



Additions conjuguées d'organotrifluoroborates de potassium catalysées par le rhodium. Approche synthétique de la Biphénomycine A

Laure Navarre

► To cite this version:

Laure Navarre. Additions conjuguées d'organotrifluoroborates de potassium catalysées par le rhodium. Approche synthétique de la Biphénomycine A. Chemical Sciences. Chimie ParisTech, 2006. English. NNT : . pastel-00001759

HAL Id: pastel-00001759

<https://pastel.hal.science/pastel-00001759>

Submitted on 16 Jun 2006

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 6

Spécialité Chimie Organique

Présentée par LAURE NAVARRE

Pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

***Additions conjuguées d'organotrifluoroborates de
potassium catalysées par le rhodium
Approche synthétique de la Biphénomycine A***

Directeur de thèse : Pr. J. P. GENET

Laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels UMR 7573

11, rue Pierre et Marie Curie

75231 Paris cedex 05

Soutenue le 24 Février 2006

Composition du Jury

G. POLI, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie

Président

D. DESMAELE, Directeur de recherche CNRS à l'Université Paris-Sud

Rapporteur

C. GRECK, Professeur à l'Université de Versailles

Rapporteur

J. C. FIAUD, Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

Examineur

J. P. GENET, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris

Directeur de thèse

S. DARSES, Maître de conférence à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein du laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels dirigé par le Pr. J. P. Genet. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour m'avoir acceptée dans son laboratoire et toute ma reconnaissance pour la formation que j'ai pu recevoir pendant ces quatre années.

J'adresse tous mes remerciements au Dr. Didier Desmaele et au Pr. Christine Greck pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail, ainsi que le Pr. Jean Claude Fiaud et le Pr. Giovanni Poli pour avoir pris le temps d'évaluer cette thèse.

Un grand merci au docteur Sylvain Darses pour son soutien au cours de ce travail et particulièrement pendant la rédaction de cette thèse.

Mes remerciements vont à l'ensemble des membres du laboratoires et en particulier à Peg, sans qui cette thèse n'aura pas été la même. Je suis sûre qu'une amitié restera après ces années. Bien sûr, j'ai une petite pensée pour Mickael et la petite Salomé ainsi que pour tous les moments passés ensemble dans la joie ou dans les larmes... Merci pour ton soutien... Evidemment, j'associe aussi à ces remerciements Agnès : notre working girl overbookée, sans qui le trio de choc ne serait pas complet.

Je remercie très sincèrement Suzelle qui m'a prêté sa paillasse et son bureau ainsi que sa plante même si je n'ai pas la main très verte. Il y a aussi Rémi sans qui les discussions entre labos jaune et rose n'auraient pas été si animées. J'ai une petite pensée pour les anciens du labo rose, anciens CPéens : Olivier et Nico mais aussi pour le nouveau venu : Christophe. Je n'oublie pas non plus Pocky et Mansour pour leur gentillesse.

Je pense également à Valérie, toujours efficace et serviable et je tiens à remercier Franck avec qui j'ai partagé avec plaisir la gestion des solvants. J'associe à ces remerciements Virginie (merci pour ce séjour sympa à Moscou), Véro (un grand merci pour m'avoir acceptée quelques mois dans ton lab et pour ta bonne humeur), Emilie, Rémi, Séverine et tous les anciens du lab... Je souhaite une belle réussite aux nouveaux permanents Tahar et Patrick, ainsi qu'une bonne continuation aux DEA.

J'ai une pensée pour Lauriane et Marie-Nöelle (du service de RMN) ainsi que pour Claudine et Delphine (du service de masse).

Je remercie le Professeur Monique Savignac qui m'a permis de réaliser mes enseignements à l'ENSCP, dans de très bonnes conditions, avec sourire et bonne humeur. Merci aussi à la petite Dorothee ...

Evidemment, je n'oublie pas les membres du comité de l'Association des Anciens Elèves de Chimie Paris qui m'ont donné l'occasion de réaliser de nombreux projets. Je me suis vraiment beaucoup amusée et ai pris un très grand plaisir à participer à ces actions.

Je ne peux pas me permettre d'oublier mes parents dont le soutien a toujours été inconditionnel. Quant à mon jojo qui a du me supporter pendant toute cette période de thèse, je lui exprime tout mon amour. Maintenant, je sais que l'on a l'avenir devant nous...J'en viens à ma Tomo qui m'a laissée pour le Portugal mais qui m'envoie toujours autant de « positive attitude » ..., déjà 13 ans d'amitié ... Je sais que quand on sera vieilles, on rigolera encore de ces deux années de colocation et de tout ce qu'on a partagé. J'ajoute aussi une pensée pour Nono et toutes ses longues heures que nous avons passé au téléphone (cela faisait râler Jo d'ailleurs) et forcément dans les anciens de la promo 2002, je ne peux pas oublier François (notre marseillais national !!), ni Alexandre, ni Thierry, ni Ludo. Enfin, je termine avec mes proches (Chantal, Gérard, ma sœur, son mari et tous ses petits, ma cousine) et mes petits élèves du samedi matin (Morgane, Marion, Marie et Thomas) ...

*A mes parents, mon Jojo et ma Tomo.
A ma grand-mère.*

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme. » Rabelais

Table des Matières

ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION GENERALE	15
CHAPITRE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES REACTIONS D'ADDITIONS CONJUGUEES CATALYSEES PAR LES METAUX DE TRANSITION	21
I. ADDITIONS CONJUGUEES ASYMETRIQUES	25
A. Additions de Michael diastéréosélectives	25
B. Additions de Michael énantiosélectives stoechiométriques	26
C. Additions de Michael énantiosélectives catalytiques	26
II. ADDITIONS CONJUGUEES ENANTIOSELECTIVES CATALYSEES PAR LE CUIVRE	27
A. Substrats	27
B. Ligands chiraux	29
C. Diorganozinciques	31
D. Autres organométalliques	32
E. Mécanisme réactionnel	33
F. Conclusion	35
III. ADDITIONS DE MICHAEL ENANTIOSELECTIVES CATALYSEES PAR LE RHODIUM	36
A. Additions conjuguées des dérivés du bore sur les énones	36
B. Additions conjuguées sur d'autres accepteurs de Michael	41
C. Autres organométalliques	53
D. Mécanisme réactionnel	55
E. Réactions d'addition / piégeage	57
F. Extensions et perspectives	61
G. Conclusion	64
CHAPITRE 2 : ADDITIONS CONJUGUEES DES ORGANOTRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM CATALYSEES PAR LE RHODIUM	67
PARTIE 1 : LES ORGANOTRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM	69
I. PREPARATION ET PROPRIETES	69
A. Fluoration des acides boroniques	69
B. Synthèse in situ	71
II. APPLICATIONS EN SYNTHESE	73
A. Réactions non catalysées par les métaux de transition	73
B. Réactions catalysées par les métaux de transition	74
C. Conclusion	80

<u>PARTIE 2 : ADDITIONS CONJUGUEES ENANTIOSELECTIVES SUR DES SUBSTRATS α,β-INSATURES</u>	83
<u>I. ESTERS α,β-INSATURES</u>	83
A. Conditions opératoires	83
B. Applications	85
C. Réactivité comparée entre PhB(OH)_2 et PhBF_3K	87
D. Conclusion	89
<u>II. SYSTEMES TRISUBSTITUES</u>	91
<u>PARTIE 3 : LES α-AMINOACRYLATES : DES PRECURSEURS D'ACIDES α-AMINES ET DES PARTENAIRES DE CHOIX DANS LES ADDITIONS CONJUGUEES</u>	93
<u>I. ADDITIONS-1,4 SUR DES α-AMINOACRYLATES : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</u>	94
<u>II. DEVELOPPEMENT D'UNE VERSION NON ASYMETRIQUE</u>	97
A. Conditions expérimentales	97
B. Extensions	98
C. Conclusion	105
<u>III. REACTION TANDEM D'ADDITION-1,4 / PROTONATION ENANTIOSELECTIVE</u>	105
A. L'agent de protonation	107
B. Autres paramètres réactionnels	113
C. Applications	118
D. Etude du mécanisme de protonation	124
E. Conclusion	129
<u>PARTIE 4 : LES ADDUITS DE BAYLIS-HILLMAN EN ADDITION CONJUGUEE</u>	131
<u>I. APPLICATIONS EN CATALYSE PAR LES METAUX DE TRANSITION</u>	131
<u>II. APPLICATIONS EN ADDITION CONJUGUEE CATALYSEE PAR LE RHODIUM</u>	134
A. Couplages avec les organotrifluoroborates de potassium	134
B. Couplages avec les acides boroniques	140
C. Réactivité comparée RBF_3K et RB(OH)_2	144
D. Etude mécanistique	145
<u>III. EXTENSIONS ET PERSPECTIVES</u>	148
A. Double addition conjuguée	148
B. Déracémisation	149
C. Conclusion	152

CHAPITRE 3 : APPROCHE SYNTHETIQUE DE LA BIPHENOMYCINE A	155
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	157
A. Isolement et identification	157
B. Mode d'action	158
C. Synthèses totales	160
II. APPROCHE SYNTHETIQUE DEVELOPPEE	162
A. Synthèse de la boronophénylalanine	163
B. Synthèse de l'isotyrosine	168
C. Couplage de Suzuki-Miyaura	173
D. Synthèse d'un analogue d'hydroxyornithine	175
E. Conclusion	179
CONCLUSION GENERALE	181
PARTIE EXPERIMENTALE	187
I. GENERALITES	189
II. PREPARATION DES ORGANOTRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM	191
III. ADDITIONS CONJUGUEES CATALYSEES PAR LE RHODIUM	197
A. Esters α,β -insaturés	197
B. Systèmes trisubstitués	212
C. α -Aminoacrylates	213
D. Adduits de Baylis-Hillman	265
IV. SYNTHESE DE LA BIPHENOMYCINE A	292
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	313
PUBLICATIONS	327

Abréviations

A	Ac	:	acétyle
	Acac	:	acétylacétone
	AcOEt	:	acétate d'éthyle
	Alk	:	alkyle
	APTS	:	acide paratoluènesulfonique
B	Binap	:	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	Binol	:	2,2'-bis(hydroxy)-1,1'-binaphtyle
	Bmim	:	1-butyl-3-méthyl-1H-imidazolium
	Bn	:	benzyle
	Boc	:	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
C	CCM	:	chromatographie sur couche mince
	cod	:	cycloocta-1,5-diène
	conv.	:	conversion
	CPG	:	chromatographie en phase gazeuse
	Cy	:	cyclohexyle
D	DABCO	:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	dba	:	dibenzylidèneacétone
	DBU	:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCC	:	dicyclohexylcarbodiimide
	DIBALH	:	hydrure de diisobutylaluminium
	DMAP	:	N,N-diméthylaminopyridine
	DME	:	diméthoxyéthane
	DMF	:	N,N-diméthylformamide
	DMSO	:	diméthylsulfoxyde
	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	e.d.	:	excès diastéréomérique
	e.e.	:	excès énantiomérique
	éq.	:	équivalent
G	GEA	:	groupement électroattracteur
H	HPLC	:	chromatographie liquide haute performance
I	Im	:	imidazole
	IR	:	infrarouge
J	J	:	constante de couplage
L	LDA	:	diisopropylamidure de lithium

M	Met	:	méthylallyle
N	nbd	:	norbornadiène
P	Phta	:	phtalimide
	<i>i</i> Pr	:	isopropyle
	Py	:	pyridine
R	Rdt	:	rendement
	Rf	:	rapport frontal
	RMN	:	résonance magnétique nucléaire
S	SM	:	spectrométrie de masse
T	t_R	:	temps de rétention
	TA	:	température ambiante
	TBAB	:	bromure de <i>n</i> -tetrabutylammonium
	TBDMS	:	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	TFA	:	acide trifluoroacétique
	THF	:	tétrahydrofurane
	TMG	:	tétraméthylguanidine
	TON	:	turn over number
	Ts	:	tosyle
Z	Z	:	benzyloxycarbonyle

Introduction générale

La première création d'une liaison carbone-carbone a été décrite par Kolbe en 1845 lors de la synthèse de l'acide acétique¹. Depuis, les réactions de formation de liaisons carbone-carbone se sont multipliées et ont eu un impact décisif en chimie organique. Parmi les plus célèbres, les réactions d'aldolisations², d'additions de Grignard³, de Diels-Alder⁴ ou de Wittig⁵ ont considérablement augmenté la capacité à élaborer des motifs de plus en plus complexes. Le dernier quart du vingtième siècle a vu émerger de nouvelles réactions catalysées par les métaux de transition⁶, particulièrement adaptés du fait de leur grande flexibilité et de leur réactivité variée et modulable. De nouvelles perspectives en synthèse^{6b} ont été offertes comme la possibilité d'assembler des fragments hautement fonctionnalisés ou de former des motifs originaux difficilement accessibles par d'autres méthodes. Les réactions de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par le palladium⁷ ont été extrêmement développées et spécialement les réactions de Mirozoki-Heck⁸, Kumada-Corriu⁹, Stille¹⁰, Tsuji-Trost¹¹, Sonogashira¹², Hiyama¹³, Negishi¹⁴ ou Suzuki-Miyaura¹⁵.

Un grand nombre de transformations (Schéma 1) peut être réalisé à l'aide d'une variété d'organométalliques tels que les dérivés du bore, de l'étain, du silicium, du magnésium, expliquant l'explosion du nombre d'applications en synthèse totale⁷.

¹ Kolbe, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, 54, 145-188.

² Revue : Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. *Org. React.* **1968**, 16, 1-444.

³ Lee, V. J. *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds. Trost, B. M., Fleming, I.), Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, Chap. 1.2.

⁴ (a) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 490, 243. Revues : (b) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159-164. (c) Takao, K. I.; Munakata, R.; Tadano, K. I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779-4807.

⁵ Revue : Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

⁶ (a) Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**. (b) *Transition Metals for Organic Chemistry*, 2nd ed. (Eds. Beller, M.; Bolm, C.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. (Eds. De Meijere, A.; Diederich, F.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

⁷ (a) *Hanbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Ed. Negishi, E.), Wiley-VCH: Weinheim : **2002**, Vol 1-2. Revue : (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Chem. Rev.* **2005**, 44, 4442-4489.

⁸ (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581-581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322. Revues : (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066. (d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945-2963.

⁹ (a) Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376. (b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *S. J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 144-145. Revue : (c) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669-679.

¹⁰ (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301-302. (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-3638. Revues : (c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508-524. (e) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, 50, 1-652. (f) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704-4734.

¹¹ (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387-4388. Revues : (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385-393. (c) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4361-4401. (d) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943. (e) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813-5837.

¹² (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49.

¹³ (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845-853. Revue : (b) Hiyama, T. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1471-1489.

¹⁴ (a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823. Revues : (b) Erdik, E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9577-9648. (c) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979-2017.

¹⁵ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3457-3458. Revues : (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. (c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168. (d) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633-9695.

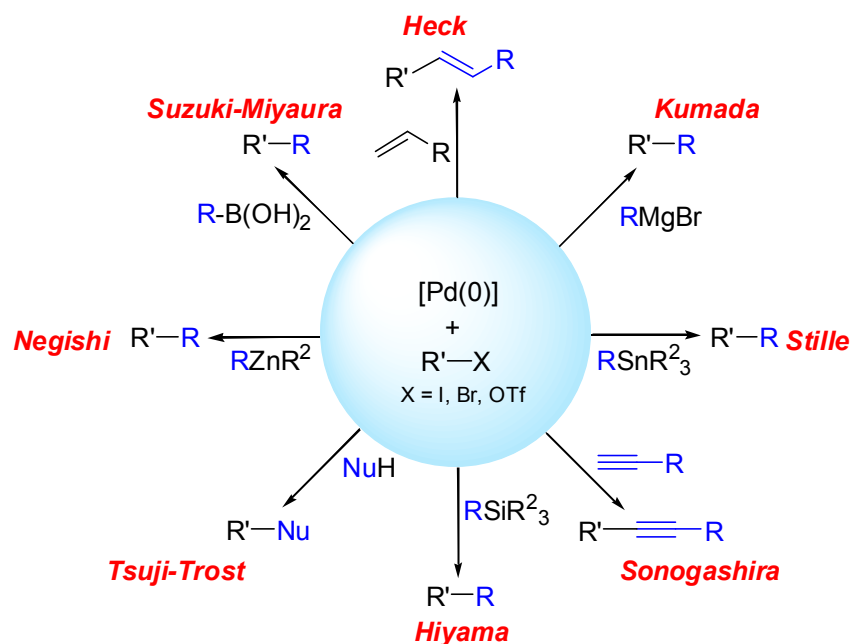


Schéma 1

D'autres métaux de transition comme le cobalt¹⁶, le cuivre¹⁷, le nickel¹⁸, l'iridium¹⁹, le ruthénium²⁰ et le rhodium²¹ ont démontré d'excellentes réactivités et permis l'essor de nombreuses réactions. Les complexes du rhodium ont été employés pour la première fois, en 1938, par Roelen, dans les réactions d'hydroformylation²² puis en 1972 par Nakamura pour l'hydroacylation²³ des oléfines. La dernière décennie a vu le développement croissant de ces complexes, en particulier, dans les réactions de Pauson-Khand²⁴ et de cycloisomérisation²⁵.

L'un des essors les plus récent concerne l'utilisation des complexes du rhodium dans les réactions de formation de liaisons carbone-carbone en présence d'organométalliques²¹. En effet, de nombreux organométalliques dérivés du bore, de l'étain, du silicium ou du titane réalisent facilement des réactions de transmétalement²¹ sur les complexes du rhodium.

¹⁶ Fenton, D. E. *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to nanotechnology Volume 6 Transition Metal Groups 9-12*, (Eds. Bernhardt, P. V.; Lawrance, G. A.), Elsevier, Amsterdam, **2003**.

¹⁷ Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry* Wiley-VCH, **2002**.

¹⁸ Yoshinai, T. *Modern Organonickel Chemistry* Wiley-VCH, **2005**.

¹⁹ (a) Chatani, N.; Ikeda, S.; Ohe, K.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9710-9711. (b) Kinoshita, N.; Marx, K. H.; Tanaka, K.; Tsubaki, K.; Kawabata, T.; Yoshikai, N.; Nakamura, E.; Fudji, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7960-7964. (c) Genin, E.; Antoniotti, S.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4949-4953.

²⁰ (a) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Topics in Organometallic Chemistry*, (Ed. Murai, S), Springer: Berlin, **1999**; Vol. 3, 47-79. (b) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096. (c) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1769. (d) Murahashi, S. I. *Ruthenium in Organic Synthesis* Wiley-VCH, **2004**. (e) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Rudd, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630-6666.

²¹ (a) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196. (b) Evans, P. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* Wiley-VCH, **2005**.

²² (a) Roelen, O. *Ruhrchemie Brevet* DE 84584, **1938**. Revues : (b) Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer-Verlag, Berlin, **1980**. (c) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1-36. (d) Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580-5588.

²³ (a) Sakai, K.; Ide, J.; Oda, O.; Nakamura, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287-1290. Revue : (b) Imai, M.; Tanaka, M.; Tanaka, K.; Yamamoto, Y.; Imai-Ogata, N.; Shimawatari, M.; Nagumo, S.; Kawahara, N.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1144-1150.

²⁴ Revue : Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283.

²⁵ Revues : (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662. (b) Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.

A partir de l'organorhodium formé par transmétallation, deux mécanismes sont envisageables (Schéma 2) : une séquence d'addition oxydante / élimination réductrice libérant le produit de couplage croisé, mais également l'insertion d'une insaturation dans la liaison carbone-rhodium. Cette particularité a conduit à l'exploitation des complexes du rhodium dans les réactions d'addition sur des composés présentant une insaturation tels que les aldéhydes²⁶, les imines²⁷ ou les accepteurs de Michael²⁸.

