opaque. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM. En fin de réaction, le mélange réactionnel est dilué dans 20 mL d'éther et la phase organique est lavée successivement avec 20 mL d'eau, 20 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 20 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sous vide et concentrée. On récupère alors une huile jaune. On purifie ensuite le produit par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1 puis 8/2). Le produit est ensuite placé au congélateur pendant une nuit. On récupère 970 mg d'un solide blanc (87 %).

Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.24 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2)RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃) : 1.46 (s ; 3H ; H_g ou h), 1.64 (s ; 3H ; H_g ou h), 3.23 (s ; 3H ; H_e), 5.80 (sl ; 1H ; H_f), 6.98 (ddd ; J = 1.5 Hz, 7.5 Hz, 7.9 Hz ; 1H ; H_b), 7.13 (d ; J = 7.5



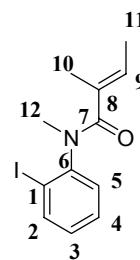
Hz ; 1H ; H_d), 7.32 (td ; $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz ; 1H ; H_c), 7.86 (dd ; $J = 1.4$ Hz, 7.9 Hz ; 1H ; H_a)

RMN ^{13}C (75 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 13.32 (C₁₁), 14.06 (C₁₀), 37.1 (C₁₂), 98.95 (C₁), 128.86 (C₅), 129.28 (C₃), 129.37 (C₉), 130.16 (C₄), 132.13 (C₈), 140.11 (C₂), 147.17 (C₆), 173.15 (C₇)

Spectrométrie de masse

M/Z (IE) : 188 ([M-I]⁺), 316 ([M+H]⁺)



Chromatographie en phase gazeuse

Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

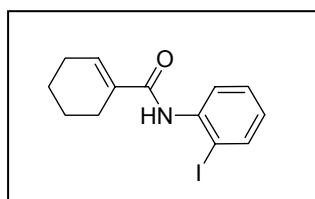
T injecteur : 250°C

T détecteur : 260°C

T° four : 70°C (1 min) puis 20°C/min jusqu'à 210°C

t_r = 10.7 min

N-(2-iodophényl)cyclohex-1-èncarboxamide



C₁₃H₁₄NOI

M = 327

solide orange

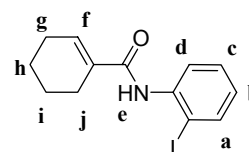
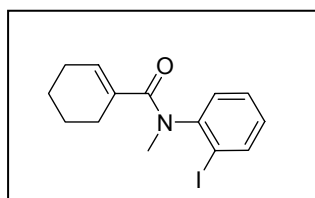
Dans un ballon sous atmosphère d'argon et refroidi à 0°C à l'aide d'un bain de glace, 896 mg (22.4 mmol, 60% dans l'huile) d'hydru de sodium sont mis en suspension dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre. 2.57 g (20.4 mmol) d'acide cyclohex-1-èncarboxylique sont solubilisés dans 20 mL de tétrahydrofurane. Cette solution jaune est cannulée à 0°C sur la suspension d'hydru de sodium. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 2h puis refroidi à nouveau à 0°C. 1.62 mL (22.4 mmol) de chlorure de thionyle sont alors ajoutés goutte à goutte avec précaution. La solution passe alors de blanc laiteux à jaune opaque. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3h. 4.47 g (20.4 mmol) de 2-iodoaniline sont introduits dans un ballon sous argon et solubilisés dans 10 mL de tétrahydrofurane. 3 mL (21.4 mmol) de triéthylamine sont alors ajoutés. Ce mélange est ensuite canulé goutte à goutte sur le mélange réactionnel. La solution marron est alors chauffée au reflux à 75-80 °C pendant 16h30.

L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM. Après retour à température ambiante, la solution marron est diluée dans 50 mL d'éther puis lavée avec 50 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2*50 mL d'éther puis les phases organiques réunies sont lavées successivement avec 2*50 mL d'eau, 2*50 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 2*50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sous vide et concentrées.

Le produit est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/dichlorométhane, 6/4 puis 5/5). On obtient 3.44 g d'un solide orange (52 %).

Chromatographie sur Couche Mince $R_f = 0.67$ (dichlorométhane)*RMN 1H (300 MHz)*

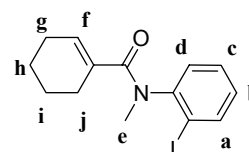
$\delta(CDCl_3)$: 1.66-1.69 (m ; 2H ; $H_{h\text{ ou }i}$), 1.76-1.80 (m ; 2H ; $H_{h\text{ ou }i}$), 2.27 (td ; $J = 2.4$ Hz, 6.0 Hz ; 2H ; H_j), 2.43 (td ; $J = 1.8$ Hz, 6.0 Hz ; 2H ; H_g), 6.84 (td ; $J = 1.5$ Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_c), 6.92 (t ; $J = 1.8$ Hz ; 1H ; H_f), 7.35 (td ; $J = 1.5$ Hz, 8.4 Hz ; 1H ; H_b), 7.78 (dd ; $J = 1.5$ Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_d), 7.85 (sl ; 1H ; H_e), 8.37 (dd ; $J = 1.5$ Hz, 8.4 Hz ; 1H ; H_a)

*Spectrométrie de masse* M/Z (IE) : 200 ($[M-I]^+$), 327 (M^+)***N*-(2-iodophényl)-*N*-méthylcyclohex-1-èncarboxamide 78** **$C_{14}H_{16}NOI$** **$M = 341$** **solide orange**

Dans un ballon de 100 mL, 3.33 g (10.2 mmol) de *N*-(2-iodophényl)cyclohex-1-èncarboxamide sont solubilisés dans 20 mL de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon. Le mélange est refroidi ensuite à 0°C. 612 mg (15.3 mmol, 60% dans l'huile) d'hydruure de sodium sont alors ajoutés par petites portions. On observe alors un dégagement de dihydrogène. Le mélange réactionnel est agité environ 1h à 0°C puis 1.59 mL (25.5 mmol) de iodométhane sont ajoutés. On obtient alors une suspension marron qui est agitée au reflux à environ 75°C. Au bout d'une heure de réaction, le mélange est devenu vert et la conversion est totale (déterminée par CCM). Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans 50 mL d'éther et la phase organique est lavée successivement avec 2*50 mL d'eau, 50 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sous vide et concentrée. On récupère un solide orange ensuite recristallisé dans un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle (8/2). Le solide obtenu est essoré puis séché sous vide pour donner 2.83 g d'un solide orange (81%).

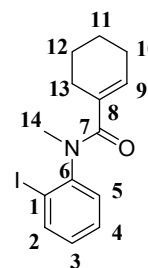
Chromatographie sur Couche Mince $R_f = 0.30$ (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2)*RMN 1H (300 MHz)*

$\delta(CDCl_3)$: 1.40-1.47 (m ; 4H ; H_{h+i}), 1.86 (m ; 2H ; $H_{g\text{ ou }j}$), 2.09 (m ; 2H ; $H_{g\text{ ou }j}$), 3.23 (s ; 3H ; H_e), 5.90 (sl, 1H, H_f), 6.99 (dt ; $J = 1.5$ Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_b), 7.16 (dd ; $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_d), 7.35 (dt ; $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_d) ; 7.88 (dd ; $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_a)



RMN ^{13}C (75 MHz)

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 21.44 (C_{10}), 22.05 (C_{12}), 24.87 (C_{13}), 25.94 (C_{11}), 36.99 (C_{14}), 99.08 (C_1), 128.87 (C_5), 129.20 (C_3), 129.31 (C_4), 132.27 (C_9), 134.14 (C_2), 140.04 (C_8), 147.24 (C_6), 172.35 (C_7)



Chromatographie en phase gazeuse

Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

T injecteur : 250°C

T détecteur : 260°C

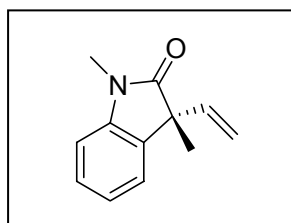
T° four : 70°C (1 min) puis 20°C/min jusqu'à 210°C

t_r = 17.0 min

Spectrométrie de masse

M/Z (IE) : 214 ($[\text{M}-\text{I}]^+$), 342 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

(R)-1,3-diméthyl-3-vinyl-1,3-dihydroindol-2-one 76



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$

M = 187

huile jaune pâle

Procédure générale sans sels d'argent :

Dans un réacteur tubulaire préalablement séché à l'étuve, on introduit 9.1 mg (15.9 μmol) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ainsi que 17.5 μmol de (R)-diphosphine. Le tube est soigneusement fermé avec un septum et dégazé par trois cycles vide/argon. Ce mélange est solubilisé dans 750 μL de diméthylacétamide anhydre. Le mélange prend alors une couleur orange. Il est agité pendant 40 min à température ambiante. 50 mg (159 μmol) de (E)-N-(2-iodophényl)-N,2-diméthylbut-2-énamide 77 sont alors ajoutés au mélange réactionnel. Après un dégazage soigneux, 750 μL de diméthylacétamide anhydre sont ajoutés pour solubiliser ce mélange. 145 μL (0.795 mmol) de 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine sont alors introduits dans le mélange réactionnel. Ce dernier est ensuite agité à 110°C et l'avancement de la réaction est déterminé par CPG.

Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans 12 mL d'éther. La phase organique est tout d'abord lavée avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis la phase aqueuse est soigneusement extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à deux reprises avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sous vide et enfin concentrées. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane /acétate d'éthyle, 95/5 puis 7/3). L'excès énantiomérique du produit pur est déterminé par HPLC chirale.

Procédure générale avec sels d'argent :

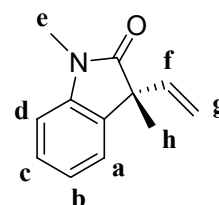
Dans un réacteur tubulaire préalablement séché à l'étuve, on introduit 9.1 mg (15.9 μ mol) de Pd(dba)₂, 17.5 μ mol de (*S*)-diphosphine et 133 mg (0.32 mmol) de phosphonate d'argent. Après un dégazage soigneux, 750 μ L de diméthylacétamide anhydre sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 40 min. Le mélange devient jaune-orange trouble. 50 mg (159 μ mol) de (*E*)-*N*-(2-iodophényl)-*N*,2-diméthylbut-2-énamide **77** et 750 μ L de diméthylacétamide anhydre sont alors ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 80°C. Le suivi et le traitement de la réaction sont identiques à ceux utilisés dans le protocole sans sels d'argent.

Chromatographie sur Couche Mince

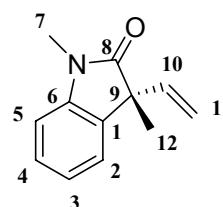
R_f = 0.56 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3)

RMN ¹H (300 MHz)

δ (CDCl₃) : 1.42 (s ; 3H ; H_h), 3.14 (s ; 3H ; H_e), 5.03-5.10 (m ; 2H ; H_g), 5.88 (dd ; *J* = 10.5 Hz, 17.4 Hz ; 1H ; H_f), 6.79 (d ; *J* = 7.5 Hz ; 1H ; H_d), 7.01 (td ; *J* = 0.90 Hz, 7.5 Hz ; 1H ; H_c), 7.12 (d ; *J* = 0.90 Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_a), 7.22 (ddd ; *J* = 1.5 Hz, 7.5 Hz, 7.8 Hz ; 1H ; H_b).

*RMN ¹³C (75 MHz)*

δ (CDCl₃) : 22.48 (C₁₂), 26.32 (C₇), 51.21 (C₉), 108.21 (C₁), 115.22 (C₁₁), 122.50 (C₅), 123.82 (C₃), 128.05 (C₄), 132.73 (C₁₀), 138.10 (C₂), 143.01 (C₆), 178.68 (C₈)

*Chromatographie en phase gazeuse*

Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

T injecteur : 250°C

T détecteur : 260°C

T° four : 70°C (1 min) puis 20°C/min jusqu'à 210°C

t_r = 7.5 min

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OJ

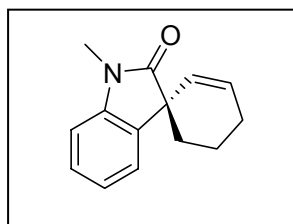
hexane/iPrOH (99.5/0.5)

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

t_R (*R*) = 24.9 min

t_R (*S*) = 27.6 min

(R)-1-méthylspiro[cyclohex-2'-ényl-3-(1,3-dihydroindol-2-one)] 79**C₁₄H₁₅NO****M = 213****huile incolore**

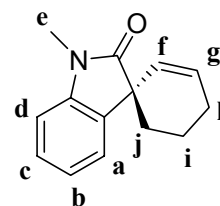
Obtenu selon l'une des deux procédures générales précédentes (avec ou sans sels d'argent) à partir du *N*-(2-iodophényl)-*N*-méthylcyclohex-1-ènecarboxamide **78**.

Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.49 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3)

RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃) : 1.64-2.62 (m ; 6H ; H_{h, i, j}), 3.22 (s ; 3H ; H_e), 5.29 (dt ; *J* = 2.1 Hz, 9.9 Hz ; 1H ; H_f), 6.13 (dt ; *J* = 3.7 Hz, 9.9 Hz ; 1H ; H_g), 6.83 (t ; *J* = 7.9 Hz ; 1H ; H_d), 7.03 (dd ; *J* = 6.7 Hz, 7.9 Hz ; 1H ; H_c), 7.25-7.28 (m ; 1H ; H_d), 7.32 (dd ; *J* = 0.6 Hz, 6.7 Hz ; 1H ; H_a)

*Chromatographie en phase gazeuse*

Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

T injecteur : 250°C

T détecteur : 260°C

T° four : 70°C (1 min) puis 20°C/min jusqu'à 210°C

t_r = 10.3 min

HPLC chirale

Colonne Chiralcel OJ

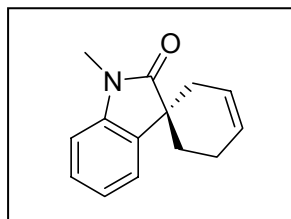
hexane/iPrOH (99.5/0.5)

Débit : 1 mL/min

λ = 215 nm

t_R (R) = 32.5 min

t_R (S) = 46.8 min

(R)-1-méthylspiro[cyclohex-3'-enyl-3-(1,3-dihydroindol-2-one)]**C₁₄H₁₅NO****M = 213****huile incolore**

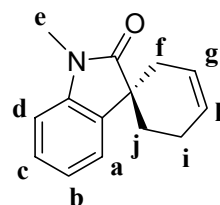
Produit secondaire obtenu lors de la réaction précédente de Heck intramoléculaire du *N*-(2-iodophényl)-*N*-méthylcyclohex-1-ènedicarboxamide.

Chromatographie sur Couche Mince

R_f = 0.49 (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3)

RMN ¹H (300 MHz)

δ(CDCl₃) : 1.64-2.62 (m ; 6H ; H_{f,i,j}), 5.87-5.92 (m ; 2H ; H_{g,h}), 6.83 (t ; *J* = 7.9 Hz ; 1H ; H_d), 7.03 (dd ; *J* = 6.7 Hz, 7.9 Hz ; 1H ; H_c), 7.25-7.28 (m ; 1H ; H_d), 7.32 (dd ; *J* = 0.6 Hz, 6.7 Hz ; 1H ; H_a)



Chromatographie en phase gazeuse

Colonne DB1701

Gaz vecteur : hélium

T injecteur : 250°C

T détecteur : 260°C

T° four : 70°C (1 min) puis 20°C/min jusqu'à 210°C

t_r = 10.4 min

Annexes

Annexe 1 : Applications des ligands phosphoramidites chiraux par atropoisomérisation en catalyse asymétrique

❖ Applications en hydrogénation asymétrique

La toute première synthèse d'une monophosphine atropoisomère de type phosphoramidite a été réalisée en 1994 par Feringa et de Vries. Il s'agit du ligand (*S*)-MonoPhos²⁵² représenté sur le Schéma 304.

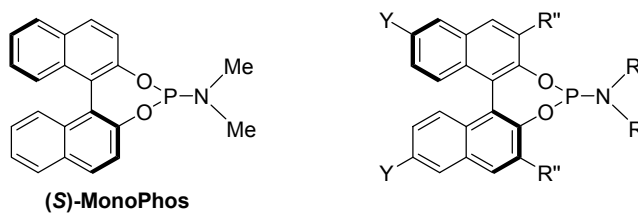


Schéma 304

En collaboration avec la société DSM,²⁵³ de véritables bibliothèques d'analogues du MonoPHOS ont été synthétisées, en modifiant la partie aminée de ces ligands.²⁵⁴ Ces variations de structure ont permis d'obtenir des ligands très sélectifs en hydrogénation asymétrique de dérivés d'acides α - et β -aminés,^{254a,469} d'énamides^{254b,470} et de dérivés de l'acide itaconique⁴⁷¹ catalysée par des complexes de rhodium. En particulier, l'équipe de Minnaard, de Vries et Feringa a sélectionné très récemment, après criblage d'une bibliothèque d'une vingtaine d'amines secondaires différentes, les ligands PipPhos et MorfPhos, comportant un squelette atropoisomère identique dérivé du BINOL et une partie aminée dérivée de la pipéridine et de la morpholine respectivement (Schéma 305).^{254b}

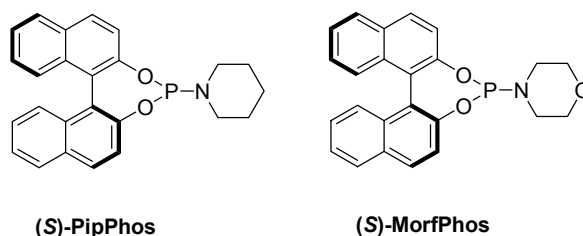


Schéma 305

Ces deux ligands phosphoramidites, associés à des complexes de rhodium, ont permis d'obtenir des excès énantiomériques excellents (99%), bien souvent meilleurs que ceux obtenus avec le MonoPhos, pour une très large gamme de substrats d'hydrogénation, en

⁴⁶⁹ a) Peña, D.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552. b) 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.

⁴⁷⁰ 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.

⁴⁷¹ 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.

particulier les énammides cycliques qui représentent encore un challenge important en hydrogénation asymétrique (Schéma 306).

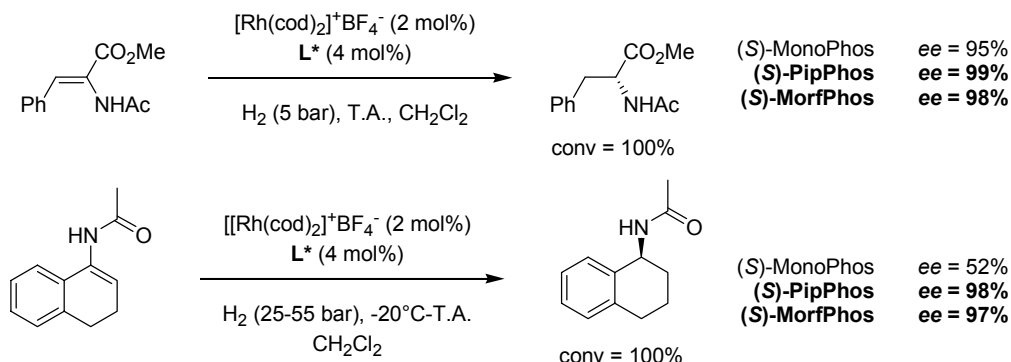


Schéma 306

En revanche, si de nombreux substituants différents ont été testés sur la partie amine, peu de variations structurales ont été effectuées sur le squelette binaphtyle du MonoPhos. L'introduction de substituants méthyle ou brome en positions 3,3' ou 6,6' n'a pas permis d'augmenter les excès énantiomériques obtenus avec le MonoPhos en hydrogénation asymétrique. Dans le cas du 3,3'-diméthyl-MonoPhos représenté sur le Schéma 307, les auteurs ont même remarqué une baisse significative de la vitesse de réaction par rapport au MonoPhos dans l'hydrogénation asymétrique du 2-acétamidocinnamate de méthyle.²⁵⁵

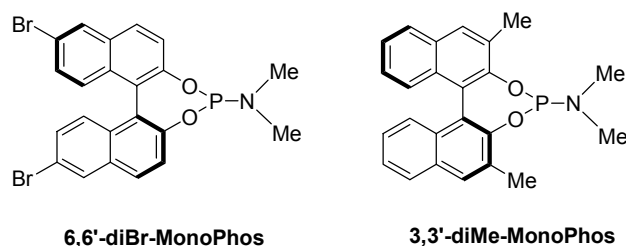


Schéma 307

Récemment, Reetz a développé une nouvelle série d'analogues du MonoPhos dont le squelette binaphtyle est dépourvu de symétrie C_2 .⁴⁷² En introduisant un substituant sur un seul des noyaux naphthalènes en position 3, il obtient des phosphoramidites de symétrie C_1 possédant un atome de phosphore stéréogène. Ainsi, les ligands de cette famille se présentent sous la forme de deux diastéréomères en fonction de la configuration absolue du phosphore. Les auteurs ont montré que les configurations relatives du biaryle et du phosphore (diastéréomère (S,R_P) ou (S,S_P)) pouvaient avoir une influence sur les sélectivités obtenues en hydrogénation asymétrique catalysée par le rhodium (Schéma 308).

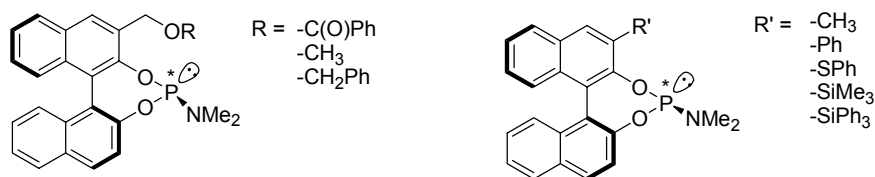


Schéma 308

⁴⁷² Reetz, M.T.; Ma, J.-A.; Goddard, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 412.

Un des rares exemples de ligand phosphoramidite comportant un squelette biphenyle a été développé par l'équipe de Chan. Sur le modèle du H₈-BINAP, qui a donné dans certaines réactions de catalyse asymétrique de meilleurs résultats que le BINAP (voir partie A : rappels bibliographiques), les auteurs ont conçu le H₈-MonoPhos (Schéma 309).⁴⁷³ Celui-ci est synthétisé à partir du H₈-BINOL, lui-même obtenu par réduction du BINOL par un alliage nickel-aluminium en milieu très basique.⁴⁷⁴ Ce ligand offre les mêmes activités et sélectivités que le MonoPHOS en hydrogénation asymétrique d' α -déhydroaminoacides et d'énamides catalysées par le rhodium. Toutefois, Chan a montré que les problèmes de solubilité parfois rencontrés avec le MonoPHOS dans le cas de réactions nécessitant des conditions de basse température pouvaient être contournés par l'utilisation du H₈-MonoPHOS.^{473b}

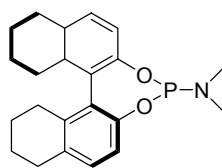
(S)-H₈-MonoPHOS

Schéma 309

Dans les réactions d'hydrogénation asymétrique utilisant des ligands phosphoramidites, les catalyseurs de rhodium sont la plupart du temps formés *in situ* en mettant en présence un précurseur de rhodium du type [Rh(diène)₂]⁺X⁻ (diène = norbornadiène ou cyclooctadiène ; X = BF₄, PF₆) et le ligand monodente dans le solvant d'hydrogénation, juste avant l'introduction du substrat et de l'hydrogène gazeux. Divers groupes ont étudié l'influence du nombre d'équivalents de ligand sur l'activité et la sélectivité des catalyseurs de rhodium en hydrogénation asymétrique. Aucune influence notable sur la sélectivité n'a été observée en faisant varier le rapport ligand / Rh de 1 à 3. En revanche, dès que ce rapport est supérieur ou égal à 3, l'activité catalytique cesse. En effet, les phosphoramidites sont d'excellents ligands, possédant un pouvoir σ -donneur certes plus faible que les phosphines à cause de la présence des hétéroatomes autour du phosphore, mais leur pouvoir π -accepteur est nettement amélioré et leur permet de se lier fortement au rhodium. Ainsi, le ratio ligand / Rh couramment employé est égal à 2/1, afin de limiter la formation des espèces inactives RhL₃ et RhL₄ (L = ligand).

Ces observations confirment que les systèmes catalytiques utilisant des monophosphines font intervenir différentes espèces organométalliques qui diffèrent entre elles par le nombre de ligands présents sur le métal et leur géométrie (*cis* ou *trans*). Ainsi, des espèces du type [RhL₂(diène)]X,⁴⁷² [RhL₄]²⁵⁵ ont été identifiées par diffraction de rayons X et de nombreuses autres espèces du type [RhL_n(substrat)] (n = 1 à 3) ont également été identifiées par spectrométrie de masse dans certains systèmes catalytiques avec le ligand MonoPhos.²⁵⁵ Ces différentes espèces sont en équilibre les unes avec les autres et il est couramment admis, par analogie avec les ligands bidentes en hydrogénation asymétrique

⁴⁷³ a) 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. b) Zeng, Q.; Liu, H.; Mi, A.; Jiang, Y.; Li, X.; Choi, M.C.K.; Chan, A.S.C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8799. c) 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.

⁴⁷⁴ Guo, H.; Ding, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10061.

catalysée par le rhodium, que l'espèce active du cycle catalytique est du type $[\text{RhL}_2(\text{substrat})]\text{X}$.^{473b}

Ainsi, la présence de différentes espèces organométalliques au sein du système catalytique a été exploitée par certains groupes, qui ont eu l'idée d'utiliser deux ligands monodentés de nature différentes (L_1 et L_2) permettant l'obtention d'homo-complexes (RhL_1L_1 et RhL_2L_2) et d'hétéro-complexes (RhL_1L_2) possédant des activités catalytiques différentes (Schéma 310).