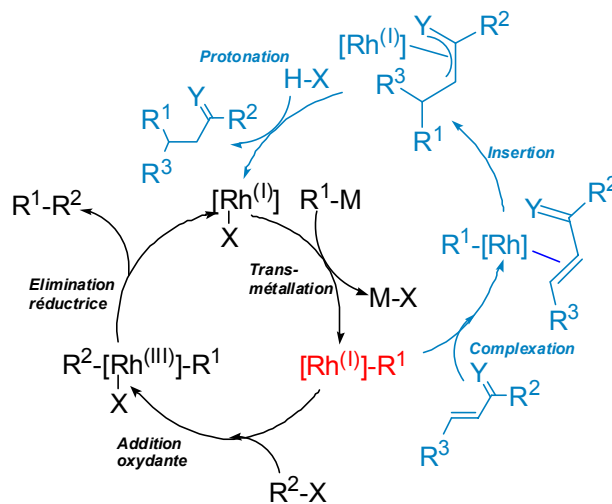


Schéma 2

La première partie de ce travail de thèse est consacrée au développement de réactions d'additions conjuguées, catalysées par les complexes du rhodium, sur des accepteurs de Michael, en présence de dérivés stables du bore : les organotrifluoroborates de potassium²⁹.

Une approche synthétique d'un tripeptide cyclique, la Biphénomycine A, comprenant un couplage de Suzuki-Miyaura, sera également présentée.

²⁶ (a) Oi, S.; Moro, M.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 1621-1622. (b) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3279-3281. (c) Ueda, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4450-4452. (d) Fürstner, A.; Krause, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 343-350.

²⁷ Version asymétrique. Avec des dérivés de l'étain : (a) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 976-977. (b) Oi, S.; Moro, M.; Fukuhara, H.; Kawanashi, T.; Inoue, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4351-4361. Avec les acides boroniques : (c) Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Chen, Q.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8128-8129. Avec les dérivés du titane : (d) Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6125-6128.

²⁸ Revues sur les additions conjuguées catalysées par le rhodium : (a) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879-887. (b) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829-2844. (c) Hayashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 13-21. (d) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 465-474.

²⁹ Revue : Darses, S.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.

Chapitre 1 : Rappels bibliographiques sur les réactions d'additions conjuguées catalysées par les métaux de transition

Les premières additions conjuguées d'organométalliques sur des substrats α,β -insaturés ont été effectuées avec des organomagnésiens³⁰ mais ces réactions ne sont pas sélectives et conduisent à un mélange de produits d'addition-1,2 et 1,4. En revanche, en présence d'une quantité catalytique de cuivre(I), les produits d'addition-1,4 sont exclusivement formés comme l'a montré Karasch lors de la réaction de bromure de méthylmagnésium sur l'isophorone³¹ (Schéma 3).

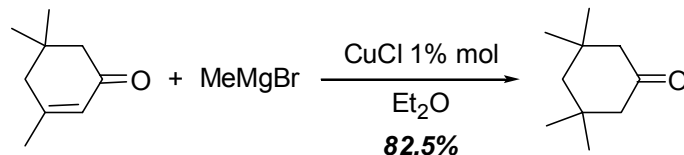


Schéma 3

Depuis, les additions conjuguées sur les substrats α,β -insaturés ont été fréquemment réalisées en présence de dérivés du cuivre comme les cuprates³² de Gilman³³, Normant³⁴, Knochel³⁵, aisément préparés par transmétallation à partir d'un organolithien, d'un réactif de Grignard ou d'un organozincique sur un complexe du cuivre. L'utilité en synthèse totale des cuprates³⁶ n'est plus à démontrer, et parmi les très nombreuses applications, diverses prostaglandines³⁷, utilisées dans le traitement de l'hypertension, de l'asthme, des processus inflammatoires et des ulcères, ont été obtenues de manière stéréosélective par addition conjuguée de cuprates fonctionnalisés.

Par exemple, Stork³⁸ développa une méthode de dialkylation en position α puis β par addition successive de cuprates (Schéma 4), permettant la synthèse stéréosélective et convergente de la prostaglandine PGF₂ α . La stéréochimie relative est contrôlée par addition conjuguée en *anti* par rapport au substituant porté par le cycle, de manière à minimiser les interactions stériques.

³⁰ Grignard, V. C. *R. Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322-1322.

³¹ Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308-2316.

³² Kozłowski, J. A. *Organocuprates in the conjugate addition reaction* in Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 4, 169-221.

³³ (a) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630-1634. Pour les cuprates de "Gilman" d'ordre supérieur : (b) Lipshutz, B. H.; Kozłowski, J. A.; Breneman, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3197-3204. (c) Taylor, R. K. *Organocopper reagents – A practical approach* Oxford University Press **2003**, chapitre 5.

³⁴ Normant, J. F. *Synthesis* **1972**, 63-80.

³⁵ (a) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *Org. Chem.* **1988**, 53, 2390-2392. (b) Stemmler, T.; Penner-Hahn, J. E.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 348-350. Revue : (c) Knochel, P.; Singer, R. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117-2188.

³⁶ Revue : Krause, N.; Gerold, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 186-204.

³⁷ Revue : Straus, D. S.; Glass, C. K. *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 185-210.

³⁸ (a) Kluge, A. F.; Untch, K. G.; Fried, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9256-9258. (b) Miller, J. G.; Kurz, W.; Untch, K. G.; Stork, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6774-6775.

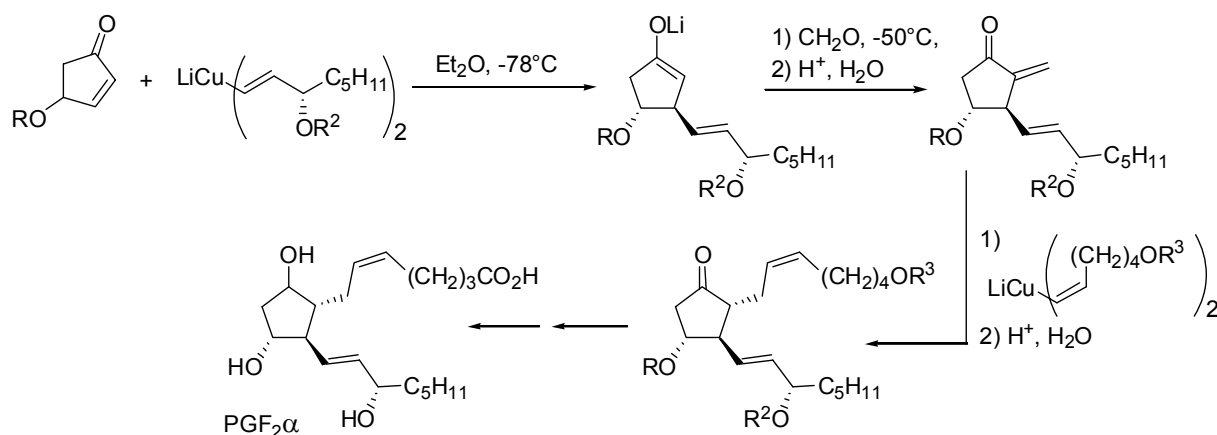


Schéma 4

Compte tenu du nombre important de molécules biologiquement actives présentant de nombreux centres stéréogènes pouvant être contrôlés lors d'une addition conjuguée, le développement d'une version asymétrique est devenu un objectif majeur. Et après 40 années d'efforts, différentes approches ont été décrites pour réaliser une addition conjuguée asymétrique³⁹.

L'addition-1,4 peut être diastéréosélective, le substrat comporte alors un auxiliaire chiral induisant la formation d'un diastéréoisomère majoritaire par différenciation faciale lors de l'addition conjuguée (Schéma 5).

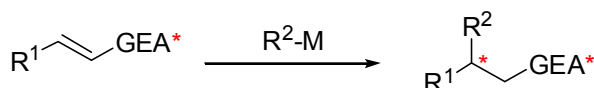


Schéma 5

L'addition de Michael peut aussi être énantiosélective (Schéma 6). Le réactif est prochiral et la chiralité est introduite soit par réaction d'un organométallique porteur d'un ligand chiral utilisé en quantité stoechiométrique, soit par la combinaison d'un métal associé à un ligand chiral, utilisés en quantité catalytique, en présence d'un organométallique. Cette dernière possibilité est économiquement la plus favorable et la plus élégante³⁹.

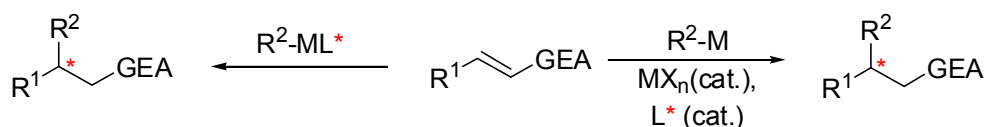


Schéma 6

Quelques exemples de réactions d'additions conjuguées diastéréosélectives et énantiosélectives seront présentés avant d'aborder les réactions d'additions conjuguées énantiosélectives et catalytiques.

³⁹ Revues : (a) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M.; *Chem Rev*, **1992**, 92, 771-806. (b) Sibi, M. P.; Manyem S. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 8033-8061. (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196.

I. Additions conjuguées asymétriques

A. Additions de Michael diastéréosélectives

Dans les réactions d'additions de Michael diastéréosélectives^{39b} sur des accepteurs de Michael comportant des copules chirales variées, les organométalliques les plus fréquemment utilisés sont les dérivés du cuivre, du magnésium et du lithium. Cette méthode a été appliquée dans de nombreuses synthèses de molécules biologiquement actives³⁹.

Par exemple, Oppolzer⁴⁰ a utilisé avec succès un auxiliaire chiral dérivé du menthol pour conduire au produit d'addition conjuguée avec un excès diastéréomérique supérieur à 99% (Schéma 7). Le groupement phényle de la copule chirale bloque l'attaque du nucléophile sur la face *Si* par une interaction de type π - π (ou π -stacking) avec l'alcène.

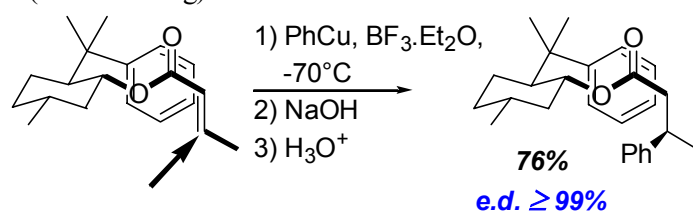


Schéma 7

Mukaiyama⁴¹ a décrit l'emploi d'un auxiliaire chiral dérivé de l'éphédrine, branché sur un amide α,β -insaturé (Schéma 8). L'addition d'un organomagnésien conduit à un intermédiaire chélaté par le magnésium, favorisant l'approche du groupement phényle sur la face *Re*. Cette méthode a également été appliquée dans la synthèse d'un antibiotique : la malyngolide⁴².

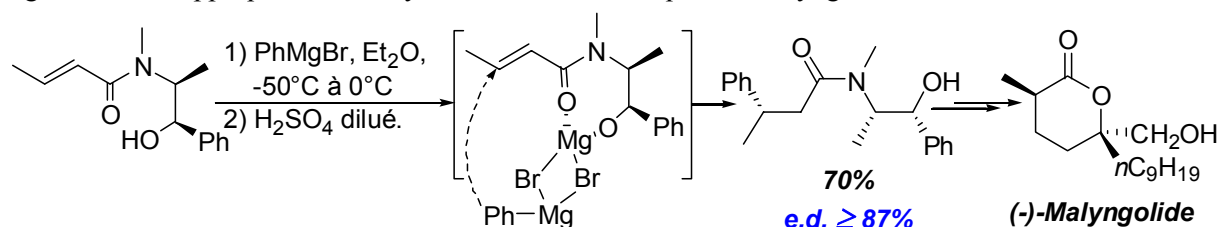


Schéma 8

L'une des principales limitations des additions de Michael diastéréosélectives réside dans l'utilisation stoechiométrique d'un auxiliaire chiral qu'il faut tout d'abord greffer puis couper. Afin d'avoir une méthode plus générale, le développement d'une version énantiosélective a été très étudié.

⁴⁰ Oppolzer, W.; Löher, H. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2808-2811.

⁴¹ Mukaiyama, T.; Isawara, N. *Chem. Lett.* **1980**, 913-914.

⁴² Kogure, T.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 576-578.

B. Additions de Michael énantiosélectives stoechiométriques

Lors d'une addition de Michael énantiosélective et stoechiométrique, la chiralité est généralement introduite par un cuprate chiral porteur d'un alcool ou d'une amine^{39b} (dérivés de l'éphédrine ou de la proline) tels que les organo(alkoxo) ou (amido)cuprates de lithium. Malheureusement, les énantiosélectivités sont souvent modérées^{39a} sauf dans quelques cas. Par exemple, Suzuki⁴³ a décrit une synthèse de la muscone par addition conjuguée énantiosélective d'un cuprate mixte avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique supérieur à 99% (Schéma 9).

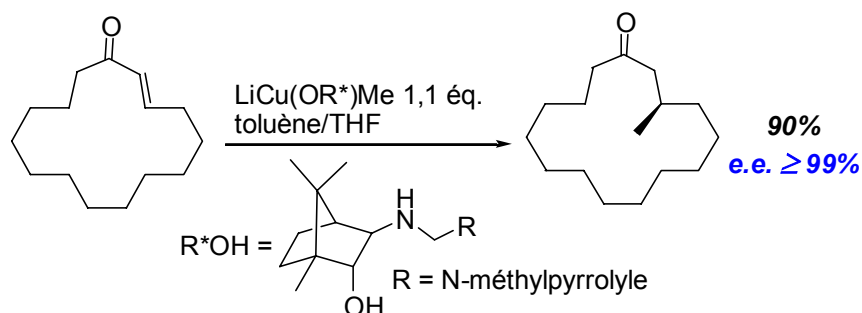


Schéma 9

Des diorganocuprates ont également été utilisés^{39b} et la réaction a même été conduite dans un solvant chiral⁴⁴ sans qu'une réelle augmentation des énantiosélectivités ne soit observée.

C. Additions de Michael énantiosélectives catalytiques

Finalement, l'association d'un organométallique de type dialkylzincique en présence d'un complexe de métal de transition⁴⁵ comme le nickel, le cobalt et le cuivre, a permis de réaliser une avancée importante. Les organozinciques⁴⁶, bien que connus depuis plus de 150 ans⁴⁷, avaient été jusqu'alors moins employés du fait de leur moindre réactivité par rapport aux organolithiens ou aux organomagnésiens. Cette faible réactivité peut devenir un avantage, notamment lors de l'introduction de groupements fonctionnalisés et dans le développement d'une réaction catalysée par les métaux de transition puisque ces substrats ne réagiront pas selon un processus non catalysé. La première utilisation de dialkylzincs en addition conjuguée catalysée par le nickel sur des énonés a été décrite en 1985 par Luche⁴⁸. Des exemples d'addition conjuguée catalytique énantiosélective via l'utilisation de dialkylzincs et d'un complexe du nickel⁴⁹ sont ensuite rapidement apparus mais ces réactions sont généralement limitées aux substrats de type chalcone.

⁴³ Tanaka, K.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 101-102.

⁴⁴ Langer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1710-1722.

⁴⁵ Knochel, P.; Almerna Perea, J. J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8275-8319.

⁴⁶ Knochel, P. *Organozinc Reagent: A Practical Approach*, (Eds. Jones, P.), Oxford University Press, **1999**.

⁴⁷ Frankland, E. *Liebigs Ann.* **1849**, 71, 171-213.

⁴⁸ Petrier, C.; Barbosa, J. C. S.; Dupuy, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5761-5765.

⁴⁹ (a) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ogajin, S.; Yokoyama, S. *Chem. Lett.* **1988**, 1571-1572. (b) Tong, P. E.; Li, P.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2301-2304.

II. Additions conjuguées énantiosélectives catalysées par le cuivre

L'emploi du cuivre comme catalyseur a rapidement conduit à des résultats très prometteurs⁵⁰ et, en particulier, au premier exemple d'addition conjuguée énantiosélective en présence de dialkylzincs⁵¹ et d'un ligand phosphoré trivalent. Le produit d'addition-1,4 de la cyclohexénone est obtenu avec un rendement de 70% et un excès énantiomérique de 32% (Schéma 10).

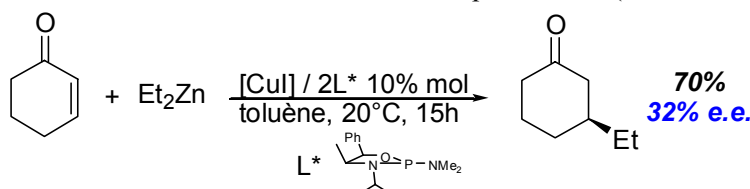


Schéma 10

Cette découverte a initié de nombreux développements en addition conjuguée énantiosélective catalytique, tant au niveau de la diversification des substrats que des ligands⁵² (Schéma 11).

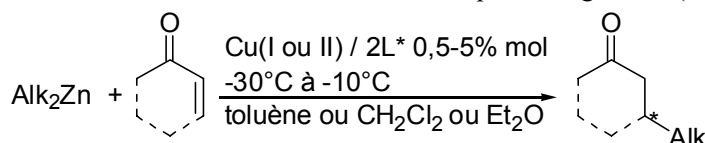


Schéma 11

A. Substrats

Dans ces réactions d'addition-1,4, le substrat le plus utilisé est la cyclohexénone, qui est un bon accepteur de Michael, comparativement aux esters ou amides α,β -insaturés. Comme ce substrat est cyclique, l'interconversion entre des deux conformères *s-cis* et *s-trans* d'une énone non cyclique, pouvant conduire à des excès énantiomériques plus faibles⁵², est éliminée. La cyclohexénone est aussi le substrat de référence sur lequel l'efficacité des différents ligands développés est comparée.

⁵⁰ Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. *Modern Organocopper Chemistry*, (Ed.: N. Krause), VCH, Weinheim, **2002**, 224-258.

⁵¹ Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2427-2430.

⁵² Revue : Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.

D'autres énones cycliques ont également été testées (Schéma 12). Les cyclohepténones et cycloocténones fournissent des énantiosélectivités analogues à celles obtenues avec la cyclohexénone. Par contre, la cyclopenténone a un comportement différent, sans doute à cause d'une tension de cycle plus forte, et mène à des excès énantiomériques plus faibles. D'autres dérivés comme la cyclopentadécénone, précurseur de la muscone, produisent de bonnes énantiosélectivités.

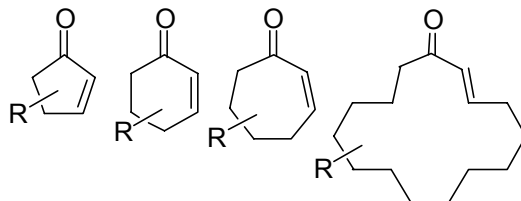


Schéma 12

Certaines énones acycliques ont été très étudiées comme les dérivés de la chalcone qui ont conduit à de bons excès énantiomériques. Avec les accepteurs de Michael (Schéma 13), tels que les lactones⁵³, les amides⁵⁴, les alkylidènemalonates⁵⁵, les oxazolidinones⁵⁶ α,β -insaturés et les nitroalcènes^{57,58}, les énantiosélectivités sont souvent plus faibles.

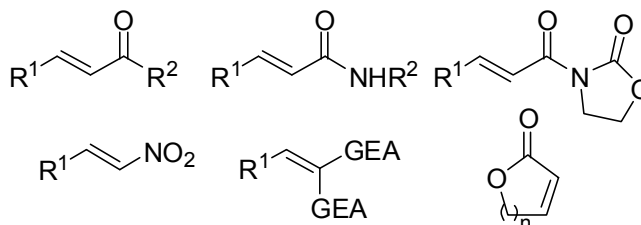


Schéma 13

Le premier exemple d'addition conjuguée énantiosélective catalysée par des complexes du cuivre sur des cyclohexénones et cyclopenténones tétrasubstituées, a été décrit récemment par Hoveyda⁵⁹ (Schéma 14). Jusqu'à présent, ces substrats s'étaient avérés inertes en addition conjuguée, mais en présence d'un ligand chiral non phosphoré, l'addition conjuguée a été réalisée avec de très bons rendements et des excès énantiomériques variant de 66 à 95%.

⁵³ Liang, L.; Su, L.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7217-7220.

⁵⁴ Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1276-1279.

⁵⁵ (a) Wanatabe, T.; Knopfel, T. F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4557-4558. (b) Schuppan, J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 792-793.