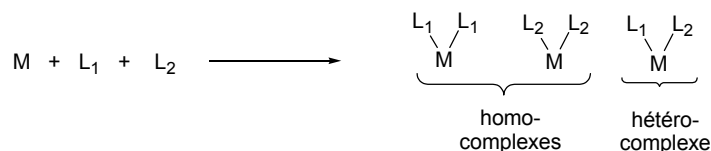


Schéma 310

✓ L_1 et L_2 énantiomères : effets non linéaires

L'équipe de Minaard, Feringa et de Vries a mis en évidence un effet linéaire positif faible, mais reproductible dans l'hydrogénation asymétrique du 2-acétamidocinnamate de méthyle catalysée par des complexes Rh/MonoPhos.²⁵⁵ La relation entre l'excès énantiomérique du ligand MonoPhos utilisé et l'excès énantiomérique du produit de la réaction d'hydrogénation n'est pas linéaire comme l'indique le graphique du Schéma 311.

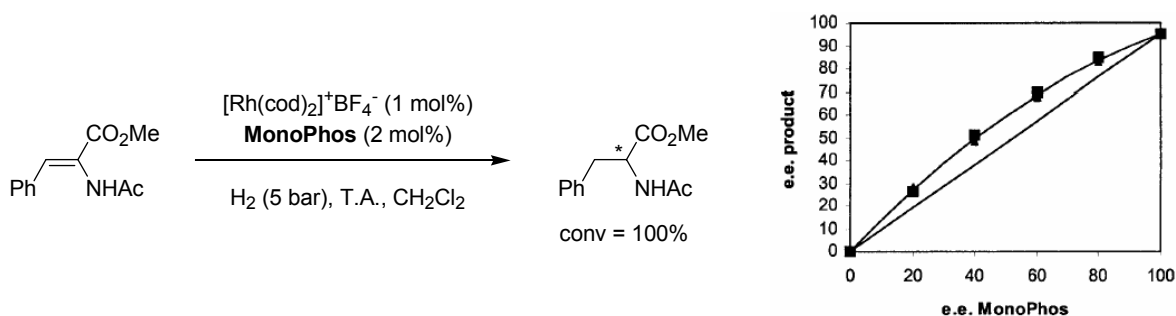


Schéma 311

En effet, lorsque le ligand dont l'excès énantiomérique est compris entre 0 et 100% est combiné avec le précurseur de rhodium dans un ratio 2/1, on obtient un mélange d'homo-complexes RhL_RL_R et RhL_SL_S et d'un hétéro-complexe RhL_RL_S . Les homocomplexes sont énantiomères l'un de l'autre et vont donc donner des produits de configuration opposée avec la même cinétique de réaction. En revanche, le complexe RhL_RL_S est achiral et va donc donner le produit d'hydrogénation sous forme racémique. Mais il est également diastéréomériquement opposé aux deux homo-complexes et va donc hydrogéner le substrat avec une vitesse de réaction différente. Si celle-ci est plus rapide que la vitesse de réaction des homo-complexes RhL_RL_R et RhL_SL_S , l'excès énantiomérique global du produit sera plus faible que prévu (effet non linéaire négatif). Si cette vitesse est plus lente, l'excès énantiomérique du produit sera plus élevé que celui du ligand (effet non linéaire positif), ce qui est le cas de la réaction présentée sur le Schéma 311.

✓ L_1 et L_2 : phosphoramidites de nature différente

Les équipes de Reetz⁴⁷⁵ et de Feringa⁴⁷⁶ ont largement appliqué ce concept de mélange de ligands en hydrogénation asymétrique avec des ligands de type phosphites, phosphonites et phosphoramidites de nature différente. L'idée de base est qu'un mélange de deux phosphoramidites chiraux, L_1 et L_2 , peut être plus sélectif que chacun des ligands pris séparément. Comme nous l'avons vu précédemment, ceci peut se produire lorsque l'hétéro-combinaison de ligands (L_1L_2) est plus active et plus sélective que l'homo-combinaison (L_1L_1 ou L_2L_2). Des études de RMN effectuées pour des ligands de type phosphonite⁴⁷⁵ et phosphoramidite⁴⁷⁷ ont montré que la proportion d'hétérocomplexe $Rh(L_1)(L_2)$ était de trois à neuf fois plus importante que celle des homocomplexes $Rh(L_1)(L_1)$ et $Rh(L_2)(L_2)$. L'exemple du Schéma 312 illustre parfaitement ce nouveau concept pour l'hydrogénation asymétrique de β -déhydroaminoesters catalysée par des complexes du rhodium. L'hétéro-combinaison de ligands L_1L_2 fournit un excellent excès énantiomérique de 91%, alors que les sélectivités obtenues avec les homo-combinaisons L_1L_1 et L_2L_2 sont seulement de 54% et 80% respectivement.

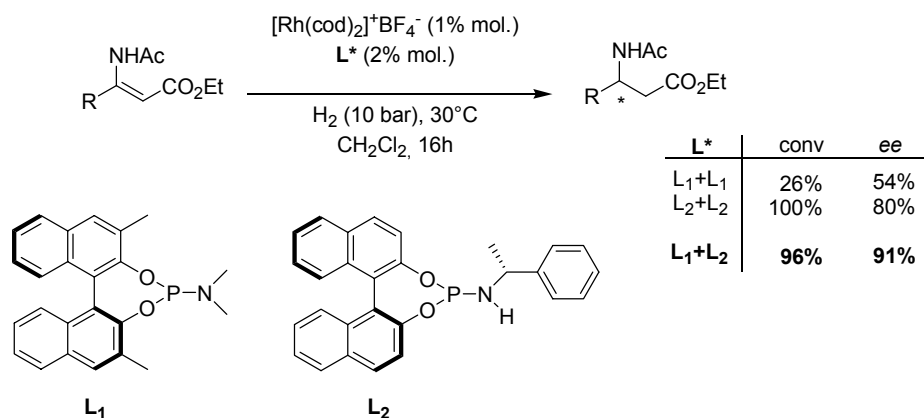


Schéma 312

✓ L_1 = phosphoramidite chiral et L_2 = ligand achiral

Reetz avait remarqué en 2003 que la combinaison entre un ligand monodente chiral (phosphite, phosphonite ou phosphoramidite) et une monophosphine achirale permettait d'inverser les sélectivités obtenues avec les ligands chiraux monodentes seuls en hydrogénation asymétrique.⁴⁷⁸

Tout récemment, en 2005, Minnard, de Vries et Feringa ont exploité cette observation et étendu les hétéro-combinaisons de ligands à des mélanges ligands chiraux / ligands achiraux.⁴⁷⁹ De façon surprenante, l'utilisation conjointe de monophosphines achirales (triphenylphosphine ou tri(*o*-tolyl)phosphine) et de phosphoramidites chiraux analogues du MonoPhos ou du PipPhos a permis une amélioration très nette de l'activité et de la sélectivité obtenue dans l'hydrogénation asymétrique de l'acide α -méthylcinnamique, comme l'indique le Schéma 313.

⁴⁷⁵ 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.

⁴⁷⁶ 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.

⁴⁷⁷ Duursma, A.; Hoen, R.; Schuppan, J.; Hulst, R.; Minnaard, A.J.; Feringa, B.L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3111.

⁴⁷⁸ Reetz, M.T.; Mehler, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4593.

⁴⁷⁹ Hien, R.; Boogers, J.A.F.; Bernsmann, H.; Minnaard, A.J.; Meetsma, A.; Tiemersma-Wegman, T.D.; de Vries, A.H.M.; de Vries, J.G.; Feringa, B.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4209.

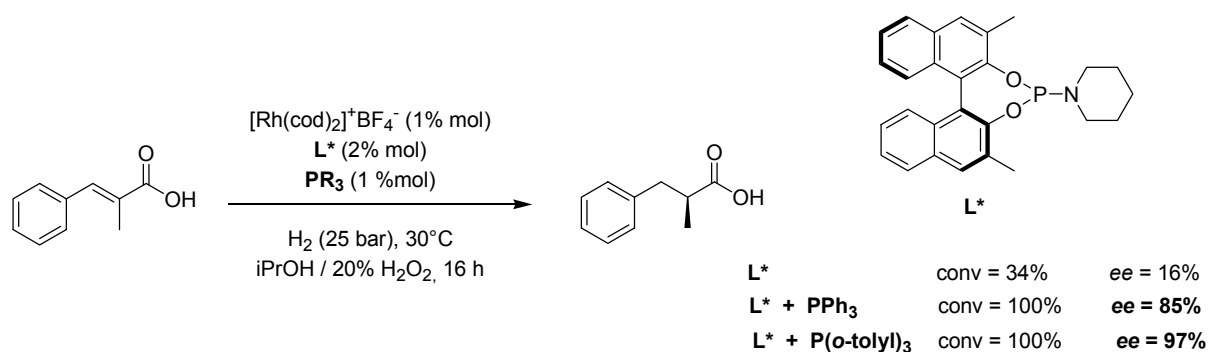


Schéma 313

Ce résultat paradoxal s'explique par la formation majoritaire de l'hétéro-complexe $Rh(L^*)(PR_3)$ responsable à la fois de l'augmentation de l'activité catalytique (34% de conversion avec le phosphoramidite seul et 100% en présence de phosphine) et de la sélectivité de la réaction ($ee = 85-97\%$ en présence de phosphine et $ee = 16\%$ avec le phosphoramidite seul). Le complexe achiral $Rh(PR_3)_2$ est également visible en RMN selon les auteurs mais semble beaucoup moins actif que l'hétéro-complexe.

❖ Application en addition conjuguée

✓ Additions 1,4 catalysées par le cuivre

La première utilisation d'un ligand phosphoré monodente dans une réaction d'addition conjuguée énantiosélective utilisant un complexe de cuivre a été décrite en 1991 par Alexakis. Dans cette étude, une phosphaoxazoline chirale est utilisée comme ligand du cuivre dans les additions conjuguées asymétriques de diéthylzinc sur des énonés (Schéma 314).⁴⁸⁰

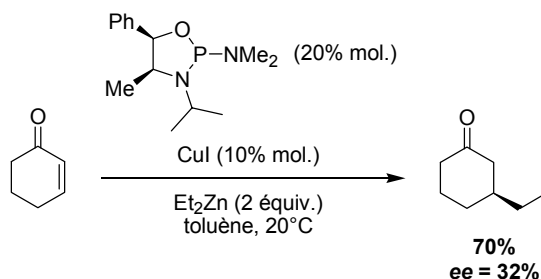


Schéma 314

Ces travaux ont ouvert la voie à ceux de l'équipe de Feringa qui a décrit en 1996 l'utilisation de phosphoramidites chiraux par atropoisomérisation pour la même réaction. Pour la première fois, un catalyseur chiral induit une haute sélectivité dans les additions conjuguées, à la fois sur des substrats cycliques (cyclohexénone, $ee = 63\%$) et linéaires (chalcone, $ee = 87\%$) comme indiqué sur le Schéma 315.⁴⁸¹

⁴⁸⁰ Alexakis, A.; Mutti, S.; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6332.

⁴⁸¹ De Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374.

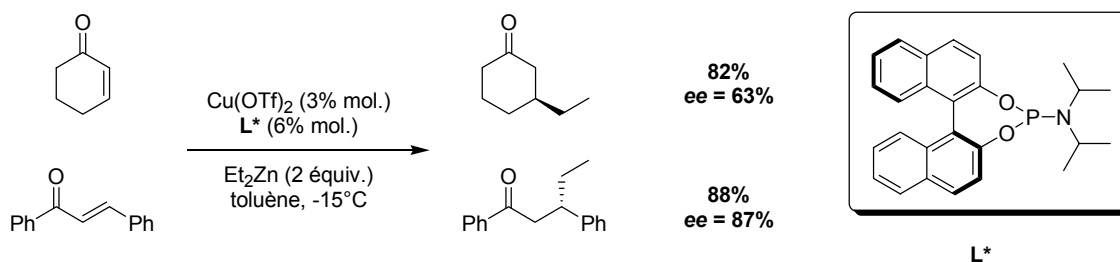


Schéma 315

Ces résultats encourageants ont véritablement déclenché le développement de cette famille de ligands monodentes par l'équipe de Feringa. Ses recherches ont abouti à la mise au point d'un ligand particulièrement efficace pour les additions 1,4 de diéthylzinc sur des énonés⁴⁸² et des nitrooléfinés⁴⁸³ catalysées par des complexes de cuivre. Ce ligand représenté sur le Schéma 316 comporte un squelette atropoisomère binaphtalène et une partie aminée chirale dérivée de la *N,N*-bis(α -méthylbenzyl)amine. Ce ligand, associé au ditriflate de cuivre, permet de catalyser l'addition 1,4 asymétrique de diéthylzinc sur la cyclohexénone avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 98% (Schéma 316).