⁵⁶ (a) Evans, D. A.; Willis, M. C.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **1999**, 1, 865-868. (b) Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1276-1279.

⁵⁷ (a) Luchaco-Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8192-8193. (b) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3700-3701. (c) Rimkus, A.; Sewald, N. *Synthesis* **2004**, 135-146. (d) Wu, J.; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4584-4585.

⁵⁸ Polet, D.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1529-1532.

⁵⁹ Hird, A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14988-14989.

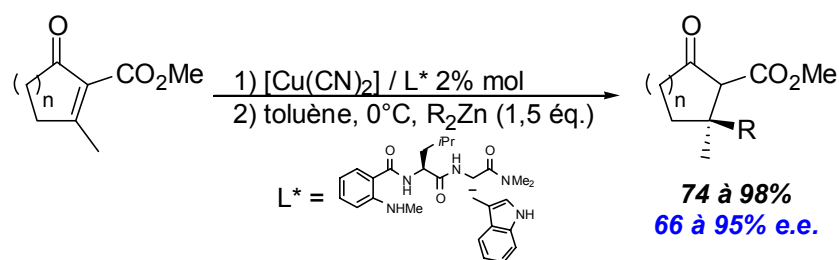


Schéma 14

B. Ligands chiraux

Au niveau des ligands chiraux, les dérivés non phosphorés⁶⁰ ont été assez peu employés. Parmi les motifs les plus fréquents (Schéma 15), les sulfonamides⁶¹ et les oxazolines⁶² ont fourni des énantiosélectivités souvent modérées.

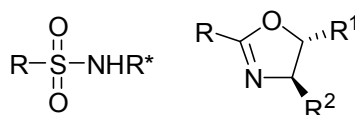


Schéma 15

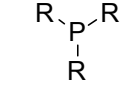
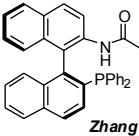
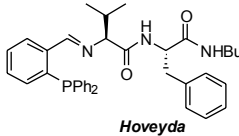
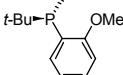
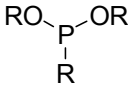
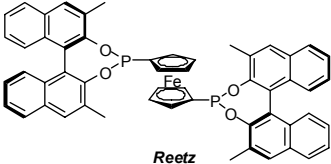
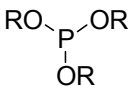
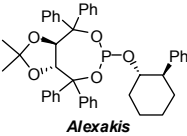
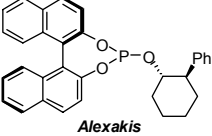
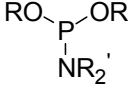
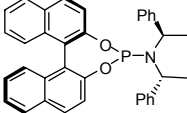
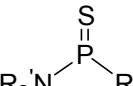
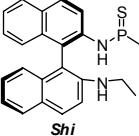
En revanche, de nombreux ligands phosphorés ont conduit à d'excellentes énantiosélectivités, comme les phosphanes, phosphites, phosphoramidites, phosphonites et phosphinites⁵² (Tableau 1).

⁶⁰ Exemple d'utilisation de ligands carbènes : Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 345-348.

⁶¹ Chataignier, I.; Gennari, C.; Piarulli, U.; Ceccarelli, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 916-918.

⁶² (a) Zhou, Q. L.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7725-7728. (b) Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1831-1834.

Tableau 1 : Ligands chiraux dans les additions énantiosélectives catalysées par le cuivre

Ligand	Exemples	Réf.
	 Miniphos, R = alkyle Imamoto	63
Phosphane	  Zhang  Hoveyda	64, 65
	 Imamoto	66
Phosphonite	  Reetz	67
Phosphites	  Alexakis  Alexakis	68
Phosphoramidite	  Feringa	69
Thiophosphoramidate	  Shi	70

⁶³ Yamanoi, T.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988-2989.⁶⁴ Zhang, F. Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1179-1182.⁶⁵ Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13362-13363.⁶⁶ Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9009-9012.⁶⁷ (a) Reetz, M. T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1503-1509. (b) Reetz, M. T.; Gosberg, A.; Moulin, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1189-1191.⁶⁸ (a) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Fournioux, X.; Van den Heuvel, A.; Leveque, J. M.; March, S.; Rosset, S. *Synlett* **1999**, 1811-1813. (b) Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Benhaim, C.; Fournioux, X.; Van Den Heuvel, A.; Leveque, J. M.; Maze, F.; Rosset, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011-4027.⁶⁹ Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353.⁷⁰ Shi, M.; Wang, C. J.; Zhang, W. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5507-5516.

Les ligands diphosphanes sont généralement moins adaptés et seul, le ligand Miniphos⁶³ a permis l'obtention de bons excès énantiomériques, en particulier sur la cyclohepténone (97%). Les ligands arylphosphanes de type P-N, développés notamment par Zhang⁶⁴ et Hoveyda^{65a}, se sont avérés efficaces sur des énonés cycliques. Des ligands de type P-O⁶⁶ ont également été employés et conduisent des excès énantiomériques atteignant 96% sur des énonés acycliques.

Parmi les autres ligands phosphorés, un grand nombre d'entre eux, sont porteurs de motifs chiraux dérivés du TADDOL, binaphthol ou biphénol, ou d'une diamine chirale⁵². Avec les phosphonites et phosphinites, les exemples sont plus rares et les excès énantiomériques souvent modérés, notamment dans le cas des énonés cycliques. L'un des ligands les plus prometteurs a été développé par Reetz⁶⁷ et mène à un excès énantiomérique de 96% sur la cyclohexénone. Avec les phosphites^{68,71} et phosphoramidites^{69,72}, d'excellents résultats ont été atteints sur une diversité de substrats. Quant aux dérivés thiophosphoramides⁷⁰, de bonnes énantiosélectivités sur de nombreux composés ont été obtenues à température ambiante.

C. Diorganozinciques

Au niveau des organométalliques, les plus employés en addition conjuguée énantiosélective catalysée par le cuivre sont les diorganozinciques mais seul le diéthylzinc est couramment utilisé et il existe un nombre très limité d'exemples avec les dérivés commerciaux diméthyl-⁷³, dibutyl-^{59,73}, diisopropylzinc^{59,73}. L'emploi des diarylzincs est également rare et l'une des seules utilisations, a été décrite par Reiser⁷⁴ lors de l'addition-1,4 sur la cyclohexénone. Le rendement et l'excès énantiomérique sont cependant modestes (73 et 74%, Schéma 16) et il est nécessaire d'ajouter trois équivalents de diméthylzinc pour former une espèce mixte du zinc (PhZnMe) capable de transférer plus facilement le groupement phényle.

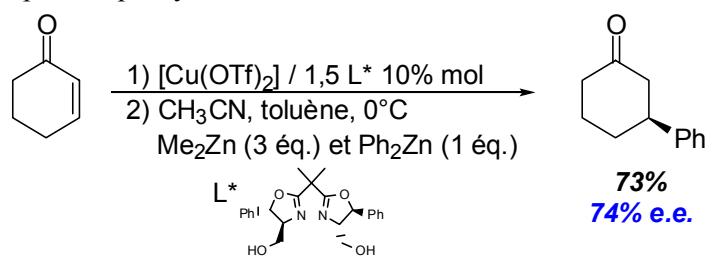


Schéma 16

⁷¹ (a) Pamies, O.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2007-2014. (b) Guillen, F.; Winn, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083-2086.

⁷² (a) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; De Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Keller, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620-2623. (b) Choi, H.; Hua, Z.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2689-2691.

⁷³ Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756.

⁷⁴ (a) Schinnerl, M.; Seitz, M.; Kaiser, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259-4262. (b) Schinnerl, M.; Seitz, M.; Kaiser, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 471-471.

Quelques exemples ont été décrits⁷⁵ en utilisant des diorganozinciques fonctionnalisés. Des composés bicycliques ont, notamment, été préparés par additions d'organométalliques fonctionnalisés en présence d'un complexe du cuivre(II), suivie de réactions d'aldolisation-crotonisation intramoléculaires^{75b} (Schéma 17). Quelle que soit la taille du cycle de l'énone, les excès énantiomériques sont supérieurs à 96%.

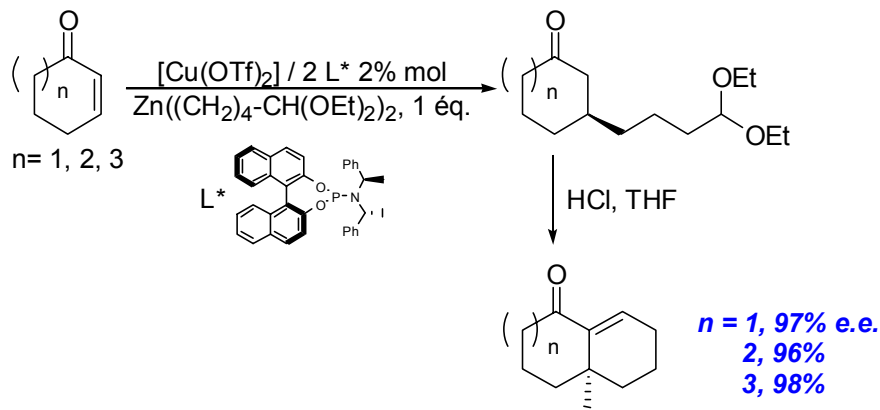


Schéma 17

Compte tenu du faible nombre de diorganozinciques suffisamment réactifs pour transférer efficacement leur groupement aryle, d'autres organométalliques ont été évalués.

D. Autres organométalliques

En 1999, Tomioka^{76a} a décrit un premier exemple d'addition conjuguée énantiosélective catalytique sur des énonés cycliques en présence de Grignards, d'un ligand amidophosphine et en contrôlant les différentes proportions entre le sel de cuivre, l'organométallique et le ligand (Schéma 18). Les adduits de Michael sont obtenus avec des rendements satisfaisants (hormis dans le cas du groupement méthyle) mais avec des excès énantiomériques variables allant de 5 à 92%.

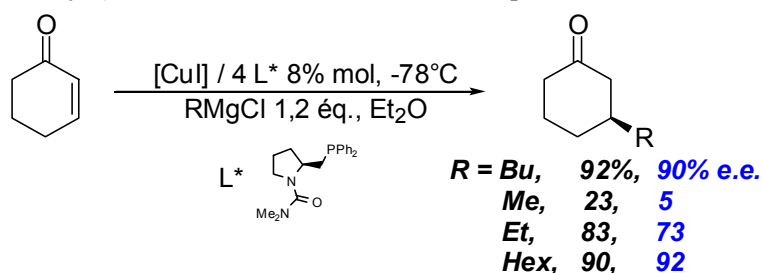


Schéma 18

Feringa a également décrit des additions conjuguées d'organomagnésiens en présence de ligands à motif ferrocényle comme le Taniaphos⁷⁷ (Schéma 19), efficaces en terme d'énantiosélectivité sur une variété de substrats tels que les énonés cycliques⁷⁸ ou acycliques⁷⁹ et les esters α,β-insaturés⁸⁰.

⁷⁵ (a) Knoebel, A. K. H.; Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 1429-1431. (b) Naasz, R.; Arnold, L. A.; Pineschi, M.; Keller, E.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104-1105. (c) Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879-2888. (d) Arnold, L. A.; Naasz, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254. (e) Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3289-3291.

⁷⁶ (a) Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843-3854. (b) Tomioka, K.; Nakagawa, Y. *Heterocycles* **2000**, *52*, 95-97.

⁷⁷ Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212-3215.

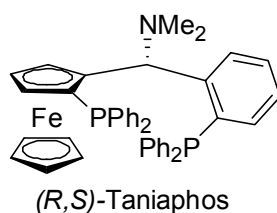


Schéma 19

Les trialkylaluminiums⁸¹ ont aussi été employés et sont capables de transférer un groupement alkyle sur des substrats contraints stériquement comme des cyclohexénones trisubstituées⁸² (Schéma 20). De très bons excès énantiomériques et conversions ont été atteints sauf lorsque l'encombrement stérique du groupement en β par rapport à la cétone augmente.

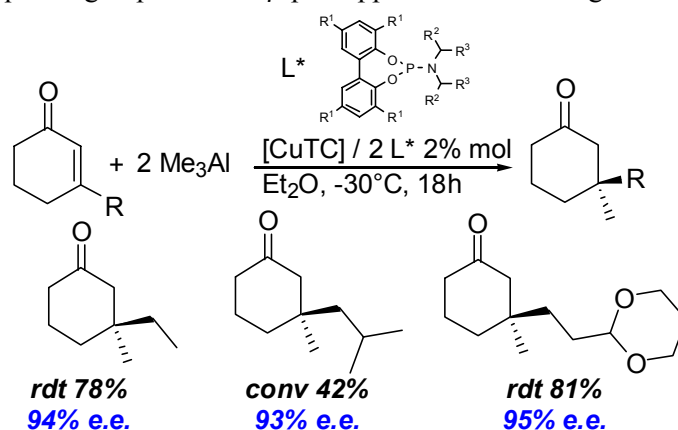


Schéma 20

E. Mécanisme réactionnel

Lors de la réaction d'addition conjuguée énantiosélective de dialkylzinciques, catalysée par le cuivre, le mécanisme proposé^{52,83} (Schéma 21) comprend une première étape de transmétallation entre le dialkylzinc et le cuivre, générant un complexe alkylcuivre(I) sur lequel se coordonne l'énone. Une séquence addition oxydante / élimination réductrice permet ensuite de produire un énolate de zinc énantiomériquement enrichi. L'étape déterminant la vitesse et l'énantiosélectivité semble être l'élimination réductrice⁸⁴. L'hydrolyse de l'énolate de zinc énantiomériquement enrichi libère ensuite le produit d'addition conjuguée.

⁷⁸ Feringa, B. L.; Badorrey, R.; Peña, D.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5834-5838.

⁷⁹ López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784-12785.

⁸⁰ López, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752-2756.

⁸¹ (a) Takemoto, Y.; Kuraoka, S.; Hamaue, N.; Aoe, K.; Hiramatsu, H.; Iwata, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14177-14188. (b) Fraser, P. K.; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 776-783.

⁸² D'Augustin, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1376-1378.

⁸³ Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771.

⁸⁴ Mori, S.; Nakamura, E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1534-1543.

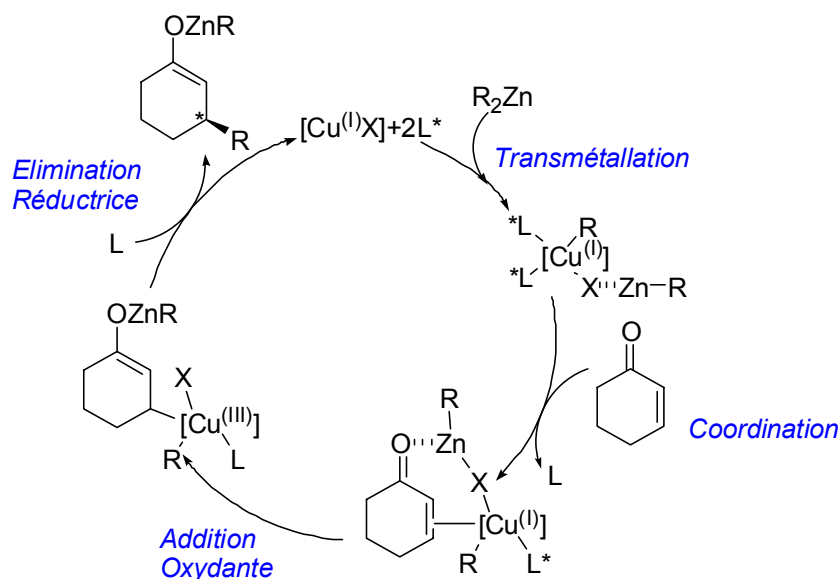


Schéma 21

Différentes approches ont été envisagées afin de piéger l'énolate de zinc pour aboutir à des motifs structuraux plus complexes^{85,86,87}. Quelques exemples de piégeage par des bromures d'alkyles ont été décrits sur des cyclohexénones et mènent aux produits d' α -alkylations⁸⁶ ou d' α -allylations⁸⁷. Avec les aldéhydes comme électrophiles^{87a,87c}, des aldols *trans* ont été obtenus avec de bons rendements mais avec de faibles stéréosélectivités sur le centre asymétrique créé au pied de la fonction hydroxyle (Schéma 22).

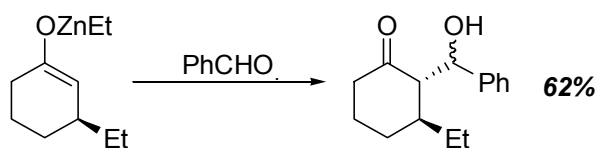


Schéma 22

Le piégeage d'énolates de zinc par des acétals chiraux⁸⁸ a permis un contrôle de ce centre stéréogène. Trois centres asymétriques contigus ont ainsi été créés en une seule réaction tandem (Schéma 23).

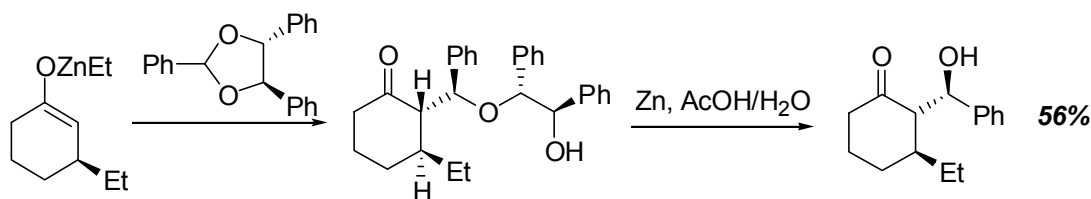


Schéma 23

⁸⁵ Réaction tandem addition conjuguée/cyclopropanation : Alexakis, A.; March, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8753-8757.

⁸⁶ (a) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 755-756. (b) Mizutani, H.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 779-781.

⁸⁷ (a) Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5141-5144. (b) Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1341-1344. (c) Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 999-1014.

⁸⁸ Alexakis, A.; Trevitt, G. P.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4358-4359.

Avec les cyclohexénones α -substituées, Krause et Alexakis⁸⁹ ont montré qu'il était possible de réaliser une protonation diastéréosélective permettant la formation d'un seul diastéréoisomère majoritaire (Schéma 24). En effet, l'énolate de zinc peut facilement s'isomériser dans des conditions douces (en milieu acide très dilué) et produire, par protonation, un seul stéréoisomère avec d'excellents rendements, diastéréo- et énantiosélectivités.

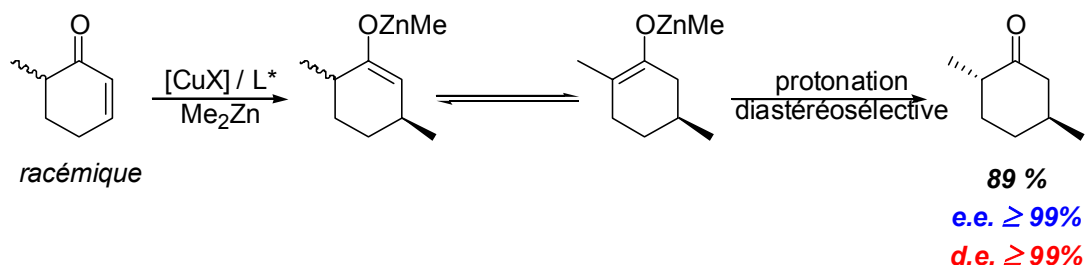


Schéma 24

F. Conclusion

Les additions conjuguées énantiosélectives catalysées par le cuivre sont des méthodes puissantes de création de liaisons carbone-carbone. De nombreux ligands peuvent être employés et conduisent à d'excellentes conversions et énantiosélectivités. Il subsiste, malgré tout, une limitation concernant la variété des diorganozinciques, puisque seule l'introduction de groupements alkyles et généralement éthyle, est réalisée de manière très efficace. Le transfert des substituants aryles ou alcényles est peu décrit et procède généralement avec des énantiosélectivités modérées.

Ainsi, le développement d'une méthode complémentaire permettant la fonctionnalisation par des groupements aryles ou alcényles de substrats α,β -insaturés a été envisagée. L'utilisation de complexes du rhodium en présence de dérivés du bore a été évaluée et quelques aspects seront désormais présentés.