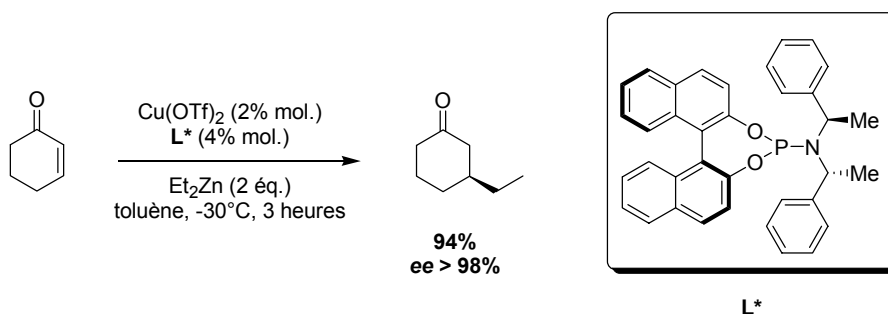


Schéma 316

Par la suite, un grand nombre de ligands phosphorés analogues ont été synthétisés et testés dans ce type de réaction. Plusieurs revues leur sont consacrées.⁴⁸⁴

Par exemple, Alexakis a développé toute une famille de phosphoramidites basés sur un squelette biphenylique achiral et une amine énantiomériquement pure, la *N,N*-bis(α -méthylbenzyl)amine ou la *N,N*-bis(α -éthylbenzyl)amine.⁴⁸⁵ Quelques exemples représentatifs de cette famille de phosphoramidites sont représentés sur le Schéma 317.

⁴⁸² Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620.

⁴⁸³ 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.

⁴⁸⁴ Revues : a) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. c) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346. d) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.

⁴⁸⁵ a) Alexakis, A.; Rosset, S.; Allamand, J.; March, S.; Guillen, F.; Benhaim, C. *Synlett* **2001**, 1375. b) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262.

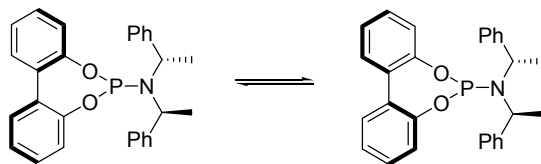
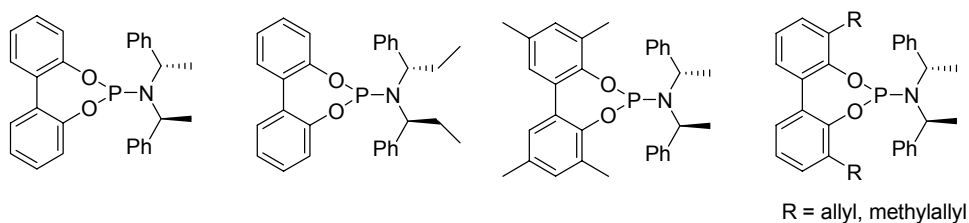


Schéma 317

Les études menées par cette équipe ont montré que la présence des centres stérogènes sur l'amine exocyclique contrôlait la stéréochimie du motif biphenol (atropoisomérisation conformationnelle induite, Schéma 317). Cette famille de ligands permet dans de nombreux cas d'obtenir de meilleures sélectivités que l'analogue développé par Feringa représenté sur le Schéma 316. D'autre part, ils présentent l'avantage d'être beaucoup moins chers à synthétiser puisque les biphenols de départ sont achiraux, contrairement au BINOL utilisé pour la synthèse du ligand de Feringa. Les développements récents de cette famille de ligands ont montré que la substitution du biphenyle en 3,3' par des groupements méthyle ou méthylallyl était particulièrement bénéfique pour l'obtention de bonnes énantiosélectivités en addition conjuguée sur des énonés linéaires catalysée par le cuivre (Schéma 318).⁴⁸⁶

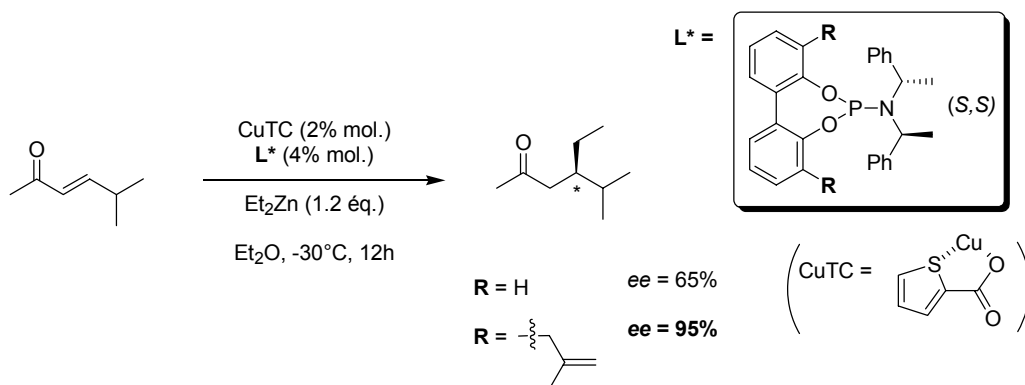


Schéma 318

De plus, très récemment, ces ligands ont permis à l'équipe d'Alexakis de mettre au point l'addition 1,4 de triéthylaluminium sur des cyclohexénones β -trisubstituées, qui sont habituellement des substrats particulièrement difficiles pour les réactions d'addition conjuguée en raison de l'encombrement stérique en position β . Les produits obtenus possèdent un centre stérogène quaternaire particulièrement bien contrôlé par l'utilisation de complexes de cuivre associés aux ligands chiraux cités précédemment (Schéma 319).⁴⁸⁷

⁴⁸⁶ Alexakis, A.; Polet, D.; Rosset, S.; March, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5660.

⁴⁸⁷ d'Augustin, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1376.

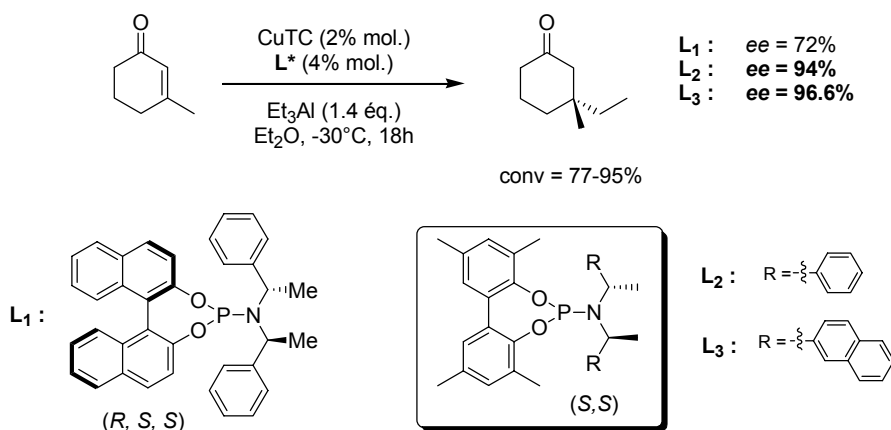


Schéma 319

✓ Additions 1,4 catalysées par le rhodium

Le premier exemple d'addition-1,4 énantiosélective d'acides boroniques sur des énonés catalysée par des complexes du rhodium incorporant des ligands phosphorés monodentés a été décrit par Feringa en 2003. Cette réaction donne des excès énantiomériques élevés dans le cas de substrats cycliques ou linéaires avec une grande variété d'acides boroniques.⁴⁸⁸ D'après l'exemple décrit sur le Schéma 320, les ligands à motif biphenyle dérivés du H₈-MonoPhos^{473a} donnent de meilleures sélectivités que leurs analogues en série binaphthyle (*ee* = 89-98% contre 84-94% en série binaphthyle).

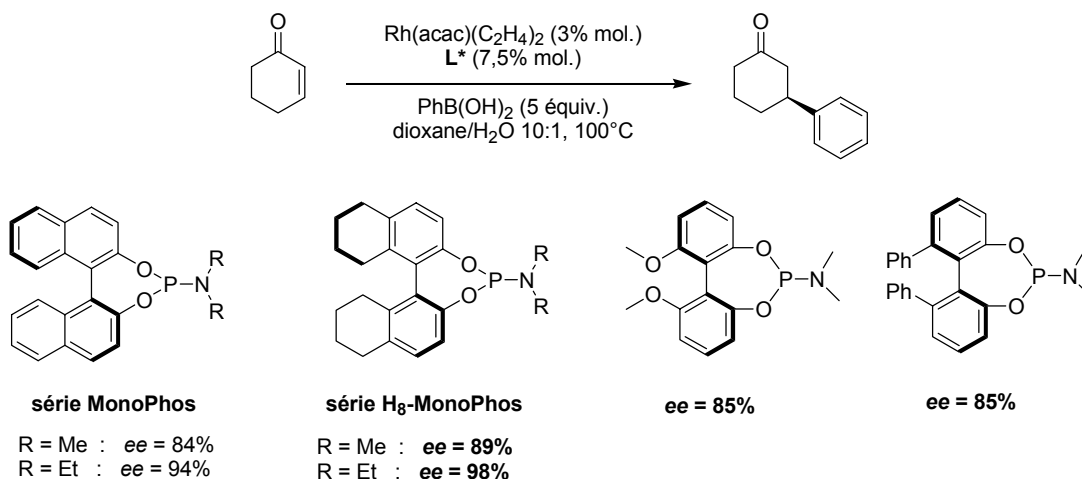


Schéma 320

Deux exemples d'analogues du MonoPHOS comportant un squelette biphenyle ont été également synthétisés par l'équipe de Feringa et testés dans cette même réaction d'addition 1,4 (Schéma 320). Les excès énantiomériques obtenus avec ces ligands (*ee* = 85%) sont comparables à ceux obtenus avec le MonoPhos (*ee* = 84%). Miyaura a aussi utilisé les mêmes ligands pour ces réactions d'addition conjuguée, et il a montré qu'elles pouvaient être

⁴⁸⁸ 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.

réalisées à plus basse température (50°C au lieu de 100°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 α,β -insaturées et d'acides boroniques.⁴⁸⁹

En 2004, l'équipe de Feringa a synthétisé une bibliothèque de 96 phosphoramidites différentes par des techniques de synthèse parallèle, en faisant varier à la fois la partie biphenol et la partie amine. Un criblage de ces différents ligands a été effectué dans des réactions d'addition conjuguée de vinyltrifluoroborates de potassium sur des énone cycliques et linéaires.⁴⁹⁰ Ce criblage de ligands a permis de dégager rapidement les structures les plus efficaces et notamment les trois ligands ci-dessous qui permettent d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 85% (Schéma 321).

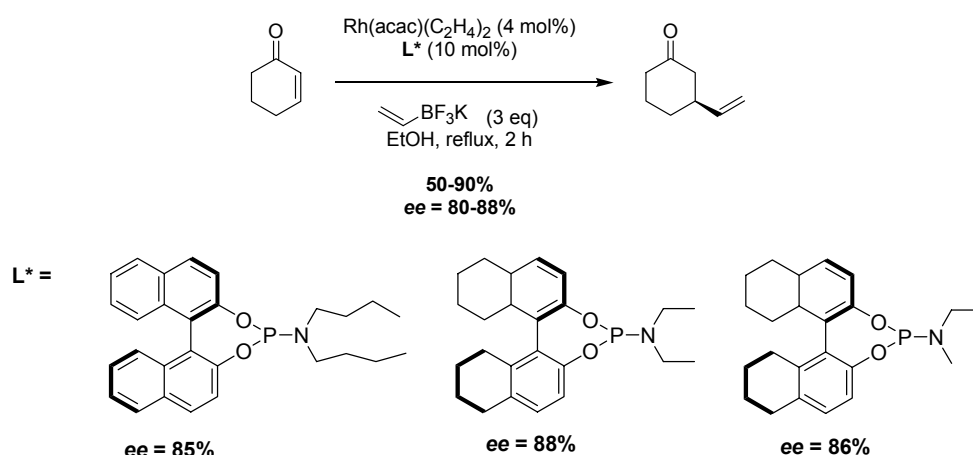


Schéma 321

Enfin, comme nous l'avons vu en hydrogénation asymétrique, des tentatives de combinaison de ligands L_1/L_2 ($\text{L}_1 \neq \text{L}_2$) ont été tentées dans des réactions d'addition conjuguée d'arylborexines sur des cétones α,β -insaturées cycliques ou linéaires catalysées par des complexes du rhodium. Que ce soit en combinant deux phosphoramidites de nature différente⁴⁹¹ ou bien un phosphoramidite et un ligand achiral (type monophosphine),⁴⁹² les excès énantiomériques obtenus restent faibles (30-75%) malgré une nette amélioration de l'activité catalytique dans certains cas par rapport à l'utilisation des homo-combinaisons de ligands.

⁴⁸⁹ Iguchi, Y.; Itooka, R.; Miyaura, N. *Synlett* **2003**, 1040.

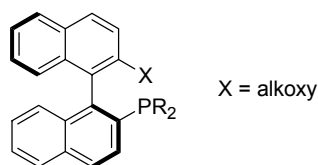
⁴⁹⁰ a) Duursma, A.; Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1682. b) Duursma, A.; Boiteau, J.-G.; Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8045.