⁸⁹ Urbaneja, L. M.; Alexakis, A.; Krause, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7887-7890.

III. Additions de Michael énantiosélectives catalysées par le rhodium

En 1992, Ito⁹⁰ a décrit la première utilisation d'un complexe du rhodium lors d'additions conjuguées énantiosélectives d' α -cyano carboxylates sur des énone (Schéma 25). Ces nucléophiles stabilisés conduisent à la formation d'un centre asymétrique quaternaire avec de bons rendements et énantiosélectivités.

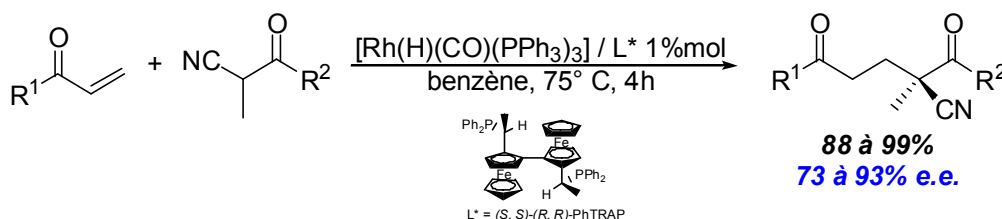


Schéma 25

Des réactions d'addition-1,4^{21b,28} ou 1,2^{21b} d'organométalliques sur des substrats insaturés ont également été décrites. Seuls les développements concernant les additions conjuguées en présence de dérivés du bore trivalent seront abordés malgré la portée des additions catalysées par le rhodium sur des aldéhydes²⁶ ou des imines²⁷.

A. Additions conjuguées des dérivés du bore sur les énone

1. Introduction

En 1997, Miyaura⁹¹ a décrit le premier exemple d'addition conjuguée catalytique de dérivés du bore sur des cétones α,β -insaturées. L'emploi d'une quantité catalytique de rhodium(I) et d'un ligand bidentate (dppb), en présence de deux équivalents d'acide boronique conduit aux produits d'additions conjuguées avec des rendements compris entre 52 et 99% (Schéma 26).

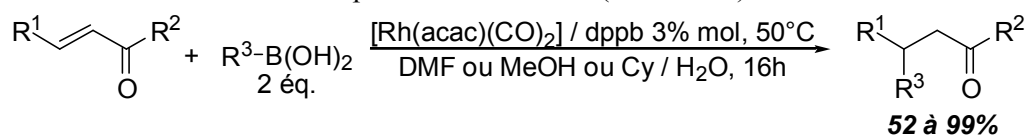


Schéma 26

Dans cette réaction, de nombreuses énone se sont montrées réactives et une variété d'acides boroniques sont adaptés. Cette découverte a été à l'origine de l'essor des réactions d'additions conjuguées asymétriques catalysées par le rhodium.

⁹⁰ Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295-8296.

⁹¹ Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

Les premières réactions d'additions conjuguées énantiosélectives et catalytiques sur des énones ont été décrites en 1998, conjointement par Hayashi et Miyaura⁹². L'obtention de bons excès énantiomériques nécessite l'emploi d'une diphosphine chirale, le Binap⁹³. Des rendements satisfaisants ont été atteints à 100°C dans un mélange de dioxane / eau. Par rapport à la version achirale, la source de rhodium a été substituée par $[\text{Rh}(\text{acac})(=)_2]$, dont les ligands sont plus labiles que $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, ce qui facilite la formation du complexe chiral du rhodium. Dans ces conditions, le produit d'addition conjuguée de l'acide phénylboronique sur la cyclohexénone se forme avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 97%. Cette réaction s'est avérée très générale quant à la diversité des énones compatibles (cycliques ou linéaires) (Schéma 27) et a été développée à l'échelle de quelques grammes⁹⁴. Les produits d'addition conjuguée ont été obtenus avec d'excellentes énantiosélectivités (93 à 99%). Les acides alcénylboroniques⁹⁵ participent également à la réaction et permettent l'accès à des composés pouvant être facilement fonctionnalisés par la présence d'une fonction alcène.

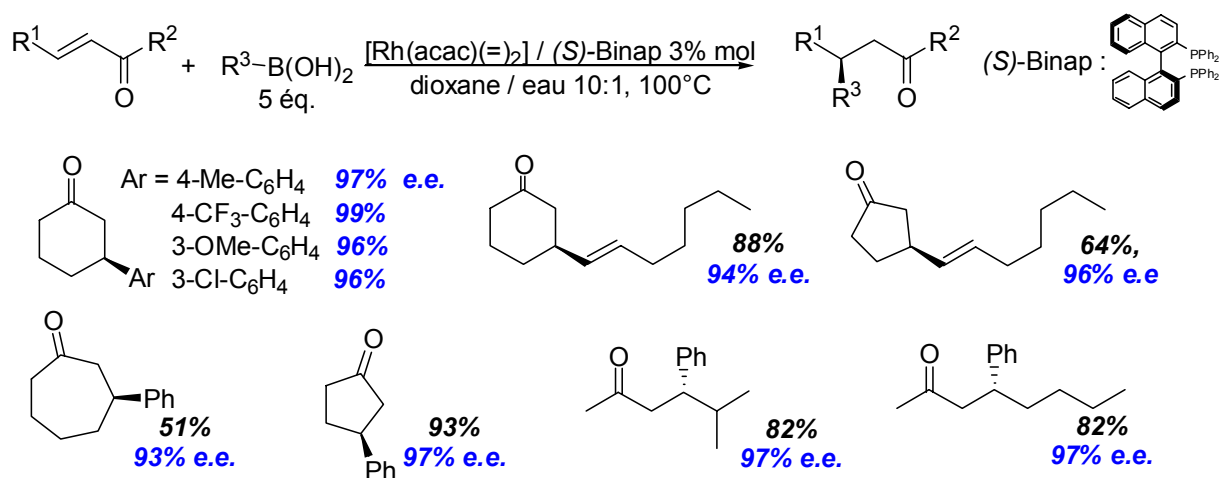


Schéma 27

2. Développements de la réaction

De nombreuses études ont été réalisées en modifiant la nature du précurseur, du ligand ou par ajout d'un additif afin d'améliorer les conditions réactionnelles.

a) Additif et précurseur du rhodium

Le précurseur du rhodium le plus fréquemment employé en addition conjuguée est le complexe $[\text{Rh}(\text{acac})(=)_2]$. Mais, d'autres sources de rhodium fournissent d'excellentes activités catalytiques, en particulier les complexes $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ ⁹¹, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ⁹⁶ et $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{S})\text{-Binap}]_2$ ⁹⁷.

⁹² Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

⁹³ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.

⁹⁴ Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 84-92.

⁹⁵ Yamamoto, Y.; Fujita, M.; Miyaura, N. *Synlett* **2002**, *5*, 767-768.

⁹⁶ Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2001**, 722-723.

Les complexes hydroxorhodiums, préformés ou non, sont très performants et permettent de diminuer significativement la température réactionnelle^{97,98}. Sur une variété d'énones^{97,99}, l'emploi du complexe $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{S})\text{-Binap}]_2$ conduit aux produits d'additions conjuguées, à 35°C, avec de bons rendements et des énantiosélectivités plus élevées qu'avec le complexe $[\text{Rh}(\text{acac})(=)_2]$ (Schéma 28).

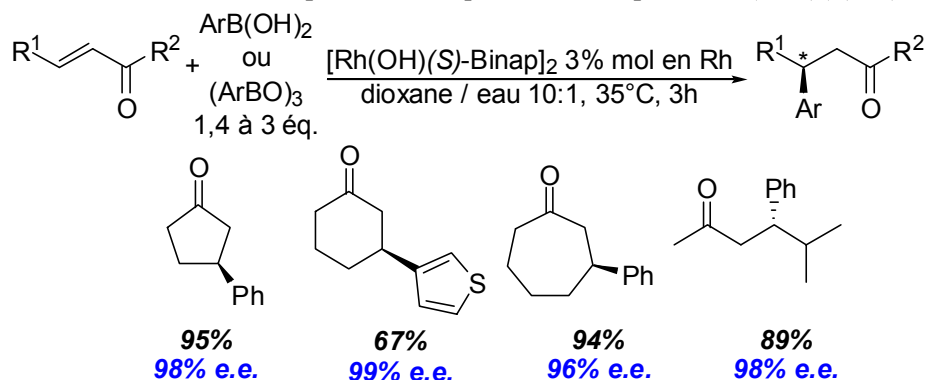


Schéma 28

Aussi, l'ajout d'une base a souvent un fort potentiel accélérateur¹⁰⁰ et permet la formation d'une espèce hydroxorhodium⁹⁷. Les bases inorganiques comme l'hydroxyde de potassium ou le carbonate de sodium ont fourni de très bons résultats. Par exemple, l'emploi d'hydrogénocarbonate de sodium et de 0,0002% de complexe dimère $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ lors de l'addition conjuguée de l'acide 4-méthylphénylboronique sur la cyclohexénone¹⁰⁰, conduit au produit d'addition-1,4 avec un rendement élevé (Schéma 29).

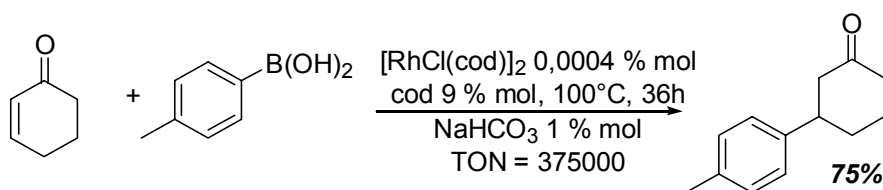


Schéma 29

b) Ligands

En version non asymétrique, de nombreux ligands phosphorés monodentes et bidentes ont été évalués sur la 2-octèn-4-one^{91,100}. Les ligands bidentes comme dppb, dppp ou dppe, cyclooctadiene⁹⁶ (cod) et les ligands hydrosolubles (*m*-TPPTS, *m*-TPPTC)¹⁰¹ sont efficaces dans les réactions d'additions-1,4.

⁹⁷ Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.

⁹⁸ Martina, S. L. X.; Minnard, A.; Hessen, B.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7159-7163.

⁹⁹ Yoshida, K.; Hayashi, T. *Heterocycles* **2003**, *59*, 605-611.

¹⁰⁰ Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004.

¹⁰¹ Amengual, R.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5905-5908.

Dans les réactions d'additions conjuguées asymétriques, les ligands chiraux par atropoisomérisation comme le Binap⁹² et ses analogues¹⁰² ont fourni de très bons excès énantiomériques¹⁰³. Par exemple, avec le ligand hydrosoluble (*S*)-*digm*-Binap¹⁰⁴, le produit d'addition conjuguée de la cyclohexénone est obtenu avec un excès énantiomérique de 98%. Les ligands diphosphonites dérivés du Binol¹⁰⁵ conviennent également. Des résultats satisfaisants ont aussi été obtenus sur les énonés ou les maléimides avec un ligand chiral norbornadiène¹⁰⁶. Parmi les ligands monodentes, les amidomonophosphanes¹⁰⁷, déjà employés dans les réactions d'additions conjuguées catalysées par le cuivre⁷⁶, ont fourni de bonnes énantiosélectivités (Schéma 30).

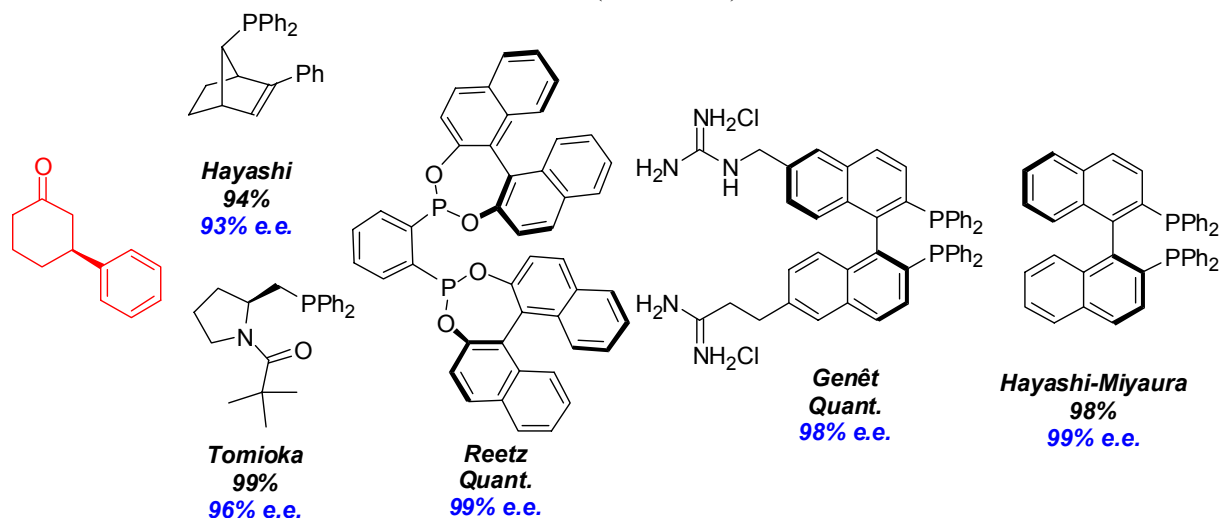


Schéma 30

Les ligands phosphoramidites^{108,109} et carbènes¹¹⁰ conduisent également à des excès énantiomériques élevés.

Malgré tout, les ligands offrant les plus belles perspectives sont les diènes chiraux¹¹¹. Ces dérivés constituent une alternative, de part leur synthèse aisée, aux ligands atropoisomères. Hayashi¹¹² puis Carreira¹¹³ ont récemment développé des ligands à squelette cyclohexadiénique (Schéma 31) et ont montré leur efficacité en addition conjuguée sur les cétones^{112a}, les esters^{112b,113a}, ou les aldéhydes α,β -insaturés^{113b}, mais aussi dans les additions sur les aldéhydes^{112c} ou dans les réactions tandem d'arylation-cyclisation sur des énynes^{112c,112f}.

¹⁰² (a) Otomani, Y.; Senda, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3357-3359. (b) Yuan, W. C.; Cun, L. F.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 509-512.

¹⁰³ Evaluation des mono et diphosphines chirales : Takaya, Y.; Ogosawara, M.; Hayashi, T. *Chirality*, **2000**, 12, 469-471.

¹⁰⁴ Amengual, R.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Synlett* **2002**, 1791-1794.

¹⁰⁵ Reetz, M. T.; Moulin, D.; Gosberg, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4083-4085.

¹⁰⁶ Shintani, R.; Duan, W. L.; Nagano, T.; Okada, A.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4611-4614.

¹⁰⁷ (a) Kuriyama, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 921-923. (b) Kuriyama, M.; Nagai, K.; Yamada, K. I.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8932-8939.

¹⁰⁸ (a) Boiteau, J. G.; Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 681-684. (b) Boiteau, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9481-9484.

¹⁰⁹ Iguchi, Y.; Itooka, R.; Miyaura, N. *Synlett* **2003**, 1040-1042.

¹¹⁰ Ma, Y.; Song, C.; Ma, C.; Sun, Z.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5871-5874.

¹¹¹ Revue : Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3364-3366.

¹¹² (a) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11508-11509. (b) Shintani, R.; Ueyama, K.; Yamada, I.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3425-3427. (c) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13584-13585. (d) Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2503-2508. (e) Otomaru, Y.; Kina, A.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1673-1679. (f) Shintani, R.; Okamoto, K.; Otomaru, Y.; Ueyama, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 54-55. (g)

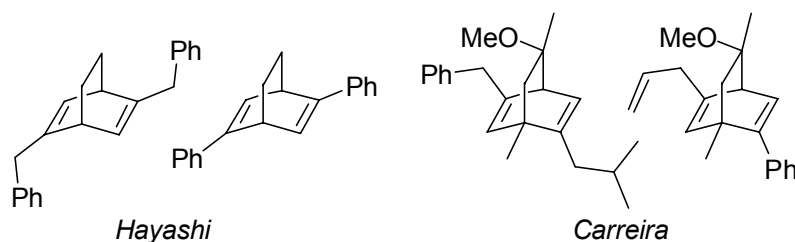


Schéma 31

Pour ne citer qu'un exemple, Hayashi a utilisé ces ligands sur des β -silyl-énones¹¹⁴, jamais employées en addition-1,4 (Schéma 32). Les adduits de Michael ont alors été obtenus avec de très bons rendements et excès énantiomériques.

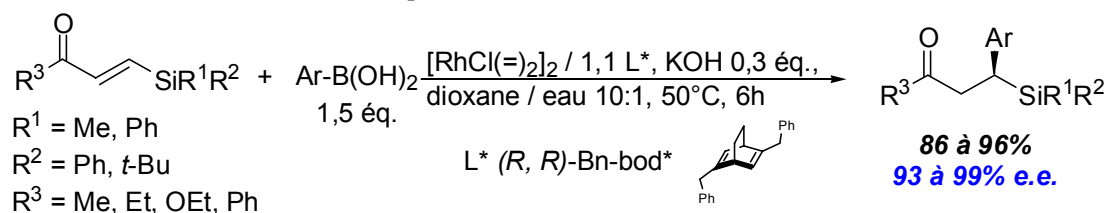


Schéma 32

Par rapport aux réactions décrites sur les énonés, les additions conjuguées s'effectuent désormais à des températures inférieures à 100°C, en présence de complexes du rhodium plus réactifs avec différents ligands chiraux adaptés. Toutes ces améliorations ont permis l'essor de nombreuses applications.

3. Les acides boroniques et leurs dérivés

Il reste cependant une limitation concernant la quantité d'acide boronique. En effet, dans les réactions d'addition conjuguée, une quantité non négligeable de produit de réduction de l'acide boronique se forme. Ainsi, à 100°C, en présence de $[Rh(acac)(=)_2]$, dans un mélange de dioxane / eau, cinq équivalents d'acide phénylboronique sont nécessaires pour que le produit d'addition sur la cyclohexénone soit obtenu quantitativement⁹² (Schéma 33).

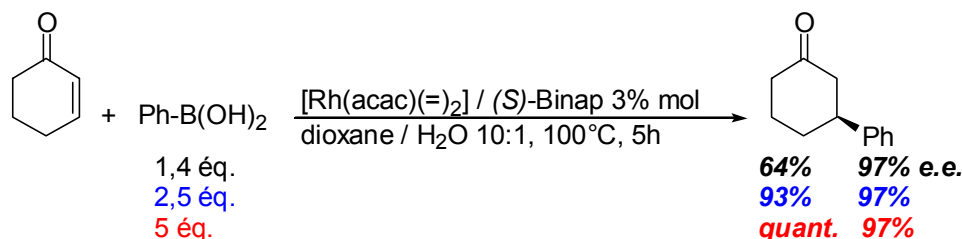


Schéma 33

L'emploi de précurseurs du rhodium et de ligands plus adaptés a permis de réduire à la fois la température de réaction mais également le nombre d'équivalents d'acides boroniques¹⁰⁷.

Shintani, R.; Tsurusaki, A.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3909-3912. (h) Kina, A.; Ueyama, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5889-5892.

¹¹³ (a) Defieber, C.; Paquin, J. F.; Serna, S.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3821-3824. (b) Paquin, J. F.; Defieber, C.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10850-10851.

¹¹⁴ Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757-4759.

L'utilisation d'arylboraates ou d'esters boroniques a aussi été envisagée afin de diminuer la quantité d'organométallique. Par exemple, sur la cyclohexénone avec les arylboraates formés *in situ*¹¹⁵, la quantité d'organométallique a été divisée par deux par rapport aux acides boroniques, sans modification notable des rendements ou des excès énantiomériques (Tableau 2).

Tableau 2 : Addition d'arylboraates sur la cyclohexénone

<i>R</i>	% mol Rh	Rdt (%)	e.e. (%)
Phényle	3	Quant.	99
Phényle	0,1	71	99
Naphtyle	3	Quant.	99
Naphtyle	0,1	96	99

Malgré tout, avec ces dérivés du bore, la quantité d'eau doit être strictement contrôlée et égale à un équivalent par rapport au dérivé du bore, sinon les rendements sont plus faibles. La mise en œuvre de ce système s'avère donc plus délicate.

Les esters boroniques et les boroxines réalisent aussi l'addition conjuguée avec des énantiosélectivités similaires à celles observées avec les acides boroniques. Par exemple, les dérivés du catécholborane, formés par hydroboration, constituent de bons agents d'alcénylation¹¹⁶ (Schéma 34). L'ajout de triéthylamine est nécessaire pour l'obtention de bons rendements, son rôle supposé étant de neutraliser les traces de catéchol résiduel. Le produit d'addition-1,4 sur la cyclohexénone se forme avec un rendement de 92% et un excès énantiomérique de 96%.

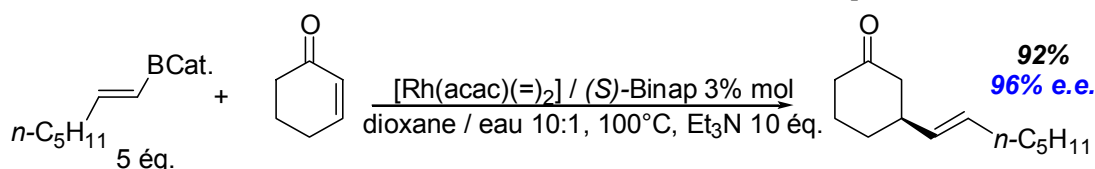


Schéma 34

B. Additions conjuguées sur d'autres accepteurs de Michael

Ainsi, les énones sont d'excellentes partenaires dans les réactions d'additions conjuguées catalysées par le rhodium avec les dérivés du bore. D'autres substrats insaturés ont été évalués et en particulier les alcènes et les alcynes.

¹¹⁵ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6957-6961.

¹¹⁶ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8479-8482.

1. Les alcènes

Les dérivés alcènes tels que les esters, amides, sulfones α,β -insaturés, les alcénylphosphonates, les nitroalcènes et les pipéridones ont été étudiés (Schéma 35).

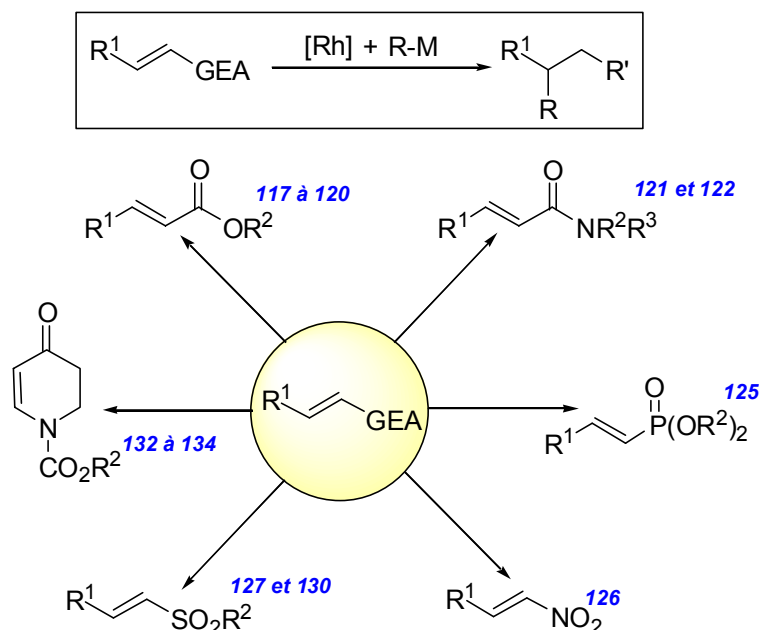


Schéma 35

a) Les esters α,β -insaturés

Les esters α,β -insaturés sont de moins bons accepteurs de Michael que les énonés, mais participent également dans les réactions d'additions conjuguées énantiosélectives catalysées par le rhodium. Hayashi¹¹⁷ et Miyaura¹¹⁸ ont montré que, dans des conditions réactionnelles analogues à celles décrites sur les énonés (Schéma 36), les produits d'addition conjuguée d'acides boroniques sur des esters α,β -insaturés sont obtenus avec des excès énantiomériques élevés. La réaction est sensible à la nature des groupements R^1 et R^2 puisqu'une augmentation de l'encombrement stérique, entraîne une diminution du rendement mais une élévation de l'excès énantiomérique est observée.

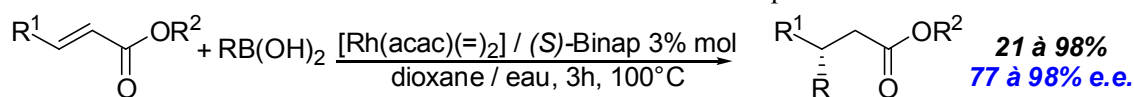


Schéma 36

L'emploi d'arylboraates¹¹⁷ permet d'augmenter les rendements sur les substrats encombrés. Par exemple, sur l'hexénoate d'isopropyle, le rendement en produit d'addition conjuguée, de 42% avec l'acide phénylboronique, augmente jusqu'à 94% avec le dérivé du bore tétravalent (Schéma 37).

¹¹⁷ Takaya, Y.; Senda, T.; Kurushima, H.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4047-4056.

¹¹⁸ Sakuma, S.; Sakai, M.; Itooka, R.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5951-5955.

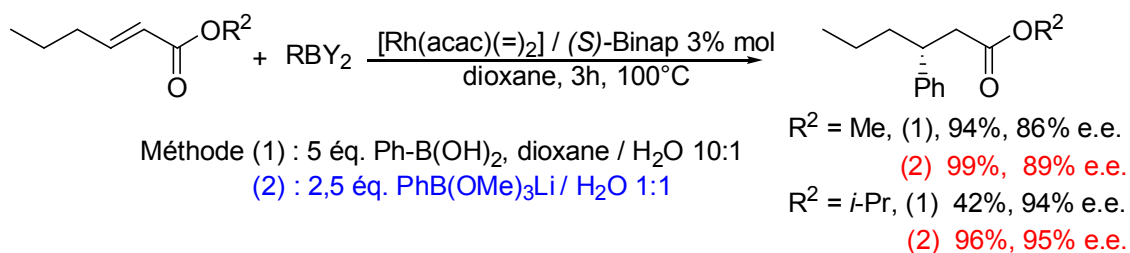


Schéma 37

Avec les lactones cycliques à cinq ou six chaînons, de bons excès énantiomériques ont été obtenus¹¹⁷ (Schéma 38). Le rendement est plus faible (33%) avec le dérivé à cinq chaînons sans doute à cause de la tension de cycle. Les arylborates n'apportent aucune amélioration.

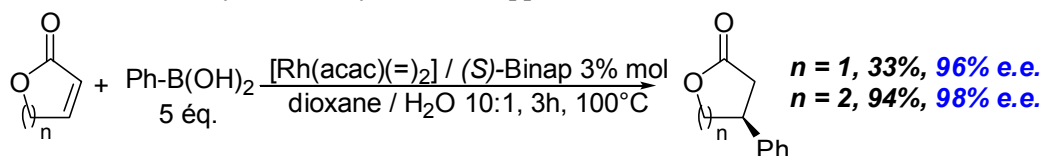


Schéma 38

Hayashi¹¹⁹ a également décrit l'addition d'acides boroniques sur des dérivés de la coumarine (Schéma 39). Dans cette réaction, le ligand Segphos¹²⁰ s'est avéré plus adapté tant en terme de réactivité que d'induction asymétrique. Les rendements dépendent de la nature des substituants portés par le dérivé de la coumarine et par l'acide boronique.

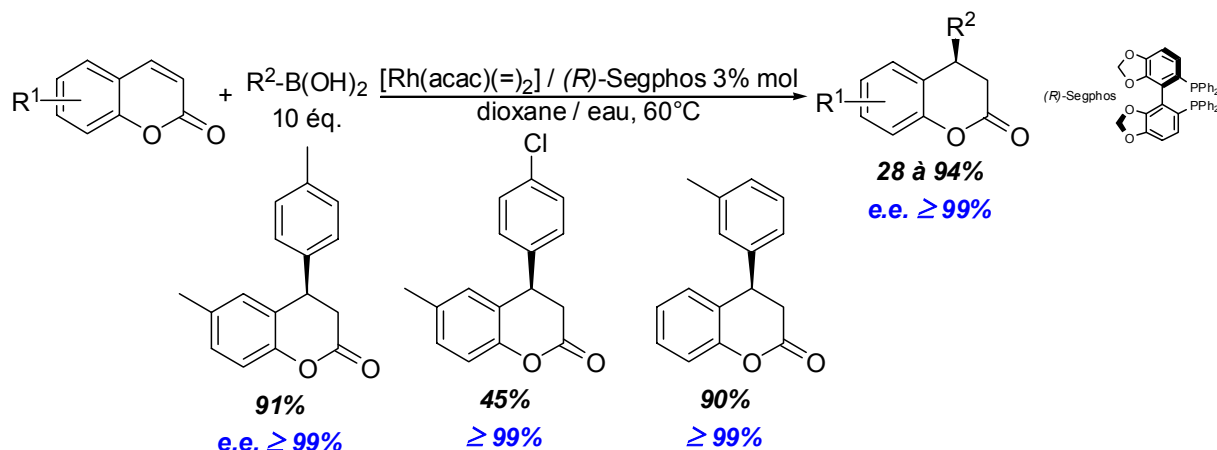


Schéma 39

La (*R*)-Tolterodine¹¹⁹, médicament utilisé pour combattre les affections urologiques, a pu être synthétisée en trois étapes (Schéma 40) dont une réaction d'addition conjuguée énantiosélective catalysée par le rhodium sur la 6-méthylcoumarine. Le produit d'addition-1,4 a été obtenu avec un excellent excès énantiomérique (99%) et un rendement de 88%. La réduction de la fonction ester avec du Dibal puis l'ouverture du cycle catalysée par du palladium permettent d'obtenir la (*R*)-Tolterodine avec un rendement de 76%.

¹¹⁹ Chen, G.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2285-2288.

¹²⁰ Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 264-266.

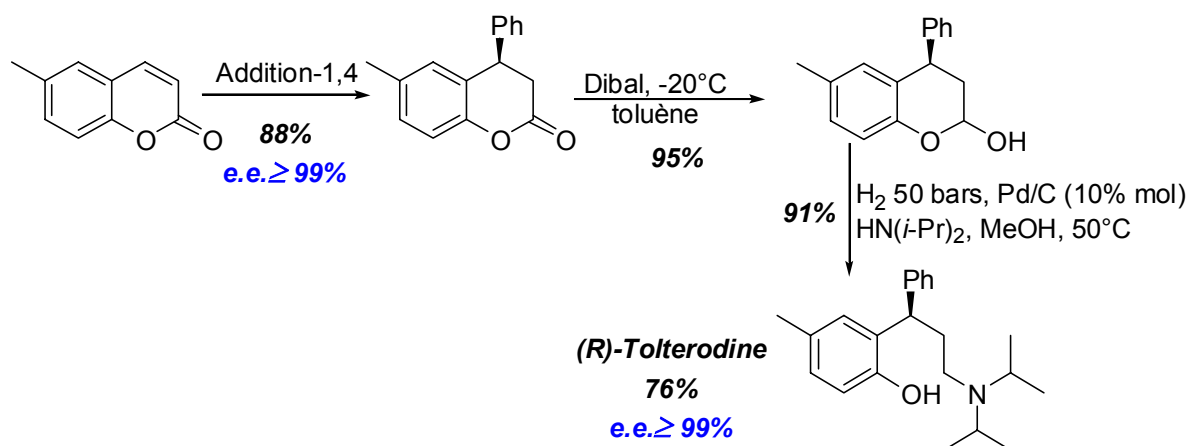


Schéma 40

b) Les amides α,β -insaturés

Les amides α,β -insaturés ont été examinées par Hayashi¹²¹ et Miyaura¹²² en 2001. La réaction a été menée avec un complexe cationique du rhodium et le ligand Binap, à 100°C , dans un mélange dioxane / eau (Schéma 41). Les excès énantiomériques obtenus sont bons (77 à 95%) et des conversions élevées sont atteintes lorsqu'une base inorganique, comme le carbonate de potassium, est ajoutée. Les composés substitués en position β par un groupement aryle par rapport à la fonction amide ou les amides *N,N*-disubstitués sont inertes.

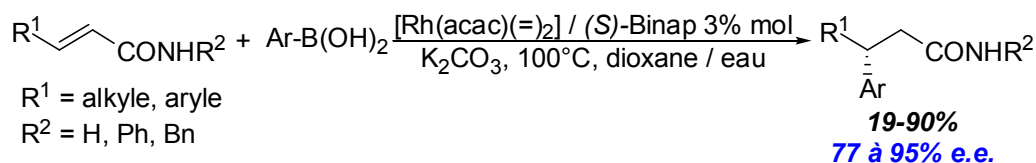


Schéma 41

L'utilisation d'arylborexines a permis d'effectuer la réaction sur les lactames *N*-protégées alors que ces substrats n'étaient pas réactifs avec les acides boroniques. Par exemple, la synthèse d'un précurseur de la (-)-Paroxétine¹²³, utilisée comme anti-dépresseur ou anti-parkinsonien, a pu être réalisée avec un rendement de 63% et un excès énantiomérique de 97% (Schéma 42).

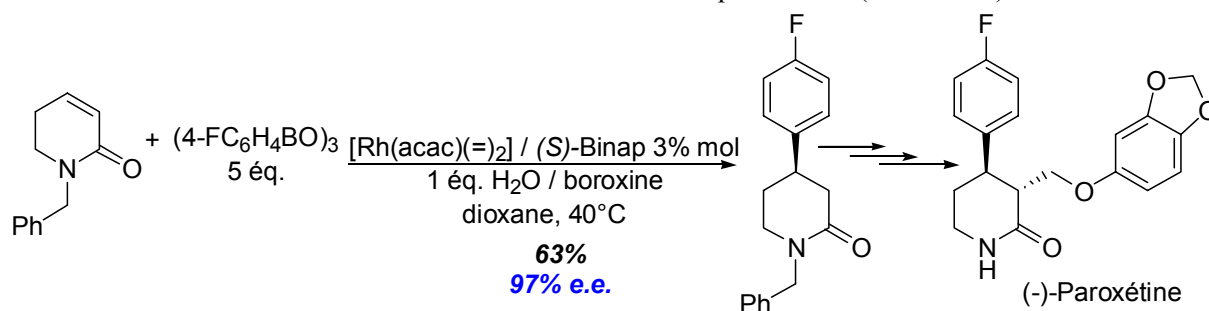


Schéma 42

¹²¹ Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6852-6856.

¹²² Sakuma, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8944-8946.

¹²³ Rossi, R.; Turchetta, S.; Donarumma, M. Brevet WO 00/50422, **2000**.

c) Les alcénylphosphonates

Les phosphonates énantiomériquement enrichis sont synthétiquement très utiles compte tenu de leur grand nombre d'applications¹²⁴ et peuvent être formés par addition conjuguée d'acides boroniques sur les alcénylphosphonates¹²⁵ (Schéma 43). De très bons excès énantiomériques (86 à 99%) ont été obtenus en présence d'arylboroxines, d'un complexe cationique du rhodium et du ligand Binap. Ces énantiosélectivités ont pu être augmentées en substituant le ligand Binap par un dérivé atropoisomère (μ -Binap) plus encombré.

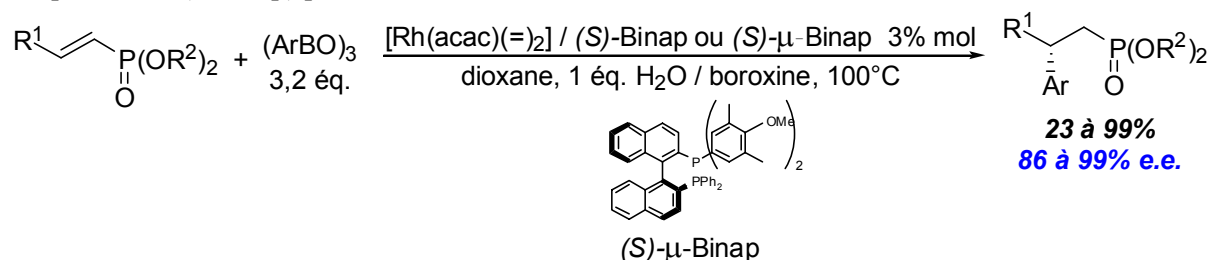


Schéma 43

L'influence de la géométrie (*Z*) ou (*E*) des phosphonates sur la configuration du produit d'addition a été étudiée (Schéma 44). L'isomère (*Z*) conduit au produit de configuration (*R*) alors que celui de configuration (*E*) au dérivé (*S*). Il apparaît donc que quelque soit la géométrie du phosphonate, le groupement phényle est transféré sur la même face du substrat et la différenciation faciale ne s'effectue donc pas par la position du groupement méthyle mais par le groupement phosphonate. La légère différence d'excès énantiomérique observée lors de l'addition sur ces deux phosphonates s'explique par une lente isomérisation de l'isomère (*Z*) en (*E*).

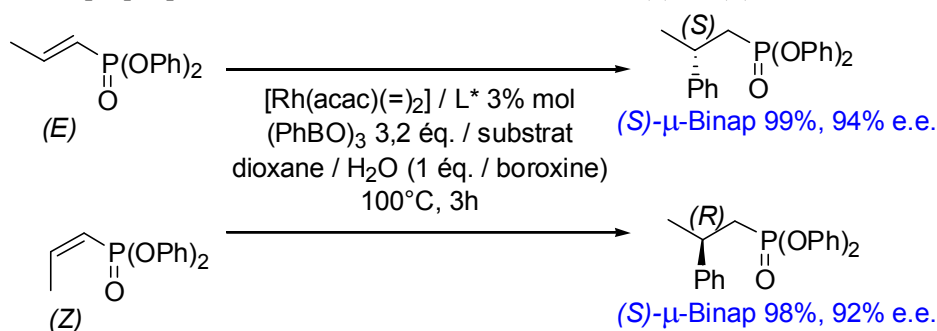


Schéma 44

¹²⁴ Revue : Kelly, S. E. *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 1, Chapitre 3.1.

¹²⁵ Hayashi, T.; Senda, T.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591-11592.

d) Les nitroalcènes

Les nitroalcènes¹²⁶ cycliques participent efficacement aux réactions d'additions conjuguées catalysées par le rhodium en présence d'acides boroniques (Schéma 45) et conduisent aux produits avec de bons excès énantiomériques mais des diastéréosélectivités modérées surtout avec le substrat à cinq chaînons.

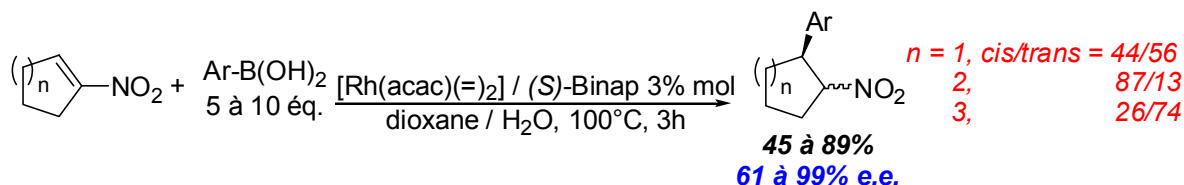


Schéma 45

Avec le 1-nitrocyclohexène, le rapport *cis* / *trans* entre les substituants nitro et phényle est de 87/13. Le produit majoritaire est généralement le composé *cis* et non le composé *trans* : ce résultat peut s'expliquer par une protonation équatoriale de l'énolate de rhodium (Schéma 46).

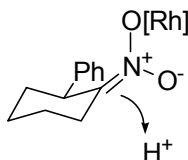


Schéma 46

L'isomérisation en produit *trans* est aisément réalisée dans des conditions assez douces, au reflux de l'éthanol en présence d'hydrogénocarbonate de sodium (Schéma 47).