⁴⁹¹ Duursma, A.; Hoen, R.; Schuppan, J.; Hulst, R.; Minnaard, A.J.; Feringa, B.L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3111.

⁴⁹² Duursma, A.; Peña, D.; Minnaard, A.J.; Feringa, B.L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1901.

❖ Autres applications en catalyse asymétrique✓ *Hydrosilylation des oléfines*

L'équipe d'Hayashi a montré avec les ligands MOP ou 2'-alkoxy-2-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (Schéma 322),⁴⁹³ que les phosphines monodentes peuvent être plus efficaces que les ligands bidentes dans certaines réactions de catalyse énantiosélective.⁴⁹⁴



(S)-MOP

Schéma 322

C'est le cas par exemple des réactions d'hydrosilylation asymétrique des oléfines catalysées par des complexes du 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, Schéma 322). Les produits sont obtenus avec de bons rendements et de hautes énantiosélectivités.

Dans la continuité de ces travaux, les équipes de Johannsen et de Zhou ont utilisé 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 (*ee* jusqu'à 99%), comme indiqué sur le Schéma 323.⁴⁹⁵

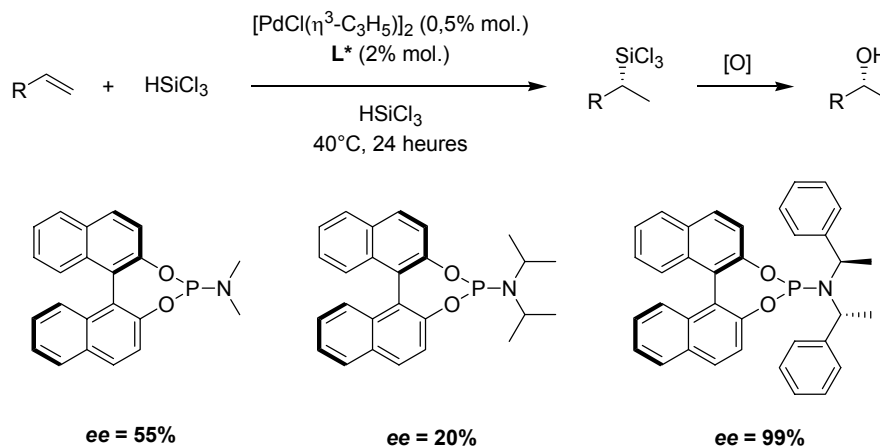


Schéma 323

⁴⁹³ Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee S.-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1945.

⁴⁹⁴ 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.

⁴⁹⁵ 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.

✓ *Hydrovinylation*

La réaction d'hydrovinylation asymétrique catalysée par des complexes du nickel est l'addition formelle d'un atome d'hydrogène et d'un groupement vinyle sur une oléfine prochirale.⁴⁹⁶ En utilisant comme partenaire vinylique l'éthylène, cette transformation correspond alors à une élongation de la chaîne de deux carbones, en créant un centre stéréogène en position allylique.

Un des systèmes les plus efficaces et prometteurs pour la réaction d'hydrovinylation met en jeu des ligands atropoisomères monodentes comme la MOP.⁴⁹⁷ Cependant, l'équipe de Leitner a testé un certain nombre de phosphoramidites monodentes dans cette réaction, dont le plus performant permet d'accéder à une excellente énantiosélectivité de 95% (Schéma 324).⁴⁹⁸

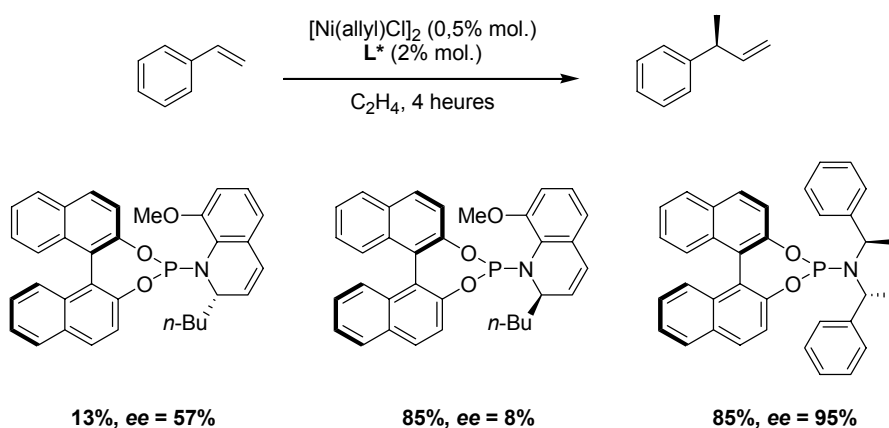


Schéma 324

Cette réaction d'hydrovinylation a été testée récemment par l'équipe de Zhou avec des ligands phosphoramidites spiro associés à des catalyseurs de palladium. Des problèmes de régiosélectivité et de polymérisation ont été rencontrés par les auteurs. Le système optimisé permet d'obtenir des dérivés du type 3-aryl-but-1-ène avec des rendements modestes et des énantiosélectivités allant jusqu'à 92%.⁴⁹⁹

✓ *Alkylation et amination allylique*

Bien que le palladium ait été pendant longtemps un métal de choix pour la catalyse des réactions de substitution allylique, un intérêt tout particulier s'est porté récemment sur les complexes d'iridium.^{500,501} Les phosphoramidites se sont alors révélés être des ligands de choix pour ce système catalytique.

⁴⁹⁶ 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.

⁴⁹⁷ Nomura, N.; Jin, J.; Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 459.

⁴⁹⁸ Franciò, G.; Faraone, F.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 736.

⁴⁹⁹ Shi, W.-J.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 705.

⁵⁰⁰ Revue sur les réactions de substitution allylique catalysées par l'iridium : Takeuchi, R. *Synlett* **2002**, 1954.

⁵⁰¹ 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.

Ainsi, dès 1999, Helmchen a décrit l'utilisation des ligands phosphoramidites de Feringa (type MonoPhos) dans une réaction d'alkylation allylique avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (Schéma 325).⁵⁰²

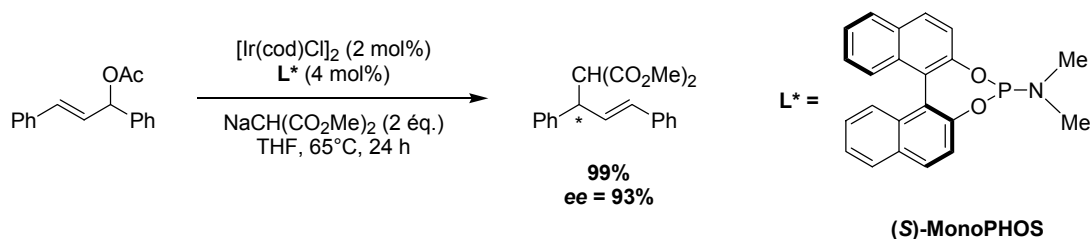


Schéma 325

D'autre part, l'association d'un précurseur d'iridium du type $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]$ (cod = cyclooctadiène) et d'un ligand de type phosphoramidite représente un excellent système catalytique pour les réactions d'amination allylique énantiosélective. Hartwig a montré qu'avec le ligand de Feringa (ligand **A**, Schéma 326) d'excellents excès énantiomériques pouvaient être obtenus.⁵⁰³ Alexakis a récemment amélioré ce système en testant différents ligands comportant des modifications sur le groupement phényle de la partie *N,N*-(α -méthylbenzylamine) (ligands **B**, **C** et **D**, Schéma 326).⁵⁰⁴ Une version intramoléculaire de cette réaction d'amination allylique catalysée par l'iridium a également été développée par Helmchen récemment. Le ligand **A** permet d'obtenir des énantiosélectivités supérieures à 90%.⁵⁰⁵

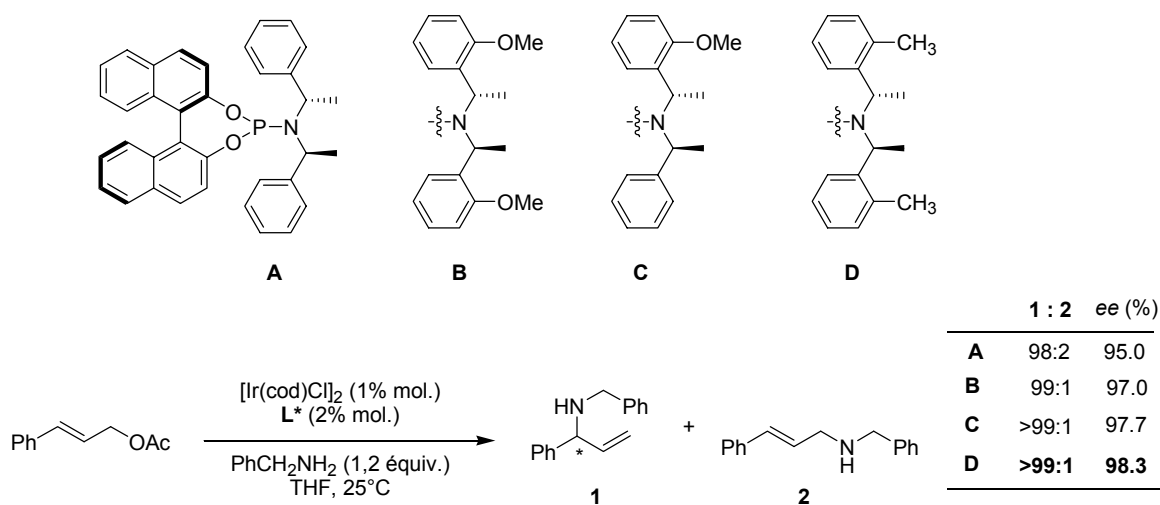


Schéma 326

⁵⁰² Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741.

⁵⁰³ Kiener, C. A.; Shu, C.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14272.

⁵⁰⁴ a) Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426. b) Polet, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1621.

⁵⁰⁵ Welter, C.; Koch, O.; Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Comm.* **2004**, 896.

Annexe 2 : Mécanique Moléculaire

✓ Principe des calculs

La mécanique moléculaire constitue une méthode d'analyse conformationnelle quantitative. Contrairement aux méthodes quantiques qui s'appuient sur la structure électronique de la molécule, seule sa géométrie est prise en compte afin de calculer son énergie. Ainsi la mécanique moléculaire décrit les atomes comme une série de particules assimilées à des sphères dures non interpénétrables et reliées entre elles par des forces mécaniques élastiques ou harmoniques, ces forces étant associées à différents termes énergétiques (Figure 1).

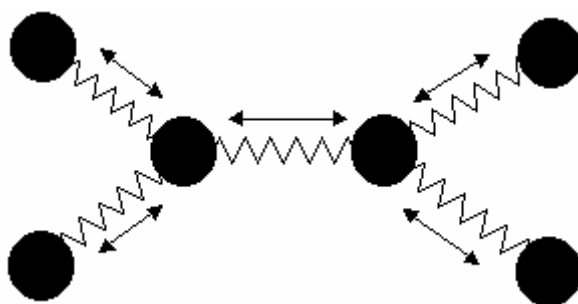


Figure 1 : représentation mécanique d'une structure moléculaire

Le principe des calculs de mécanique moléculaire est alors d'optimiser l'ensemble des paramètres qui décrivent la géométrie de la molécule de façon à obtenir une valeur d'énergie minimale. Il est également possible de calculer la variation d'énergie induite par la perturbation de cette structure (lors d'un changement de conformation, d'un changement de configuration, de l'introduction d'une nouvelle fonction...).

Pour remplir ces objectifs, la mécanique moléculaire s'appuie sur une représentation de l'énergie qui est uniquement fonction de la géométrie de la structure. Ainsi, les variables mises en jeu dans l'expression mathématique de l'énergie sont les seules coordonnées internes de la structure :

- les longueurs de liaison entre deux atomes liés,
- les distances entre deux atomes non liés,
- les angles de valence entre trois atomes liés,
- les angles dièdres entre quatre atomes successifs.

✓ Champ de force

Le champ de force est le modèle mathématique permettant de calculer l'énergie stérique d'une molécule en mécanique moléculaire. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions.

L'énergie stérique E d'une molécule dépend des positions relatives de ses atomes. Cette énergie représente en réalité la somme de plusieurs contributions :

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

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_θ représente l'*énergie de flexion*. Elle représente l'énergie de déformation d'un angle de liaisons par rapport à sa valeur d'équilibre.

E_ω est l'*énergie de torsion*, qui représente l'énergie de déformation d'un angle dièdre par rapport à sa valeur d'équilibre

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.

Parmi les champs de force les plus employées, on peut citer le champ de force MM2 (Molecular Mechanics 2) développé par Allinger.⁵⁰⁶ Les interactions électrostatiques y 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 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.