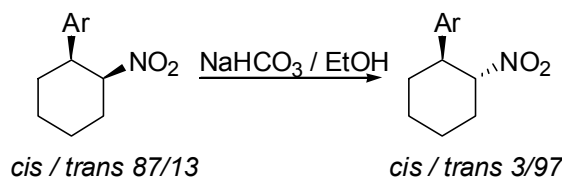


Schéma 47

e) Les sulfones α,β -insaturées

En 2003, Hayashi¹²⁷ a examiné les réactions d'additions conjuguées sur des sulfones α,β -insaturées en présence d'aryltitananes¹²⁸, déjà employés lors d'additions-1,4 sur la cyclohexénone¹²⁹. Dans des conditions très douces, en présence d'un complexe hydroxorhodium à 40°C dans le THF, le produit majoritairement obtenu est le produit d'addition / élimination du groupement sulfonyle ou le composé *cine* (Schéma 48).

¹²⁶ Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716-10717.

¹²⁷ Yoshida, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2872-2873.

¹²⁸ Revue sur les organotitananes: Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886.

¹²⁹ (a) Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Yoshida, K.; Han, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102-12103. (b) Tokunaga, N.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5445-5449.

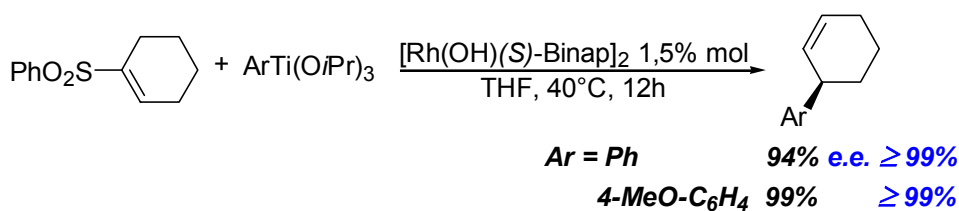


Schéma 48

Le mécanisme proposé fait intervenir une étape de transmétallation puis d'insertion pour conduire à un complexe alkylrhodium. Sur cet intermédiaire du rhodium, il semble que le processus favorisé soit la réaction d'élimination du groupement sulfonyle, ce qui permet de former un alcène disubstitué chiral (Schéma 49).

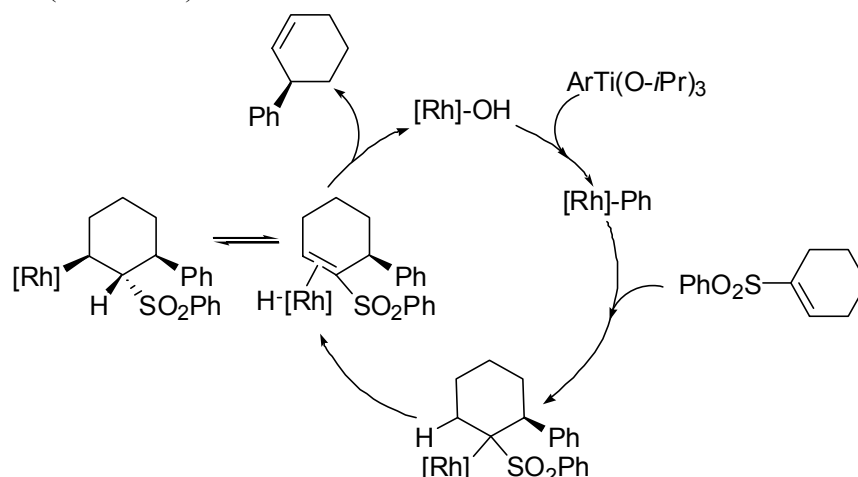


Schéma 49

Par contre, il est possible, en choisissant judicieusement le groupement aromatique porté par la sulfone, d'éviter l'étape d'élimination¹³⁰. Avec les dérivés portant une fonction pyridylsulfone, en présence d'acides boroniques et du ligand chiral Chiraphos, les produits d'addition conjuguée ont été obtenus avec des rendements et des excès énantiomériques élevés (Schéma 50).

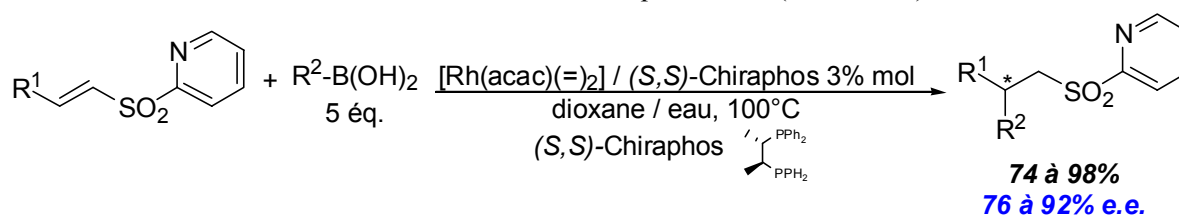


Schéma 50

Il est supposé que l'atome d'azote porté par la pyridine est capable de se coordonner et de stabiliser le complexe du rhodium formé après l'étape d'insertion. L'élimination du groupement sulfone est alors évitée.

¹³⁰ Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195-3198.

f) Les pipéridones

Les pipéridines sont des motifs structuraux fréquemment rencontrés dans de nombreuses molécules naturelles¹³¹ et peuvent être obtenus à partir de pipéridones. Les organozinciques, bien que peu utilisés dans les réactions catalysées par le rhodium, s'additionnent efficacement sur les pipéridones¹³² en présence d'un complexe préformé du rhodium $[\text{RhCl}(\text{R})\text{-Binap}]_2$, à température ambiante dans du THF. Les rendements et excès énantiomériques sont élevés même lorsque l'organozincique est substitué en position ortho sur l'aromatique. Ainsi, un précurseur d'un antagoniste de la tachykinine a pu être synthétisé avec un rendement de 73% et un excès énantiomérique de 97%¹³² (Schéma 51).

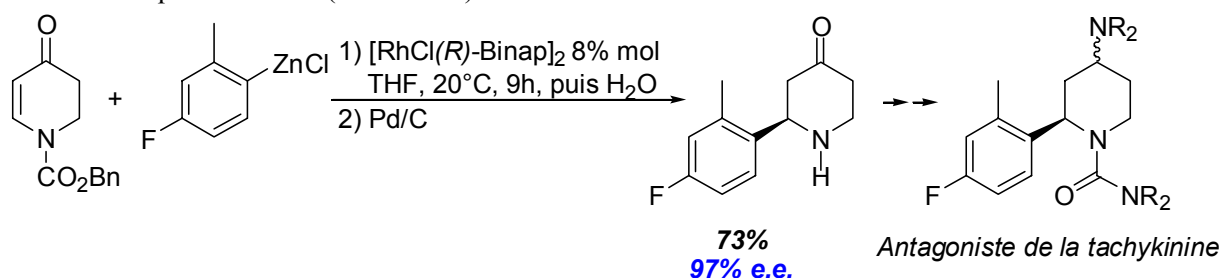


Schéma 51

D'autres organométalliques comme les organostannanes¹³³ ou les boroxines¹³⁴ ont été employés. Avec les boroxines, Feringa a décrit la préparation énantiosélective d'arylpipéridones catalysée par le rhodium en présence de ligands phosphoramidites (Schéma 52). Les excès énantiomériques sont généralement supérieurs à 90%, hormis dans le cas de l'*o*-tolylboroxine (24%).

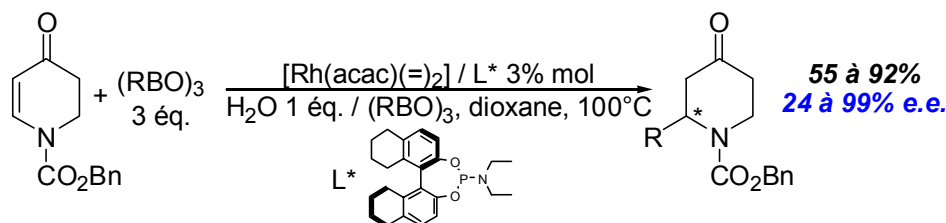


Schéma 52

2. Les alcènes et alcynes non activés

La formation de liaisons carbone-carbone catalysée par le rhodium, en présence de dérivés du bore, s'effectue également sur des alcènes ou alcynes non activés (Schéma 53).

¹³¹ Rubiralta, M.; Giralt, E.; Diez, A. *Piperidine: Structure, Preparation and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives*; Elsevier: Amsterdam, **1991**.

¹³² (a) Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240-6241. (b) Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2071-2073.

¹³³ Dziedzic, M.; Malecka, M.; Furman, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1725-1727.

¹³⁴ Jagt, R. B. C.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2433-2435.

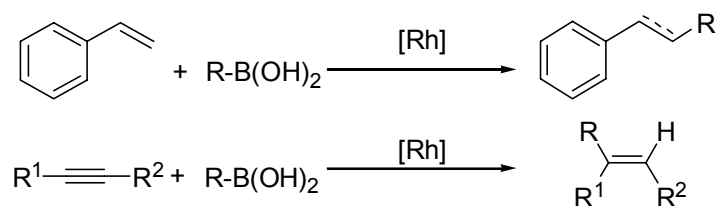


Schéma 53

Le mécanisme réactionnel inclut une réaction de transmétallation suivie de l'insertion de l'insaturation dans la liaison arylrhodium. Puis, une étape de β -élimination ou d'hydrolyse du complexe du rhodium conduit au produit de couplage.

a) Les alcènes

Le premier exemple d'addition d'un organométallique sur une double liaison non activée a été décrit en 2000 par Miura¹³⁵ sur les norbornènes (Schéma 54). La réactivité est originale puisque des produits de di-, tri-, ou tétraalkylation ont été obtenus.

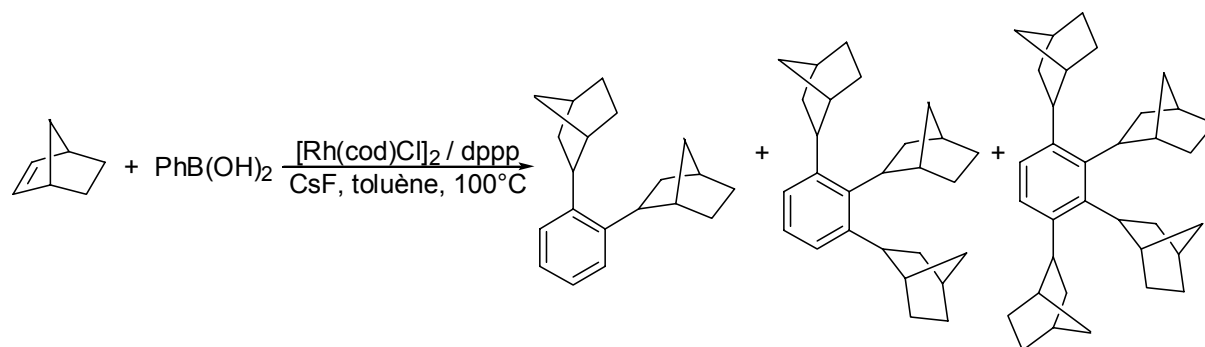


Schéma 54

Il semble que le complexe organorhodium formé après transmétallation et insertion, réalise une addition oxydante dans la liaison carbone-hydrogène en position ortho du phényle. L'élimination réductrice conduit ensuite à un arylrhodium capable de réagir à nouveau sur une autre molécule de norbornène (Schéma 55).

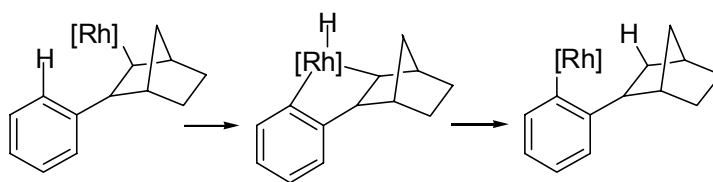


Schéma 55

De même, les vinylarènes¹³⁶ et les vinyldiaryles^{136a} participent efficacement aux réactions de carbométallation catalysées par le rhodium et mènent aux dérivés de type Heck ou d'addition conjuguée (Schéma 56).

¹³⁵ Oguma, K.; Miura, M.; Satoh, T.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10464-10465.

¹³⁶ (a) Lautens, M.; Roy, A.; Fukuoka, K.; Fagnou, K.; Martin-Matute, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358-5359. (b) Lautens, M.; Mancuso, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2105-2108. (c) Lautens, M.; Mancuso, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3478-3487.

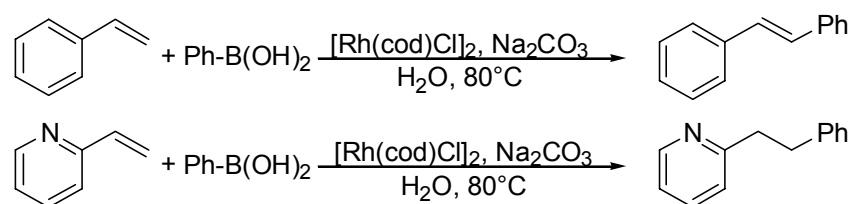


Schéma 56

Il semble que la coordination de l'atome d'azote sur le rhodium soit essentielle pour expliquer cette différence de réactivité. Après l'étape d'insertion sur les vinylpyridines, un équilibre par tautométrie conduit à un azaénolate de rhodium (Schéma 57) qui peut être protonné par l'eau¹³⁶. Par contre, sans atome d'azote, cet équilibre est absent et une β -élimination conduit au produit de couplage.

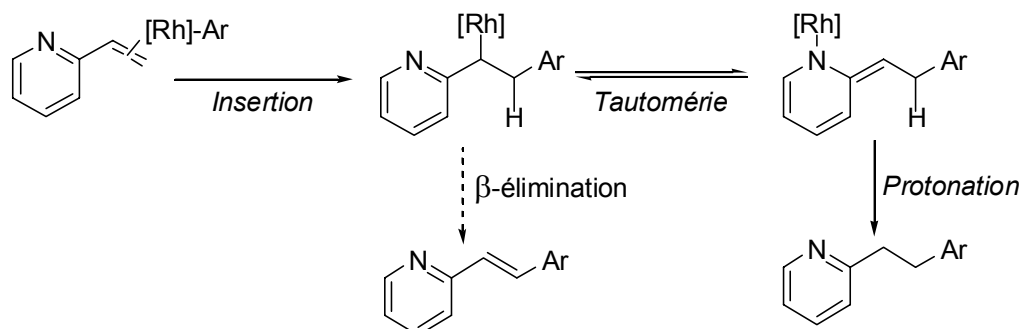


Schéma 57

Les oxanorbornènes¹³⁷ sont également réactifs dans les réactions de carbométallation catalysées par le rhodium et conduisent aux produits d'additions sur lesquels l'ouverture de l'époxyde a été observée¹³⁸. Lautens^{137a} et Murakami^{137b} ont simultanément montré que la réaction, catalysée par un complexe du rhodium associé à un ligand ferrocényle dérivé du Josiphos¹³⁹, en présence d'acides ou d'esters boroniques et d'une base inorganique, produisait de nombreux alcools homoallyliques avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 58).

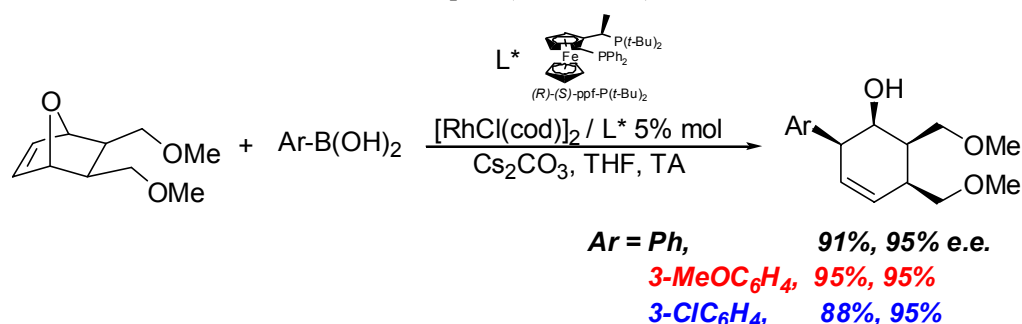


Schéma 58

¹³⁷ (a) Lautens, M.; Dockendorff, C.; Fagnou, K.; Malicki, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1311-1314. (b) Murakami, M.; Igawa, H. *Chem. Commun.* **2002**, 390-391.

¹³⁸ Revue sur les ouvertures d'époxydes α,β -insaturés bicycliques : Lautens, M.; Fagnou, K.; Hiebert, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 48-58.

¹³⁹ (a) Togni, A.; Venanzi, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 497-526. (b) Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1475-1477.

Le mécanisme de cette réaction procéderait via une insertion de la double liaison dans la liaison arylrhodium suivie d'une β -oxoélimination^{137a} (Schéma 59). Ce processus est favorisé par l'absence d'hydrogène en position β et syn par rapport au rhodium, excluant toute β -élimination d'hydrure. L'alcoolate de rhodium formé est ensuite hydrolysé pour conduire à l'alcool chiral.

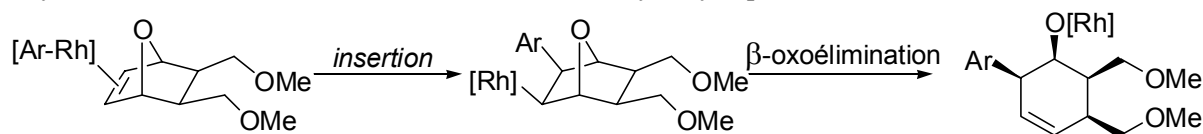


Schéma 59

b) Les alcynes

Hayashi¹⁴⁰ a montré que les alcynes disubstitués symétriques ou non, étaient de bons partenaires dans les réactions d'hydroarylation catalysées par le rhodium en présence de dérivés du bore.

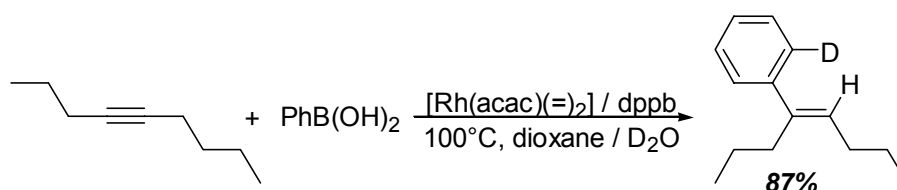


Schéma 60

Une étude mécanistique par deutération a montré une incorporation quasi totale de deutérium (98%) en position-2 de l'aromatique (Schéma 61). Ce résultat expérimental indique que le mécanisme intervenant après l'insertion de l'insaturation dans la liaison phénylrhodium, est une séquence d'addition oxydante / élimination réductrice dans la liaison carbone-hydrogène en position ortho du phényle. L'étape d'hydrolyse libère ensuite l'alcène trisubstitué.

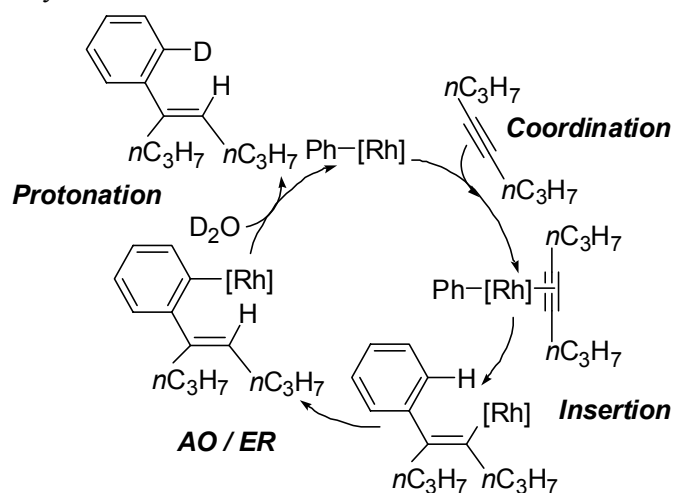


Schéma 61

¹⁴⁰ Hayashi, T.; Inoue, K.; Taniguchi, N.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9918-9919.

Depuis, d'autres exemples de réactions d'hydroarylation catalysées par le rhodium^{141,142} ont été décrits. Avec un système catalytique légèrement modifié par rapport aux additions sur les vinylpyridines, les alcynylpyridines conduisent, en présence d'un ligand hydrosoluble, aux oléfines trisubstituées avec de bons rendements¹⁴¹ (Schéma 62).