✓ Méthodes de minimisation et temps de calcul

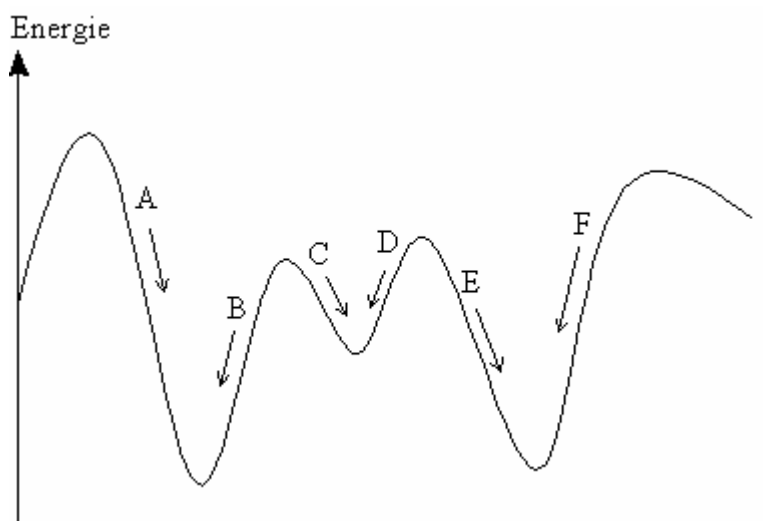
Une fois le champ de force établi (expression de l'énergie choisie, constantes de force et valeurs de références calculées) on peut calculer l'énergie d'une structure moléculaire donnée. Le but de la mécanique moléculaire est alors de déterminer la géométrie de la structure de façon à ce qu'elle ait une énergie minimale.

Cette détermination de la conformation moléculaire de plus basse énergie est effectuée par minimisation de la fonction énergétique. Elle peut se faire selon différentes méthodes mathématiques ("steepest descent", "conjugate gradient", "Newton-Raphson"), leur principe

⁵⁰⁶ Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8127. b) Burkert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*, American Chemical Society: Washington, DC, 1982.

étant d'ajuster (à partir d'une conformation initiale) les paramètres géométriques de la structure moléculaire de façon à minimiser la valeur de la fonction énergétique **E**.

Il faut noter l'importance de la conformation initiale de la molécule. En effet, c'est à partir de celle-ci que la méthode de minimisation détermine la direction de recherche menant à un minimum ainsi que la distance à ce minimum. Les méthodes de minimisation ne déterminent ainsi que la conformation stable la plus proche en énergie de la conformation initiale de la structure moléculaire, celle-ci pouvant correspondre à un minimum énergétique global ou simplement local, comme l'illustre le Graphique 19. En conjuguant les méthodes de minimisation, il est alors possible d'obtenir rapidement la conformation correspondant au minimum global.



Graphique 19: convergence de la fonction énergie vers un minimum global ou local selon la conformation initiale de la structure moléculaire

Le principal avantage des méthodes de mécanique moléculaire est de pouvoir accéder à la géométrie d'une structure avec des temps de calcul assez courts et pour des molécules comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes, alors que le temps et le coût de calcul pour des méthodes de mécanique quantique est beaucoup plus important et ne permet pas d'étudier des systèmes de plus de quelques centaines d'atomes.

Annexe 3 : Installation de Chimie Parallèle (Top Industrie)

Pour effectuer des réactions d'hydrogénation, le laboratoire dispose d'une installation Top 1 590 000 comprenant 5 autoclaves de petite taille (10, 20 ou 45 mL) et un autoclave de plus grande capacité (jusqu'à 500 mL) munis d'une agitation mécanique centrale (Figure 2). Chaque réacteur dispose d'un système indépendant de contrôle de température (0°C à 150°C), de pression (1 à 140 bar) et de vitesse d'agitation (jusqu'à 2000 tr/min).



Figure 2

Le système est connecté à un circuit d'argon qui permet l'inertage du système avant hydrogénation (2 à 3 balayages sous 5 bar d'argon). La température, la pression d'hydrogène et la vitesse d'agitation sont ensuite ajustées en fonction des consignes précisées par l'utilisateur. Un système de mesure interne de la pression dans chaque réacteur permet d'estimer précisément la consommation d'hydrogène au sein du système réactionnel et de suivre son évolution cinétique (volume d'hydrogène consommé en fonction du temps). Le logiciel de visualisation *Top View* (Figure 3) enregistre les différents paramètres de la réaction dans chaque autoclave (température, pression, volume d'hydrogène consommé, vitesse d'agitation) à intervalles réguliers (une mesure toutes les 5 à 60 secondes).

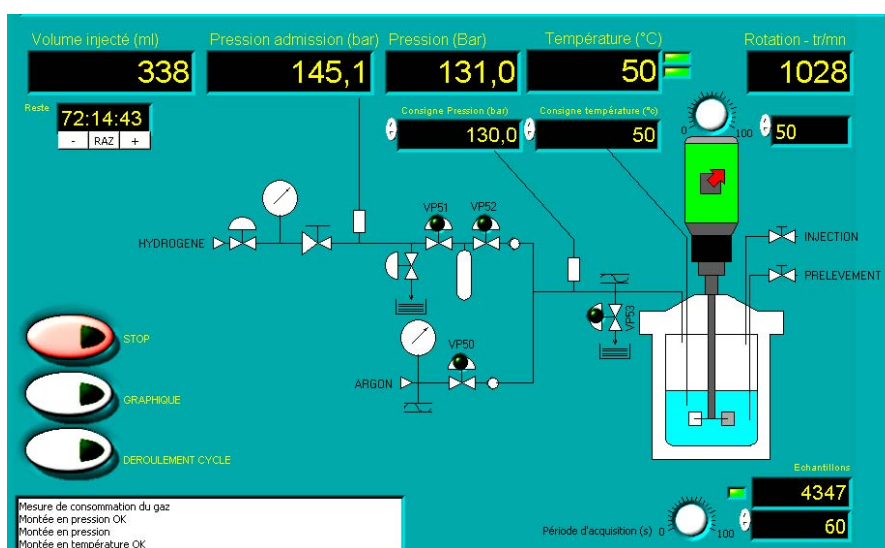


Figure 3

Annexe 4 : Valorisation des compétences, un nouveau chapitre de la thèse

VALORISATION

Un nouveau chapitre de la thèse

DES COMPETENCES



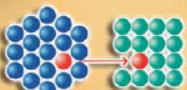
Vous soutenez votre thèse en 2005 ?

▼

L'ABG vous aide
à faire votre bilan de compétences
seul ou à plusieurs
avant d'aborder le marché du travail.

▼

Inscriptions auprès
de votre école doctorale
dernier trimestre 2004

Renseignements  www.abg.asso.fr

Association Bernard Gregory

 **ministère délégué à la recherche**

  **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

 **Région Île de France**

L'ABG & VOUS

Communiqué

22 septembre 2004

Contact

Thao Lang – Tél : 01 42 74 78 87 – E-mail : thao.lang@abg.asso.fr

Gérard Matricali – Tél : 01 42 74 27 29 – E-mail : gerard.matricali@abg.asso.fr

VALORISATION DES COMPÉTENCES Un nouveau chapitre de la thèse

campagne 2005

Pour aider les doctorants en fin de thèse à faire le bilan de leurs compétences et à les valoriser, l'Association Bernard Gregory lance la campagne 2005 du programme « Valorisation des compétences – un nouveau chapitre de la thèse ».

La préparation d'une thèse de doctorat constitue une première expérience professionnelle qui permet aux doctorants d'acquérir de solides compétences en recherche. Ils en retirent aussi d'autres savoir-faire précieux pour élargir leurs perspectives professionnelles : la conduite de projet, la gestion du temps, le montage de partenariats... Mais les doctorants n'ont pas toujours conscience de ces atouts et ne songent pas assez à les valoriser auprès des employeurs.

Pour les y aider, le programme « Valorisation des compétences – un nouveau chapitre de la thèse », conduit par l'Association Bernard Gregory pour le compte du ministère en charge de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, avec le soutien du CNRS, du CEA et de la Région Ile-de-France, permet aux doctorants de réaliser :

- une analyse du déroulement de la thèse dans une optique de projet,
- une identification et une mise en valeur des acquis professionnels et compétences qu'ils ont développés pendant leur thèse.

L'une des originalités du « nouveau chapitre » réside dans le fait que les doctorants ne sont pas livrés à eux-mêmes face à la page blanche. Ils sont conseillés dans cet exercice par des « mentors », qui sont des consultants extérieurs au monde académique et spécialistes du recrutement.

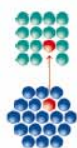
Ce programme s'adresse aux doctorants de toutes disciplines qui soutiendront leur thèse en 2005 et durant le premier trimestre 2006, quelle que soit la carrière qu'ils envisagent, dans le public ou dans le privé. Leurs candidatures seront transmises à l'Association Bernard Gregory par leur école doctorale, en accord avec leur directeur de thèse.

Dépôt des candidatures des doctorants auprès des écoles doctorales : avant décembre 2004.

Date limite d'envoi des dossiers à l'ABG par les écoles doctorales : 14 janvier 2005.

Toutes les informations nécessaires sont sur le site Internet de l'Association Bernard Gregory :

<http://www.abg.asso.fr>



**VALORISATION DES COMPETENCES –
UN NOUVEAU CHAPITRE DE LA THESE**

Séverine JEULIN

Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire (ED 406)

Sujet de la Thèse :

**SYNPHOS[®] ET DIFLUORPHOS[®] :
diphosphines chirales par atropoisomérisation**

**Evaluation des propriétés stériques et électroniques,
synthèse d'analogues et applications en catalyse asymétrique**

Directeur de Thèse : Jean-Pierre GENET

« Mentor » : Nadjia BENHIZIA

Date de soutenance : 9 décembre 2005

I. Contexte général et enjeux du projet de thèse

1. Enjeux économiques et stratégiques

L'industrie chimique est l'un des premiers secteurs industriels en France. Elle représente 86,7 milliards d'euros de chiffre d'affaire, dont 52 milliards d'euros à l'exportation (données 2003), ce qui la place au premier rang des secteurs exportateurs devant l'industrie automobile! Cette industrie se caractérise par un niveau important de dépenses en recherche et développement (19% des dépenses R&D de l'industrie française – données 2001), afin d'assurer un rythme soutenu de renouvellement de ses produits. La vaste gamme des productions de l'industrie chimique française va des grands produits de base minéraux et organiques aux médicaments en passant par les engrais, les matières plastiques, les arômes, les colles, les produits de beauté,... (30 000 molécules produites et commercialisées).

De nombreux principes actifs de médicaments, parfums ou produits agrochimiques sont des molécules organiques chirales (du grec « cheiron » : la main). Elles existent sous deux formes dont les structures moléculaires sont images l'une de l'autre dans un miroir et non superposables (comme notre main gauche et notre main droite). Ces deux formes de la même molécule, appelées énantiomères, ont les mêmes propriétés physiques et chimiques mais possèdent souvent des propriétés biologiques très différentes, l'un ayant, par exemple, un effet thérapeutique, alors que l'autre est un toxique puissant : c'est le triste exemple de la Thalidomide, sédatif doux commercialisé dans les années 1970 sous la forme d'un mélange de ses deux énantiomères, l'un actif et l'autre toxique. Ce médicament a provoqué chez de nombreuses femmes enceintes la naissance d'enfants avec des malformations.

De même, en parfumerie, il est bien connu par exemple que les deux énantiomères du limonène ne possèdent pas la même odeur, l'un sent le citron alors que l'autre a une odeur d'orange...

Toute société chimique ou pharmaceutique désirant développer un nouveau principe actif chiral doit prouver l'activité des deux formes énantiomères ou bien montrer que l'énantiomère « indésirable » n'a pas d'effets secondaires. Ainsi, un nombre de plus en plus important de médicaments sont vendus sous la forme d'un seul énantiomère (55% en 2000 contre 25% en 1997). Cette tendance a permis un essor scientifique et économique important de la synthèse chimique dite « asymétrique », c'est-à-dire permettant l'obtention exclusive d'un seul énantiomère d'un composé chiral.

La synthèse chimique énantiosélective n'est pas un processus trivial : lorsqu'elle n'est pas contrôlée, l'obtention d'un composé chiral aboutit généralement à un mélange des deux formes énantiomères en égale proportion (mélange racémique). Une des méthodes les plus efficaces d'obtention de molécules énantiomériquement pures est la catalyse dite « asymétrique ». Cette méthodologie utilise un catalyseur, en quantités très faibles par rapport au réactif, qui a pour rôle d'accélérer et de contrôler la synthèse sélective d'un énantiomère par rapport à l'autre. La structure de ces catalyseurs est basée sur un « noyau » métallique (cuivre, rhodium, ruthénium, palladium...) associé à une molécule organique chirale, appelée « ligand ». Cette technologie de catalyse asymétrique s'intègre donc parfaitement aux problématiques industrielles de développement durable, puisqu'elle limite la quantité de matière utilisée dans un procédé de synthèse et permet de réduire la quantité de déchets en produisant seulement la molécule désirée.

L'attribution du prix Nobel 2001 aux chimistes Knowles, Noyori et Sharpless, trois pionniers de la catalyse asymétrique, a récompensé les découvertes académiques dans ce domaine mais surtout ses applications dans le secteur industriel : de nombreux procédés de synthèse en parfumerie, pharmacie et agrochimie utilisent actuellement cette technologie.

2. Contexte du projet

Mon projet de thèse est en lien direct avec cette technologie de catalyse asymétrique et se concentre plus spécifiquement sur la synthèse de ligands chiraux. Il se situe à l'interface entre la recherche académique et le développement chimique industriel. En effet, le Laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels dirigé par le Pr. Jean-Pierre Genêt à L'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris (ENSCP) collabore depuis 1995 avec la Société SYNKEM, division de chimie fine du groupe pharmaceutique français FOURNIER, basé à Dijon. En collaboration avec le laboratoire, le Département R&D de cette société a breveté en 2001 la synthèse et les applications en catalyse asymétrique de deux nouveaux ligands chiraux de structure originale.

- **Initiation du projet : stage de DEA (Octobre 2001 – Mars 2002)**

Ce projet se place dans le cadre de cette collaboration public-privé et a débuté pendant mon stage de Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA). Après une formation d'ingénieur de l'Ecole Polytechnique, au cours de laquelle j'ai suivi un enseignement spécialisé en chimie organique et chimie appliquée aux sciences du vivant, j'ai choisi de me spécialiser dans ce domaine et de m'orienter vers une formation par la recherche en chimie organique (DEA puis thèse). J'ai pris contact avec plusieurs laboratoires pour effectuer mon stage de 6 mois de DEA, dont celui du Pr. Genêt à l'ENSCP. Mon projet de DEA m'a été proposé par le Dr Virginie Vidal (Directrice de Recherche CNRS) et le Pr Genêt (Directeur du laboratoire).

Il se composait de deux axes de recherche :

- Premier axe : montrer l'efficacité des ligands chiraux brevetés par la société SYNKEM dans des réactions d'hydrogénation asymétrique, domaine d'expertise du laboratoire du Pr Genêt. En particulier, l'étude portait sur la comparaison de l'activité et de la sélectivité de ces nouveaux ligands avec ceux disponibles dans le commerce, et sur la rationalisation théorique de l'activité des catalyseurs associés.

- Deuxième axe : la mise au point d'une voie de synthèse de plusieurs analogues des ligands brevetés dans le but de publier une extension mondiale du brevet initial.

Les enjeux de ce travail étaient à la fois académiques et industriels. La société SYNKEM a breveté ces deux ligands chiraux afin de pouvoir en réaliser la synthèse à l'échelle de plusieurs kilos et les commercialiser. Des investissements importants ont donc été réalisés en interne pour produire ces ligands (achat de matières premières, main d'œuvre, dépôt de brevets). Au niveau académique, l'enjeu du laboratoire était de compléter un savoir-faire reconnu depuis quinze ans en synthèse de catalyseurs pour l'hydrogénation asymétrique, en publiant la synthèse de ligands originaux, propres au laboratoire. Il s'agit d'un sujet très concurrentiel, tant au niveau académique qu'industriel.

Pour réaliser ce travail de DEA, j'ai été encadrée par un doctorant en dernière année de thèse, Sébastien Duprat de Paule. Mon travail a fait partie intégrante de son sujet de thèse. Nous avons travaillé en équipe sur ce projet, ce qui a permis de faire avancer les deux axes de travail énoncés précédemment très rapidement. En particulier, à la fin de mon stage, en Mars 2002, nous avons quasiment terminé le travail expérimental pour la publication de l'extension mondiale du brevet initial (deuxième axe de travail)

- **Finalisation du projet de DEA : mission en CDD (Juin - Juillet 2002)**

A la fin de ce stage, d'Avril à Juin 2002, j'ai quitté le laboratoire pour suivre l'enseignement théorique de DEA. Cependant, cette période correspondait à une étape clé du projet : certaines synthèses devaient être terminées impérativement avant l'été 2002 afin de ne pas prendre de retard dans la publication de l'extension du brevet. En outre, nous

dispositions à ce moment-là d'une quantité importante de résultats, qui ne pouvaient être publiés au niveau académique tant que ce même brevet n'était pas déposé.

La société SYNKEM m'a donc proposé un contrat à durée déterminée de deux mois, pendant lesquels j'ai pu terminer le travail expérimental à ajouter au brevet, toujours en collaboration avec Sébastien Duprat de Paule.

- **Poursuite du projet sous forme de thèse (Oct. 2002 – Oct. 2005)**

Cette première expérience en tant que membre d'un projet de recherche en chimie organique m'a donné envie de me lancer dans un travail de thèse. En outre, ce stage m'a permis de développer un goût prononcé pour la pratique d'une chimie concrète, appliquée, en lien étroit avec les exigences de l'industrie. Pendant mon année de DEA, j'ai donc fait des démarches pour trouver une thèse financée par un groupe industriel. J'ai contacté, entre autres, les entreprises ATOFINA et RHODIA dans ce but. Cependant, la société SYNKEM m'a proposé de poursuivre ce projet pour un travail de thèse de 3 ans au sein du laboratoire du Pr Genêt à l'ENSCP. J'étais particulièrement motivée par le sujet scientifique et par le contexte de partenariat industriel de ce projet et j'ai donc accepté cette proposition.

II. Déroulement et gestion du projet

Mon projet de thèse s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et la société SYNKEM. Un contrat a été établi entre les deux parties, précisant leurs participations financières respectives (cf. coût et financement du projet), le déroulement des travaux de recherche, les modalités de publication et de propriété intellectuelle des résultats.

Un contrat de travail de trois ans a été établi entre le CNRS et moi-même. Ce contrat précise entre autres la fréquence des réunions de travail entre le laboratoire et l'entreprise et stipule qu'un rapport d'activité doit être transmis à l'entreprise avant chaque réunion.

Enfin, j'ai signé avec mon Directeur de Thèse, Jean-Pierre Genêt, un contrat appelé « Charte des Thèses » qui fixe le cadre de la thèse comme « étape d'un projet personnel et professionnel » et établit notre engagement respectif à son bon déroulement. Selon cette charte, j'ai le devoir d'informer mon Directeur de thèse de l'avancement de mes travaux (rapports réguliers, séminaires) et de mon projet professionnel d'après-thèse. De son côté, mon Directeur de thèse s'est engagé à « définir et rassembler les moyens à mettre en œuvre pour permettre la réalisation du travail » et à me « consacrer une part significative de son temps » pour le suivi du projet.

L'ensemble de ces documents contractuels pour lesquels je me suis engagée à long terme m'a donné le sentiment dès le début du projet de m'engager dans une véritable expérience professionnelle de trois ans.

1. Les différentes étapes du projet

- **Immersion dans le contexte scientifique**

Cette première étape a été réalisée dès mon stage de DEA, puisque mon travail de thèse en est la suite directe. Elle a été déterminante pour établir les objectifs du projet. Lors de mon travail de DEA, j'ai eu l'occasion de prendre connaissance des travaux préliminaires réalisés au laboratoire sur la synthèse de ligands phosphorés chiraux et leur utilisation en catalyse asymétrique. Pour effectuer cette « immersion » dans la culture scientifique de mon équipe de travail, j'ai analysé en détail l'ensemble des publications académiques et des brevets du laboratoire concernant mon thème de recherche couvrant les dix années précédentes. Ce travail personnel de recherche bibliographique m'a permis de replacer mon projet dans un contexte général et d'en comprendre plus précisément les enjeux.

Dans la pratique, j'ai effectué cette étape d'immersion très rapidement, en quelques mois. En effet, dès le début de ma thèse, j'ai poursuivi la rédaction de différentes publications académiques commencées par Sébastien Duprat de Paule qui venait de finir sa thèse. J'ai du donc apprendre très vite les règles de rédaction très strictes d'une publication scientifique, et paradoxalement, mon travail de thèse n'a pas commencé par un travail expérimental, mais par la rédaction des résultats de mon stage de DEA.

- **Elaboration de la stratégie de recherche**

Au début de mon projet de thèse, une réunion a été organisée avec l'équipe du laboratoire (Dr Virginie Vidal, Directrice de Recherche CNRS, Pr Jean-Pierre Genêt, Directeur de la thèse et moi-même) et les représentants de l'entreprise partenaire (le Dr Nicolas Champion, chef de projet et le Dr Philippe Dellis, Directeur R&D de SYNKEM) afin de déterminer les axes de recherche de mon travail de thèse. Il a été convenu que les deux axes de recherche définis lors de mon stage de DEA seraient poursuivis (cf partie I.2 contexte du projet) et qu'un troisième axe plus novateur serait exploré :

- Troisième axe : identifier de nouvelles structures de ligands phosphorés chiraux non brevetés, mettre au point une voie de synthèse chimique et évaluer leur applicabilité en catalyse asymétrique.

Ce sujet, plus nouveau pour moi, m'a demandé un travail de recherche bibliographique supplémentaire, notamment dans la littérature des brevets, afin de proposer à nos partenaires industriels une structure originale de nouveaux ligands et une voie d'accès rapide et efficace. Il a été convenu au cours de cette réunion préparatoire que je devais mener les trois axes de recherche de ce travail de thèse en parallèle, en y consacrant un temps de travail équivalent.

- **Planification expérimentale**

La gestion des priorités expérimentales a été réalisée sur la base de réunions de travail mensuelles avec mon supérieur hiérarchique direct, le Dr Virginie Vidal. Nous établissions à cette occasion une planification précise des expériences à réaliser pour chacun des trois axes de recherche, afin de valider les objectifs fixés avec le Pr. Jean-Pierre Genêt et la société SYNKEM.

- **Expérimentation**

La partie expérimentale du projet a été bien évidemment la plus longue à réaliser et la production de résultats significatifs a nécessité de longs mois de travail. De ce point de vue, j'ai organisé mon travail expérimental quotidien de façon totalement autonome, sur la base des objectifs de travail et de l'emploi du temps fixés avec mon Directeur de thèse et nos interlocuteurs industriels.

Mon travail s'est articulé autour de deux démarches expérimentales distinctes et complémentaires. La première démarche, relative à mon premier axe de recherche, m'a conduite à optimiser de façon très fine les systèmes catalytiques brevetés par la société SYNKEM, et donc a répéter de nombreuses fois le même type de réaction chimique en faisant varier méthodiquement plusieurs paramètres afin d'obtenir le catalyseur le plus performant possible. Par exemple, j'ai mis au point un certain nombre de réactions d'hydrogénation asymétrique sous pression qui sont sensibles à de nombreux paramètres, comme la pression d'hydrogène, la température, la quantité et le type de catalyseur introduit dans le milieu réactionnel. Ce travail d'optimisation a nécessité de ma part des efforts de rigueur et de méthode importants.

La deuxième démarche expérimentale que j'ai mise en œuvre consiste en une synthèse de composés chimiques élaborés (ligands phosphorés chiraux), c'est-à-dire la construction, brique après brique, en plusieurs étapes, de nouvelles molécules. Cette démarche nécessite l'établissement d'une stratégie de synthèse précise, si possible évolutive, qui doit prendre en compte la gestion du stock des intermédiaires de synthèse. Il

s'agit d'un processus long, au cours duquel j'ai dû faire face à des échecs expérimentaux, que j'ai contournés par des changements de stratégie réfléchis.

2. Déroulement et organisation du projet

Tout au long du projet, j'ai veillé à faire avancer en parallèle mes trois axes principaux de recherche. Au quotidien, j'ai souvent eu à prendre seule les décisions concernant des changements de stratégies de synthèse en fonction des résultats que j'ai obtenus. Cependant, l'avancement de mon projet était suivi de façon continue par mes responsables hiérarchiques à l'occasion de :

- ✓ mes rapports d'activité trimestriels, comportant une partie bibliographique succincte et une partie expérimentale détaillée.
- ✓ réunions d'une demi-journée tous les quatre mois avec nos interlocuteurs industriels. Au cours de ces réunions, j'effectuais la présentation des nouveaux résultats et la hiérarchisation des différents objectifs à remplir pour la prochaine réunion était énoncée très clairement par le Directeur R&D de SYNKEM en accord avec le Directeur de thèse.
- ✓ séminaires annuels regroupant l'ensemble des étudiants et permanents du laboratoire. L'intérêt de ces séminaires était de présenter mes travaux à mes collègues de travail qui ne travaillaient pas forcément sur le même sujet de recherche, et qui ont pu m'apporter de nouvelles idées pour contourner certains problèmes stratégiques ou techniques.