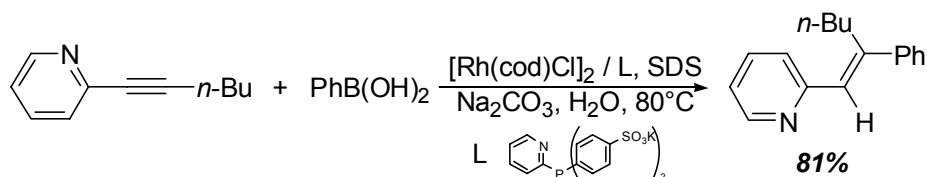


Schéma 62

Au laboratoire, l'utilisation d'un autre ligand hydrosoluble (*m*-TPPTC) a permis d'obtenir des alcènes trisubstitués avec des rendements élevés et une totale régiosélectivité à partir d'alcynes non fonctionnalisés variés¹⁴² (Schéma 63).

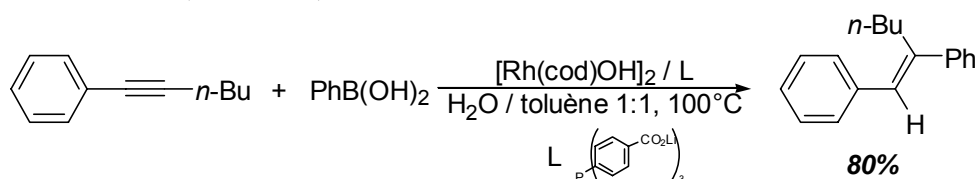


Schéma 63

D'autres organométalliques¹⁴³ que les acides boroniques et différents métaux de transition^{144c} ont également été employés et ont montré une bonne réactivité dans les réactions de carbométallation.

3. Résumé

Depuis, les premiers exemples d'additions conjuguées sur des énones en 1997⁹¹, les réactions de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par le rhodium, en présence de dérivés du bore ont été très développées. Une grande variété de substrats participent à ces réactions de carbométallation comme les esters, les amides, les phosphonates, les sulfones α,β -insaturés, les nitroalcènes et les pipéridones. Dans tous ces cas, les composés ont été obtenus avec de très bons excès énantiomériques. De réels progrès ont aussi été réalisés en modifiant la source de rhodium, le ligand chiral ou par l'ajout d'une base, permettant d'accélérer très significativement la réaction, d'abaisser la température réactionnelle et le taux catalytique, tout en conservant d'excellents rendements sans nécessiter une quantité accrue d'organométallique.

Les substrats éthyléniques et acétyléniques non activés sont également de très bons partenaires et conduisent généralement aux composés de type Heck ou d'hydroarylation.

¹⁴¹ (a) Lautens, M.; Yoshida, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 123-125. (b) Lautens, M.; Yoshida, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 762-766.

¹⁴² (a) Genin, E.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4157-4161. (b) Genin, E.; Michelet, V.; Genet, J. P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3820-3830.

¹⁴³ Réactions d'arylation d'alcynes avec les dérivés du silicium ou de l'étain : Fujii, T.; Koike, T.; Mori, A.; Osakada, K. *Synlett* **2002**, 295-297.

¹⁴⁴ Avec d'autres métaux de transition : Aluminium (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11204-11205. Cobalt (b) De Vries, A. H. M.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1377-1378. Cuivre et fer (c) Shirakawa, E.; Yamagami, T.; Kimura, T.; Yamaguchi, S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10164-10165. Lanthane (d) Kim, Y. S.; Matsugana, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6506-6507. Nickel (e) Tong, P. E.; Lei, P.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2301-2304. Ruthénium (f) Ikariya, T.; Wang, H.; Watanabe, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1377-1381.

C. Autres organométalliques

D'autres organométalliques comme les dérivés du bismuth, de l'étain, du silicium, et du zirconium ont été évalués en addition conjuguée catalysée par le rhodium principalement sur les énones (Schéma 64). Les exemples sont généralement limités à des réactions non asymétriques.

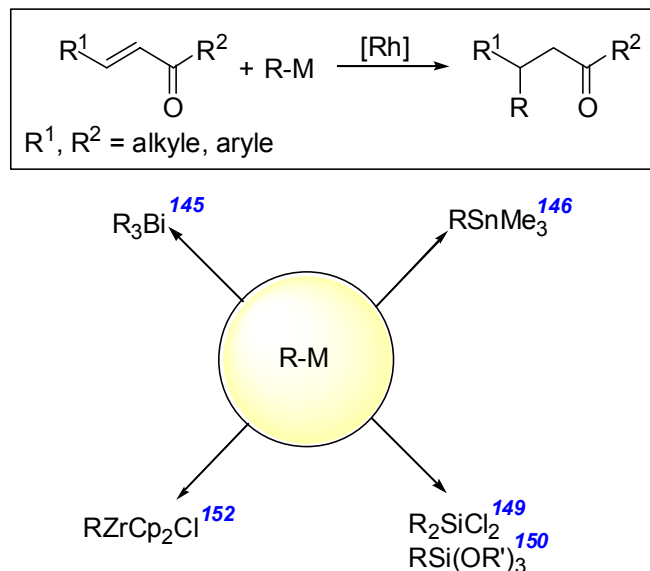


Schéma 64

Les dérivés du bismuth ont été utilisés pour la première fois en 2001 par Li¹⁴⁵ sur une variété d'énones en présence d'un complexe du rhodium(I), dans l'eau à 50°C (Schéma 65). Les produits d'additions ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (plus de 70%). Malgré tout, les seuls exemples décrits sont limités à l'emploi du triphénylbismuth, en large excès compte tenu de la formation non négligeable de biphényle.

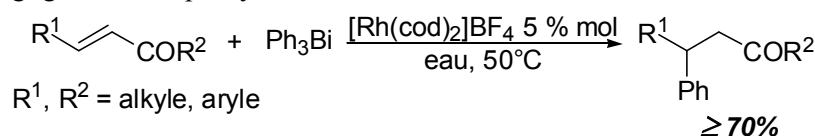
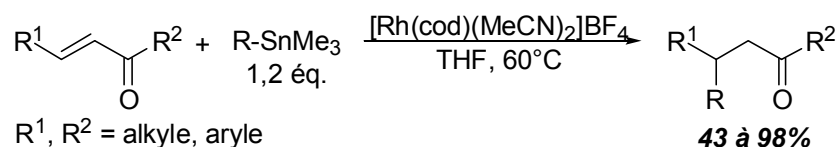


Schéma 65

L'addition de dérivés de l'étain sur des énones^{146a} et différents accepteurs de Michael^{146b-d} a été décrite par Inoue en 1998. Avec ces organométalliques, la réaction est menée en milieu anhydre et nécessite seulement un léger excès (1,2 équivalents) d'organostannane. De bons rendements en produit d'addition conjuguée ont été obtenus en présence d'un complexe cationique du rhodium, dans du THF, à 60°C (Schéma 66). Cependant, à cause de leur toxicité, les applications des organostannanes en addition-1,4 sont assez rares et, à ce jour, aucune version asymétrique n'a été développée.

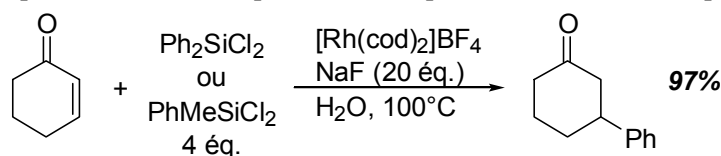
¹⁴⁵ Venkatraman, S.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 781-784.

¹⁴⁶ (a) Oi, S.; Moro, M.; Ono, S.; Inoue, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 83-84. (b) Venkatraman, S.; Meng, Y.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4459-4462. (c) Huang, T.; Meng, Y.; Venkatraman, S.; Wang, D.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7451-7452. (d) Oi, S.; Moro, M.; Ito, H.; Honma, Y.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Tetrahedron* **2002**, 58, 91-97



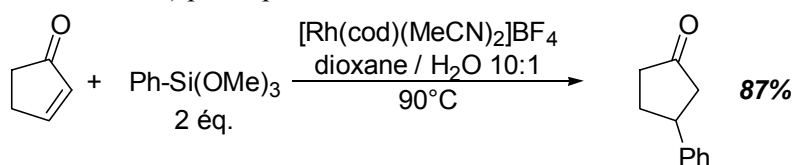
Sch\u00e9ma 66

En revanche, les d\u00e9riv\u00e9s du silicium ont \u00e9t\u00e9 particuli\u00e8rement employ\u00e9s dans les additions conjugu\u00e9es \u00e9nantios\u00e9lectives catalys\u00e9es par le rhodium. Ces compos\u00e9s sont \u00e0 la fois non toxiques, relativement stables et peu co\u00fbteux¹⁴⁷. Diff\u00e9rents d\u00e9riv\u00e9s du silicium ont \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9s, dont les organosilanediods¹⁴⁸, les di- ou trichloroorganosilanes¹⁴⁹ et les organosiloxanes¹⁵⁰. Les organosilanediods¹⁴⁸ r\u00e9agissent de mani\u00e8re non s\u00e9lective en pr\u00e9sence d'accepteurs de Michael et d'un catalyseur du rhodium, le produit d'addition conjugu\u00e9e \u00e9tant obtenu en m\u00e9lange avec le produit de couplage de type Heck. Par contre, Li¹⁴⁹ a montr\u00e9 que les di- ou trichloroarylsilanes s'additionnent en 1,4 sur des substrats α,β -insatur\u00e9s dans l'eau \u00e0 100\u00b0C (Sch\u00e9ma 67). Le produit d'addition-1,4 sur la cyclohex\u00e9none se forme avec un rendement de 97%. L'ajout d'un additif comme le fluorure de sodium est n\u00e9cessaire afin de produire un silicate pentacoordin\u00e9 plus r\u00e9actif lors de l'\u00e9tape de transm\u00e9tallation.



Sch\u00e9ma 67

Finalement, ce sont les arylsiloxanes^{150a} tr\u00e8s stables \u00e0 l'air, faciles \u00e0 manipuler et \u00e0 pr\u00e9parer qui sont les plus adapt\u00e9s en addition-1,4. Sur la cyclopent\u00e9none, l'emploi de ph\u00e9nylsiloxane, en pr\u00e9sence d'un complexe cationique du rhodium, dans un m\u00e9lange de dioxane et d'eau \u00e0 90\u00b0C, conduit au produit d'addition conjugu\u00e9e avec un rendement de 87% (Sch\u00e9ma 68). D'autres ol\u00e9fines activ\u00e9es (c\u00e9tones, esters, amides, nitriles) participent \u00e0 la r\u00e9action^{150a}.



Sch\u00e9ma 68

¹⁴⁷ (a) Langkopf, E.; Schinzer, D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1375-1408. (b) Ojima, I.; Li, Z.; Zhu, J. *The Chemistry of Organosilicon Compounds*, (Eds. Rappoport, S., Apeloig, Y.), Wiley, New York, **1998**.

¹⁴⁸ Mori, A.; Danda, Y.; Fujii, T.; Hirabayashi, K.; Osakada K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10774-10775.

¹⁴⁹ Huang, T. S.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2001**, 2348-2349.

¹⁵⁰ (a) Oi, S.; Honma, Y.; Inoue Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 667-669. (b) Oi, S.; Taira, A.; Honma, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 97-99. (c) Otomaru, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2647-2651.

Les organosiloxanes se sont également montrés très efficaces en addition conjuguée énantiosélective^{150b}. L'addition conjuguée sur les énonés, en présence d'un précurseur du rhodium et du ligand Binap fournit les produits d'addition-1,4 avec des rendements et des excès énantiomériques élevés et proches de ceux atteints avec les acides boroniques (Schéma 69). Les alcénylsiloxanes^{150c} participent à la réaction avec une totale rétention de stéréochimie. Ils peuvent aussi être préparés *in situ* par une réaction hydrosilylation¹⁵¹ catalysée par le rhodium et engagés directement en addition conjuguée.

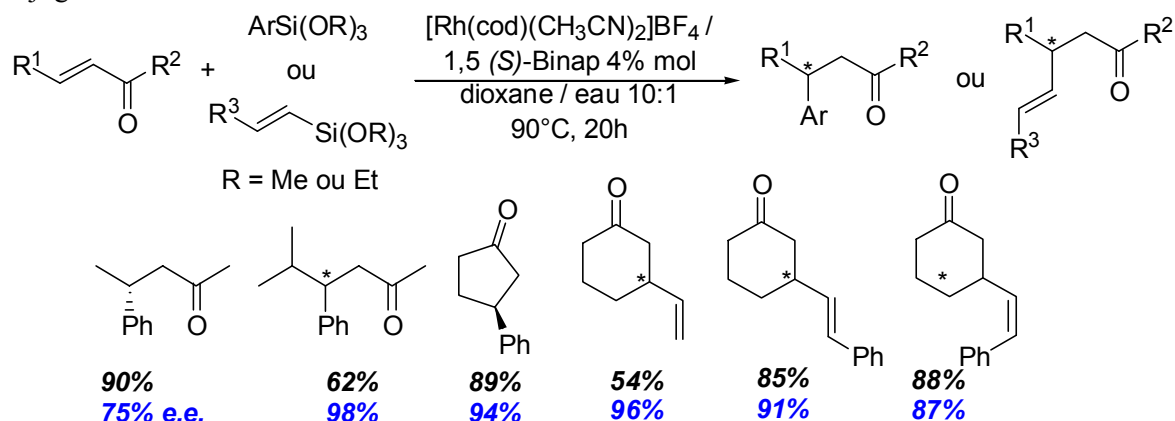


Schéma 69

Avec les alcénylzirconocènes¹⁵², la réaction d'addition conjuguée catalysée par le rhodium sur des énonés, s'effectue à température ambiante, en présence d'un complexe dimère du rhodium et conduit aux produits d'addition-1,4 avec des rendements satisfaisants. Un centre quaternaire a pu être créé efficacement à partir d'une énone trisubstituée (Schéma 70) avec un rendement de 53%, ce qui est rare dans ce type d'addition.

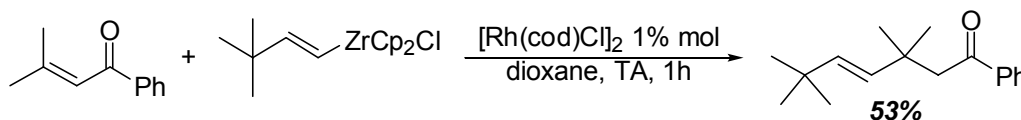


Schéma 70

D. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel communément admis sur les alcènes activés⁹⁷ fait intervenir une première étape de transmétallation entre l'organométallique et le précurseur du rhodium (Schéma 71). Comme l'arylrhodium formé peut être facilement protonné par l'eau, l'acide arylboronique est employé en excès. Après la transmétallation, la coordination de l'oléfine sur le complexe du rhodium suivie de l'insertion de la double liaison de l'oléfine dans la liaison arylrhodium conduit à un complexe oxa- π -allylrhodium⁹⁷. Cette dernière étape est déterminante pour assurer une bonne énantiosélectivité puisque le transfert du groupement phényle s'effectue préférentiellement sur l'une des deux faces du substrat. La protonation du complexe oxa- π -allylrhodium génère le produit d'addition-1,4 et un complexe hydroxorhodium.

¹⁵¹ (a) Ojima, I.; Kumagai, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 66, C14-C16. Revue : (b) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, 853-887.

¹⁵² Kakuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1293-1299.

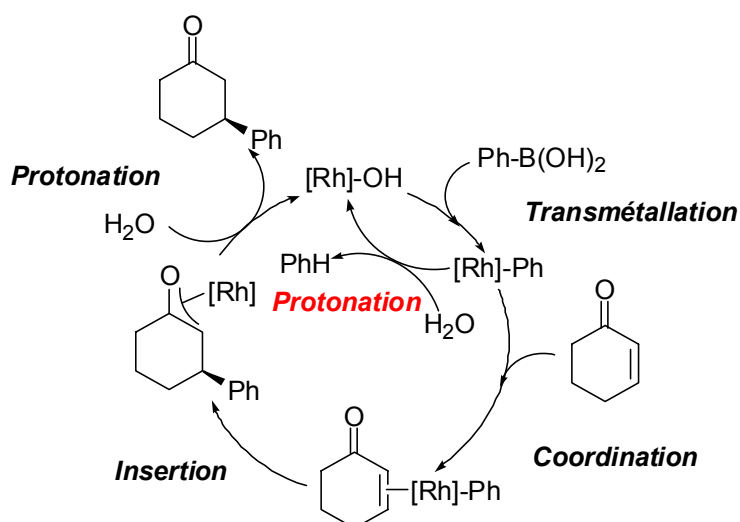


Schéma 71

Afin de confirmer l'intervention d'un complexe oxa- π -allylrhodium dans ce mécanisme, Hayashi a réalisé⁹⁷ différentes analyses par RMN. Un complexe arylrhodium a été mis en présence d'un excès de *tert*-butylvinylcétone dans du THF à 25°C (Schéma 72). Le suivi par RMN indique la disparition des signaux du complexe arylrhodium et la formation de deux complexes oxa- π -allylrhodium¹⁵³ diastéréomériques dont les signaux corrélaient tout à fait à ceux obtenus lors de la réaction de 2-*tert*-butyl-2-phényléthylcétone avec du *tert*-butoxycarbonate de potassium en présence du complexe $[\text{RhCl}(\text{S})\text{-Binap}]_2$. L'hydrolyse des deux complexes oxa- π -allylrhodium mène ensuite à un complexe dimère hydroxorhodium.

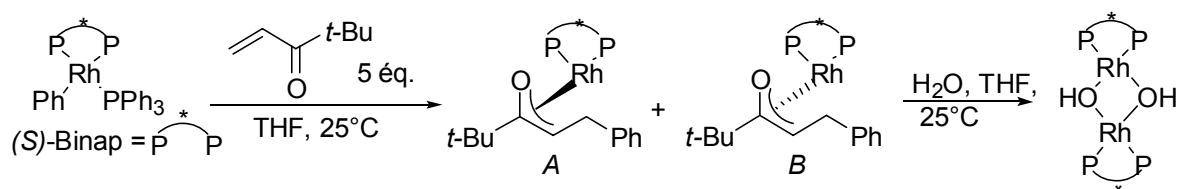


Schéma 72

L'énantiosélectivité peut être expliquée par un modèle similaire à celui des quadrants en hydrogénation asymétrique : lorsque le ligand (*S*)-Binap est complexé au rhodium, ses groupements phényles encombrement deux sous parties de l'espace⁹⁷ (Schéma 73). Avec la coordination du substrat par la face *Si*, l'encombrement stérique est moins important et permet l'obtention du produit d'addition sur la cyclohexénone de configuration (*S*).

¹⁵³ Slough, G. A.; Hayashi, R.; Ashbaugh, J. R.; Shamblin, S. L.; Aukamp, A. *Organometallics* **1994**, *13*, 890-898.

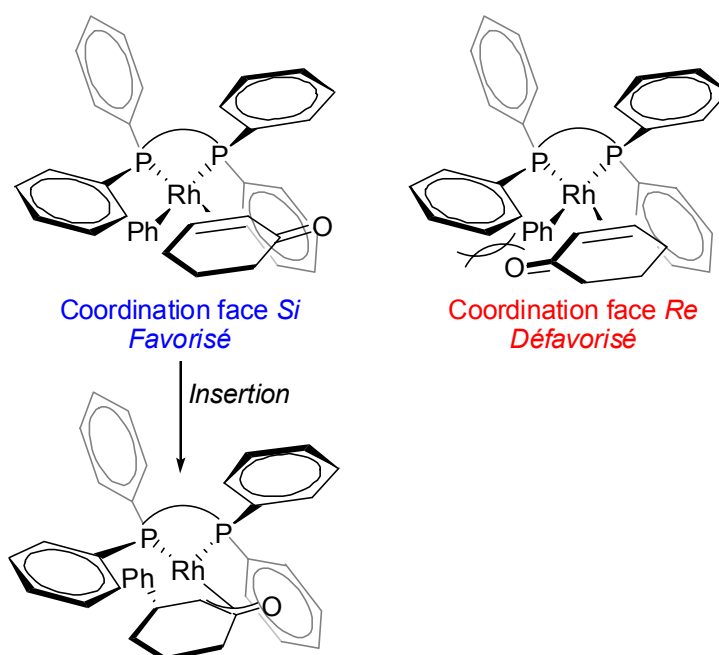


Schéma 73

E. Réactions d'addition / piégeage

L'intervention d'un complexe oxa- π -allylrhodium dans le mécanisme a incité au développement de réactions où cet intermédiaire pourrait conduire à d'autres énolates du bore, du silicium ou du titane sur lesquels un électrophile pourrait réagir. Ainsi, il serait possible de substituer l'énone en α après arylation en position β par addition conjuguée. Autrement dit, l'énone pourrait être doublement substituée en une seule réaction tandem¹⁵⁴.