Ce projet a été caractérisé par un échange de services et de compétences très étroit entre la division R&D de SYNKEM et notre équipe de travail. La société SYNKEM commercialise depuis Février 2004 les deux ligands qui font l'objet du brevet de 2001 et m'a donc fourni une quantité importante de ces composés pour que je puisse effectuer des tests catalytiques. De plus, un technicien et un chef de projet nous ont apporté leur savoir-faire pour la synthèse d'intermédiaires chiraux, qui nécessitait des techniques de séparation particulières. En retour, l'équipe R&D de SYNKEM a fait appel à de nombreuses reprises aux compétences du laboratoire en matière d'hydrogénation asymétrique, qui utilise de l'hydrogène gazeux sous haute pression. J'ai ainsi effectué des synthèses et mises au point de catalyseurs à la demande de nos partenaires industriels qui avaient des demandes particulières de leurs clients, comme par exemple la synthèse d'un intermédiaire pharmaceutique par hydrogénation asymétrique à l'échelle de plusieurs centaines de grammes. Ce travail d'expertise réalisé à la demande de SYNKEM a dû être effectué dans des délais très courts, ce qui m'a conduit ponctuellement à adapter mon organisation de travail à ces nouvelles contraintes de temps. La mise au point du catalyseur pour les besoins de cette synthèse m'a obligée à bouleverser momentanément mon plan d'expériences au laboratoire et à consacrer environ deux semaines complètes à l'optimisation d'une réaction d'hydrogénation asymétrique, que j'ai pu ensuite réaliser à l'échelle de plusieurs centaines de grammes dans les laboratoires de développement de la société SYNKEM.

Cette collaboration entre le laboratoire et la société SYNKEM a donc été un échange mutuel de compétences et de moyens techniques et humains au service de l'avancement du projet, ce que j'ai trouvé particulièrement enrichissant et motivant.

Au sein du laboratoire, j'ai eu l'occasion d'effectuer la formation et l'encadrement expérimental quotidien de trois stagiaires sur une durée totale de 10 mois. Ces trois stagiaires avaient des niveaux de formation variés : IUT, maîtrise et DEA. Ils ont été d'une aide très précieuse dans la réalisation de mon travail de recherche. J'ai dû apprendre à gérer le temps nécessaire à leur formation et le temps à consacrer à mon propre travail expérimental. En accord avec mes supérieurs hiérarchiques, nous avons proposé à ces étudiants des sujets de recherche qui correspondent à une partie bien définie de mon étude, afin que leur projet sur une courte durée reste cohérent et que les résultats obtenus puissent être utilisés pour faire avancer le projet. Mon objectif était de rendre ces étudiants

autonomes dans leur travail expérimental le plus rapidement possible, afin qu'eux et moi puissions gérer nos deux projets en parallèle. Je me suis rapidement rendue compte que le temps passé à former ces stagiaires n'était pas du temps perdu, puisque cela permettait de faire avancer le sujet deux fois plus vite !!

3. Estimation des aspects financiers du projet

- **Coût du projet**

L'ensemble du projet a nécessité un investissement important. Son coût total est estimé approximativement à 227 000 euros. Le détail des différents postes de dépense est indiqué dans le tableau ci-dessous. La masse salariale représente la partie la plus importante des dépenses, soit 82% du montant total.

SALAIRES : 184 300 €			
personnel	salaire mensuel (charges comprises)	temps total consacré au projet	Coût total
Doctorante	2900 €	40 mois	116 000 €
Directrice de Recherche CNRS	5200 €	4 mois	20 800 €
Directeur de Thèse	8000 €	1 mois	8 000 €
Technicien SYNKEM	2500 €	9 mois	22 500 €
Chef de projet SYNKEM	5000 €	3 mois	15 000 €
Directeur R&D SYNKEM	8000 €	1 semaine (0,25 mois)	2 000 €
INFRASTRUCTURE ET MATERIELS : 25 000 €			
Nature			Coût total
Locaux (loyer, charges, téléphone)			15 000 €
Equipement (laboratoire et analyse)			10 000 €
PRESTATIONS EXTERNES : 3280 €			
Services			Coût total
Résonance Magnétique nucléaire (RMN)			1200 €
Spectrométrie de Masse			1500 €
Analyse élémentaire			450 €
Cristallographie			130 €
FONCTIONNEMENT : 14 450 €			
Nature	Labo	SYNKEM	Coût total
Produits chimiques et petit matériel	3500 €	5000 €	8500 €
Solvants	3000 €	-	3000 €
Recherche bibliographique (abonnements, moteurs de recherche)	500 €	-	500 €
Frais divers (NCT, congrès, frais de mission...)	2000 €	450 €	2450 €
COÛT TOTAL DU PROJET : 227 030 €			

- **Modes de financement**

Le financement du projet a été réalisé par le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et la société SYNKEM dans le cadre d'une Bourse de Doctorat pour Ingénieurs (BDI). Le contrat signé entre l'entreprise et le CNRS distingue très clairement les sommes dédiées au paiement de mon salaire (59% pris en charge par l'entreprise, 41% par le CNRS) et celles versées au laboratoire pour couvrir les frais de fonctionnement du projet. Le coût total de l'investissement R&D pour la société SYNKEM s'élève à près de 110 000 euros dont 34% de frais de fonctionnement (voir tableau ci-dessous).

TYPE DE FINANCEMENT	Montant total
SYNKEM (salaire doctorante 36 mois (59%) + CDD 4 mois)	73 000 €
SYNKEM (frais de fonctionnement)	36 000 €
Centre National de la Recherche Scientifique (salaire doctorante 36 mois (41%))	43 000 €
FINANCEMENT TOTAL DU PROJET : 152 000 €	

III. Compétences et savoir-faire développés

Ma formation initiale est un cursus d'ingénieur généraliste de l'Ecole Polytechnique au cours duquel j'ai acquis une culture scientifique pluridisciplinaire. Cette formation complémentaire par la recherche en chimie est un véritable choix de ma part, motivé par un goût prononcé pour cette discipline scientifique et surtout par le champ très vaste de ses applications (pharmacie, cosmétique, produits pétroliers, plastiques...). Ces quatre années de travaux de recherche (DEA et thèse) m'ont permis d'acquérir de solides connaissances théoriques et pratiques dans ce domaine. Je dispose ainsi à présent d'une double compétence en :

- recherche et développement dans le domaine de la catalyse asymétrique
- synthèse multi-étapes de composés organiques complexes

En outre, j'ai développé au cours de ces trois années une maîtrise dans l'utilisation des outils analytiques du chimiste. J'ai pris la responsabilité de la gestion et de l'entretien d'un certain nombre d'appareillages de haute technologie (réacteurs d'hydrogénation sous pression notamment). En tant qu'utilisatrice principale de ces appareils, j'ai rédigé et mis en place des procédures et des plannings d'utilisation clairs et fonctionnels utilisables par tous les membres du laboratoire.

Au-delà de ces connaissances et compétences purement techniques, je dispose désormais d'une solide expérience dans la conduite de projet de manière autonome ou en équipe. J'ai appris à planifier mon travail, à hiérarchiser mes objectifs mais également à gérer les situations d'urgence et le stress qui en découle. En particulier, j'ai dû apprendre à faire converger les exigences académiques et industrielles (parfois différentes...) de ce projet. J'ai appris ponctuellement à refuser de prendre un engagement que je me savais incapable de tenir pour des raisons techniques. C'est grâce à un dialogue régulier avec mon Directeur de thèse et le Directeur R&D de SYNKEM et une totale transparence dans la communication de mes résultats, que j'ai pu nouer une véritable relation de confiance avec mes supérieurs hiérarchiques directs.

J'ai pu également me familiariser au management en ayant la responsabilité de la formation d'étudiants. Cette expérience m'a permis de prendre du recul par rapport à mon travail quotidien, j'ai appris à être à l'écoute, à être disponible, à transmettre ce que je savais de façon claire et précise. J'ai appris qu'il était important de faire adhérer mes collaborateurs à notre but commun, la réussite du projet, en valorisant le travail effectué par chacun d'eux.

J'ai développé au cours de cette expérience de thèse des aptitudes à communiquer oralement devant une assemblée, entre autres lors des séminaires de laboratoire, des réunions de travail avec notre partenaire industriel ou de congrès nationaux et internationaux. Dans le cadre d'une collaboration avec un laboratoire italien, j'ai notamment eu la chance d'effectuer une communication orale en anglais sur une partie de mon travail de thèse au cours d'un congrès organisé par la Société Chimique Italienne. J'ai pris rapidement conscience que « savoir communiquer » est la base de tout travail de recherche et de toute relation professionnelle et humaine. J'ai appris à adapter mon discours au type d'interlocuteur que j'avais en face de moi (stagiaires, collègues, industriels) et au contexte (congrès, réunion de travail). J'ai découvert à cette occasion la difficulté de gérer le stress inhérent à toute prise de parole en public.

IV. Résultats et perspectives du projet

Les trois axes de recherche qui composent ce travail de thèse ont été explorés de manière différente :

- Premier axe : nous avons montré l'efficacité des ligands chiraux brevetés par la société SYNKEM en hydrogénation asymétrique et avons effectué une étude de rationalisation théorique de l'activité de ces ligands. Ce sujet a été le thème principal de ce travail de thèse et a fait l'objet de 5 publications dans des revues scientifiques internationales et d'une collaboration avec un laboratoire italien sur ce thème. D'autre part, les catalyseurs que nous avons mis au point au cours de ce travail ont été utilisés par d'autres chercheurs du laboratoire et ces études ont fait l'objet de 6 autres publications par l'équipe du Pr. Genêt. Les ligands SYNKEM sont commerciaux depuis Février 2004 et sont largement utilisés par d'autres groupes de recherche au niveau national et international (2 publications par d'autres équipes à ce jour).

- Deuxième axe : la mise au point d'une voie de synthèse de plusieurs analogues des ligands brevetés par SYNKEM a été réalisée. Trois analogues différents ont été synthétisés et leur efficacité en catalyse asymétrique a été évaluée. Ces travaux ont permis la rédaction d'une extension mondiale de brevet, ce qui correspond aux objectifs que nous nous étions fixés pour cet axe de recherche.

- Troisième axe : nous avons identifié de nouvelles structures de ligands phosphorés chiraux non brevetés et avons obtenu deux nouveaux ligands à ce jour selon une voie de synthèse que nous avons mise au point. L'objectif de cette fin de thèse est d'évaluer leur applicabilité en catalyse asymétrique et de les comparer aux ligands commerciaux.

L'ensemble des publications et des conférences données par Jean-Pierre Genêt, Virginie Vidal et moi-même a permis d'accroître la renommée du laboratoire au niveau national et international. Ce travail a permis de prouver l'efficacité des nouveaux ligands SYNKEM et de les comparer aux concurrents existants sur le marché. Un certain nombre de collaborations nationales et internationales sont actuellement en cours avec des laboratoires académiques et industriels qui désirent utiliser ces composés. De son côté, la société SYNKEM commercialise par l'intermédiaire d'un distributeur ces ligands en petit conditionnements (échelle du gramme) destinés à la recherche académique et traite directement les contrats de vente de quantités importantes (échelle du kilo).

J'ai particulièrement apprécié d'être une des actrices de ce partenariat entre public et privé. Il a permis à la société SYNKEM d'externaliser à un coût raisonnable un programme de recherche en collaboration avec le secteur public et en lien direct avec un investissement réalisé en interne, c'est-à-dire la synthèse à l'échelle de plusieurs kilos d'une molécule de haute valeur ajoutée (matériel catalytique). En contrepartie, le laboratoire a pu bénéficier de moyens financiers supplémentaires pour renouveler et moderniser ses équipements. La force et la réussite de ce type de collaboration résident, à mon avis, dans cette capacité de développement mutuel.

V. Projet professionnel

D'un point de vue personnel, j'ai vécu ces années de formation par la recherche comme une véritable expérience professionnelle. Cela m'a permis de confirmer mon intérêt pour la recherche appliquée en chimie organique et de définir précisément mon projet professionnel, qui est de travailler comme responsable de projet dans la division R&D d'un groupe industriel dans le domaine de la pharmacie, de la cosmétique ou de la chimie fine. Au-delà du domaine d'activité chimique, c'est réellement la prise de responsabilité dans la gestion d'un projet appliqué et concret que je recherche avant tout.

En tant qu'ingénieur de l'Ecole Polytechnique, je dispose d'un réseau d'anciens élèves très actif, qui m'a permis d'établir le contact avec d'anciens camarades et d'obtenir des informations sur les entreprises qui m'intéressent. J'ai établi une stratégie active de recherche d'emploi basée sur des candidatures spontanées et des réponses aux offres d'emploi en entreprise que je consulte régulièrement sur les sites de l'Association Bernard Grégory (ABG), de la Société Française de Chimie (SFC) et de l'Agence pour l'Emploi des Cadres (APEC).

J'ai noué des liens professionnels privilégiés avec mon Directeur de thèse et les membres du service R&D de la société SYNKEM, qui sont prêts à soutenir mes candidatures dans le cadre de cette recherche d'emploi. De plus, les partenariats et collaborations que le laboratoire du Pr. Genêt a établi dans le cadre de ce projet avec divers laboratoires académiques, notamment à Montpellier, au Japon et en Italie, constituent pour moi un réseau scientifique de premier choix, que j'envisage d'entretenir et éventuellement de contacter pour ma recherche d'emploi.

Validé le 29/06/05
Nadji Benhizia

Publications