1. Les dérivés du bore

En 2002, Hayashi¹⁵⁵ a décrit un premier exemple de réaction tandem d'addition conjuguée / piégeage par un aldéhyde. Différents esters boroniques ont été testés dont les arylcatécholboranes, arylpinacolboranes ou les arylboroxines, mais seuls les dérivés B-Aryl-9-BBN (9-aryl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane) participent (Schéma 74). La réaction entre une cétone α,β -insaturée et un aldéhyde, en présence d'une quantité catalytique d'un complexe du rhodium(I) dans du toluène à 20°C, conduit aux produits d'addition conjuguée / aldolisation avec de bons rendements (72 à 99%) et d'assez bonnes diastéréosélectivités en faveur du dérivé *syn*.

¹⁵⁴ Revue sur les réactions asymétriques multicomposants : Yus, M.; Ramón, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1602-1634.

¹⁵⁵ Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10984-10985.

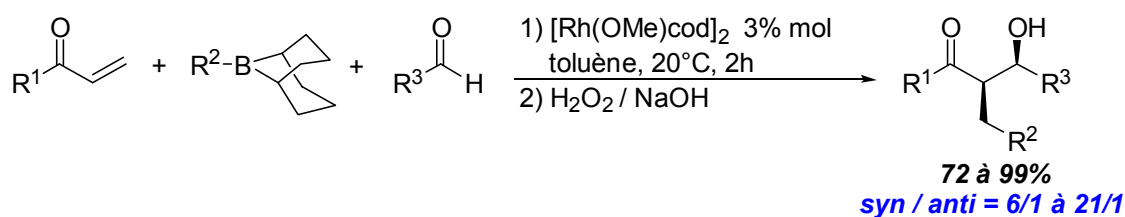


Schéma 74

Le mécanisme proposé fait intervenir une étape de transmétallation suivie de l'insertion de la double liaison de l'énone dans la liaison phénylrhodium pour conduire à un complexe oxa- π -allylrhodium. Cet intermédiaire serait alors piégé en énolate de bore fournissant le produit attendu après réaction sur l'aldéhyde et hydrolyse (Schéma 75).

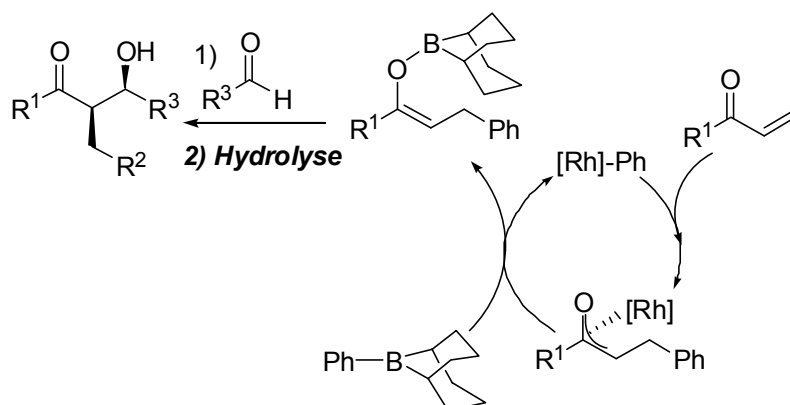


Schéma 75

Une version asymétrique de cette réaction a été développée en présence du ligand Binap et conduit à un mélange *syn* / *anti*, le composé *anti* étant obtenu avec un excès énantiomérique de 94% (Schéma 76).

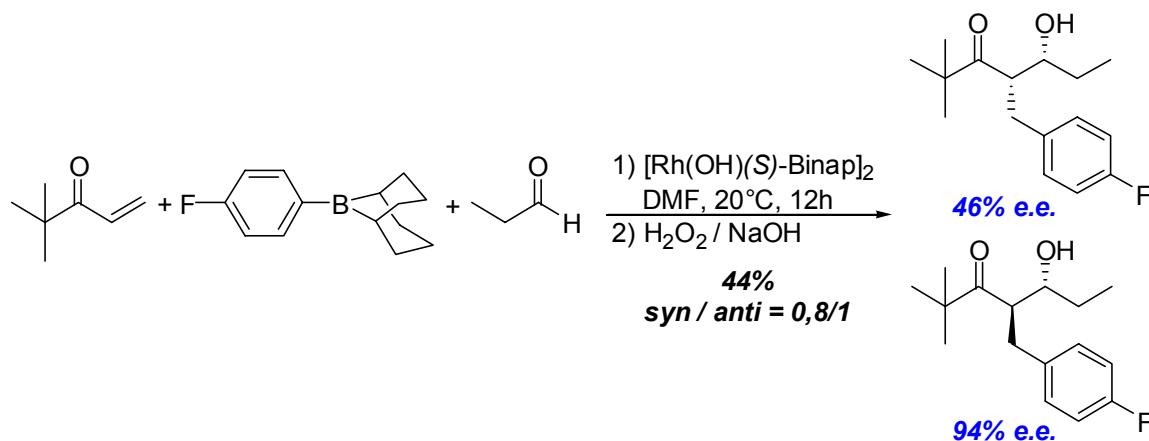


Schéma 76

En revanche, en opérant en deux étapes¹⁵⁶, c'est-à-dire en isolant l'énolate de bore intermédiaire, différentes réactions d'alkylation et d'aldolisation sont devenues possibles. Ainsi, l'addition du dérivé B-Aryl-9-BBN sur la cyclohexénone ou la cyclohepténone, dans du toluène à 80°C en présence d'un catalyseur du rhodium et du ligand Binap, permet la formation d'un énolate de bore pouvant être piégé par différents électrophiles (Schéma 77) comme des aldéhydes ou des bromures d'allyles. Les produits de la réaction sont obtenus avec de bonnes énantiosélectivités et diastéréosélectivités. Cette méthode est extrêmement puissante puisqu'en une seule réaction tandem, il est possible de contrôler totalement deux, voire trois, centres asymétriques contigus en fonction de la nature de l'électrophile utilisé.

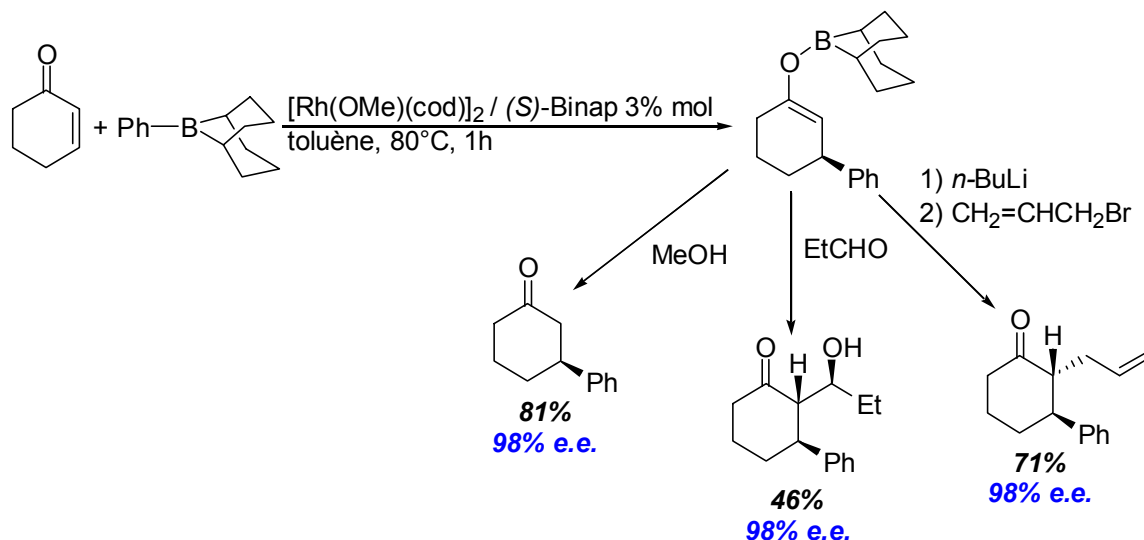


Schéma 77

Un autre exemple de réaction tandem d'addition conjuguée / aldolisation a été décrit par Krische¹⁵⁷, en version intramoléculaire sur des dérivés énone-cétone, par réaction directe de l'énolate de rhodium (formé par addition conjuguée) sur la cétone. Les réactions ont été menées en présence d'acide phénylboronique et d'un complexe du rhodium(I) associé au ligand Binap (Schéma 78). Les produits sont obtenus avec de bons rendements (69 à 88%) et excès énantiomériques (77 à 95%). Les trois centres asymétriques contigus créés lors de la réaction, dont un centre quaternaire, sont totalement contrôlés.

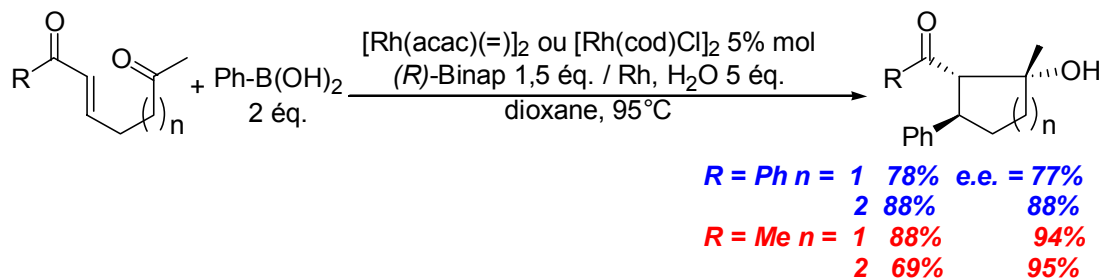


Schéma 78

¹⁵⁶ Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1901-1905.

¹⁵⁷ Cauble, D. F.; Gipson, J. D.; Krische, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1110-1111.

Depuis, ce système a été appliqué sur d'autres substrats, comme des énone-diones, pour conduire notamment à des précurseurs de stéroïdes comme la Digitoxine¹⁵⁸, qui est utilisée dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

2. Les dérivés du titane

Les dérivés du titane réagissent en présence de complexes du rhodium sur des énone¹²⁹, dans des conditions très douces, et conduisent à des énolates de titane isolés sous forme d'énolates de silicium (Schéma 79).

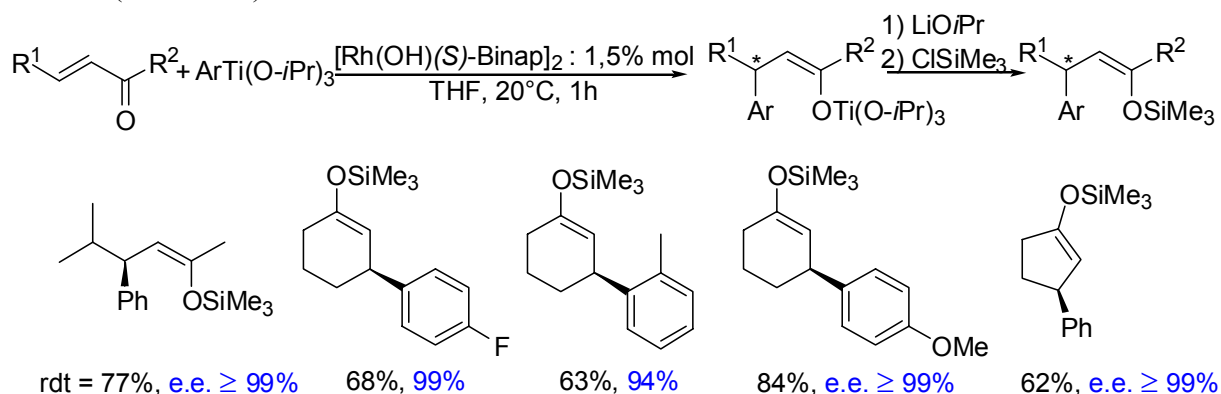


Schéma 79

Il est également possible de piéger directement et efficacement l'énolate de titane par d'autres électrophiles afin de réaliser une α -alkylation¹²⁹ (Schéma 80). Les composés sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques. Avec l'éthanal, le produit qui se forme résulte d'une réaction d'aldolisation-élimination.

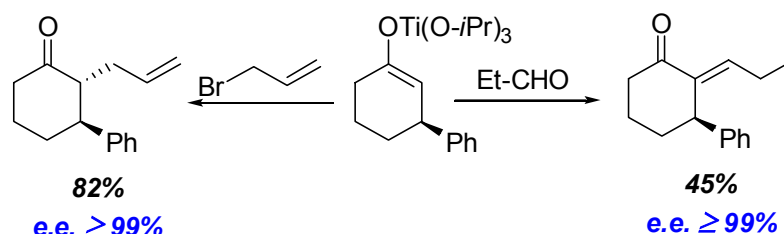


Schéma 80

3. Les dérivés du zirconium

Les alcénylzirconiums¹⁵⁹ ont aussi été utilisés dans les réactions d'addition-1,4 / aldolisation. La préparation de produits hautement fonctionnalisés est réalisée avec de bons excès énantiomériques à partir d'un mélange d'alcyne (précurseur d'un alcénylzirconium), d'énone et d'aldéhyde et constitue un accès efficace à des précurseurs de molécules naturelles (Vannusal A) de type spiro (Schéma 81).

¹⁵⁸ Bocknack, B. M.; Wang, L. C.; Krische, M. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5421-5424.

¹⁵⁹ Nicolaou, K. C.; Tang, W.; Dagneau, P.; Faraoni, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874-3879.

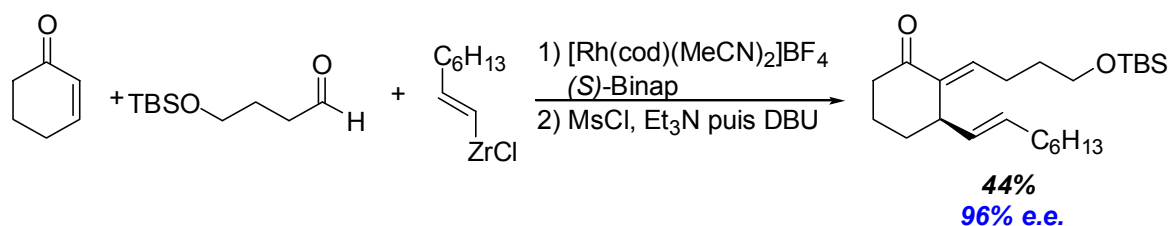


Schéma 81

Le développement de réactions tandem énantiosélectives d'addition conjuguée / piégeage par des électrophiles, a ouvert de nouvelles perspectives en synthèse, notamment par la possibilité de contrôler efficacement plusieurs centres asymétriques contigus.

F. Extensions et perspectives

Différentes extensions aux réactions d'addition conjuguée catalysées par le rhodium ont été rendues possibles par la recherche de substrats adaptés ou bien par l'emploi d'autres métaux de transition comme le palladium.

1. Les additions-1,6

Les substrats polyinsaturés, comme les enynones ou les diénones, participent efficacement aux réactions d'additions conjuguées. L'addition conjuguée-1,6¹⁶⁰ énantiosélective catalysée par le rhodium, des organotitananes sur des ényones, a été décrite par Hayashi¹⁶¹ en 2004. L'emploi d'un précurseur du rhodium(I) et du ligand Segphos à température ambiante, permet la formation d'allènes chiraux avec des excès énantiomériques compris entre 70 et 93% (Schéma 82).

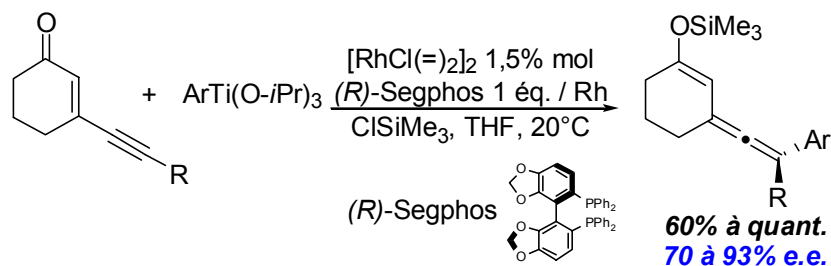


Schéma 82

La réaction semble procéder via une étape d'insertion de la triple liaison dans la liaison phényl-rhodium suivie d'une isomérisation produisant l'allène chiral et un complexe oxa- π -allylrhodium (Schéma 83).

¹⁶⁰ Additions-1,6 diastéréosélectives : (a) Marshall, J. A.; Roebke, H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3109-3113. Revue : (b) Krause, N.; Thorand, S. *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, *296*, 1-11. (c) Fukuhara, K.; Urabe, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 603-606.

¹⁶¹ Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Inoue, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305-307.

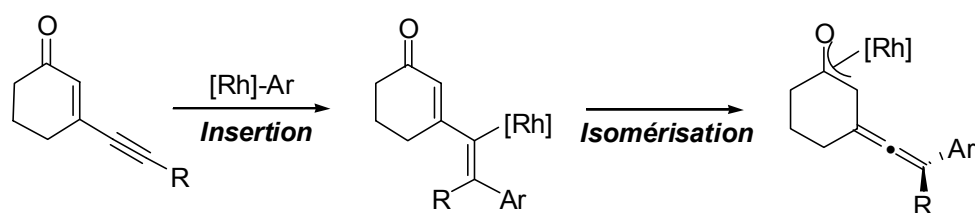


Schéma 83

L'addition-1,6 sur des diénones a été réalisée avec des arylzinciques¹⁶², dans des conditions analogues (Schéma 84). Les produits sont obtenus avec de très bons rendements (85 à 99%) et excès énantiomériques (86 à 98%).

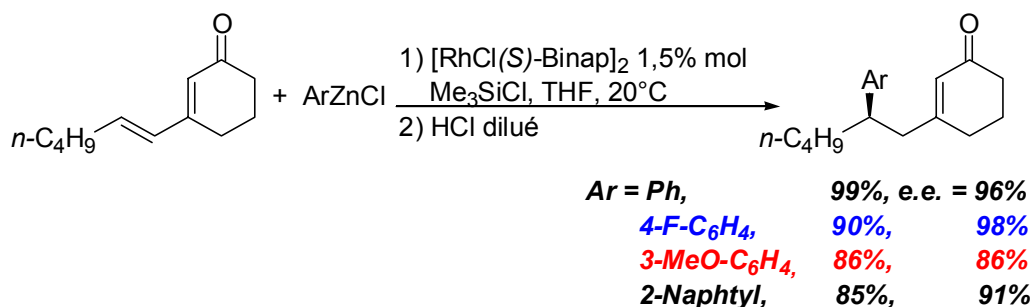


Schéma 84

2. Les additions conjuguées catalysées par le palladium

D'autres métaux de transition que le rhodium ont été évalués en addition conjuguée. En 2003, Miyaura a montré, que les complexes du palladium catalysaient les réactions d'additions-1,4 en présence de dérivés du bore^{163a}. Bien qu'avec le palladium, un mécanisme réactionnel de type Heck ou d'addition-1,4 soit possible (Schéma 85), l'addition conjuguée peut être favorisée en choisissant judicieusement les conditions réactionnelles.

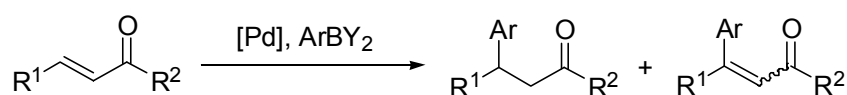


Schéma 85

L'emploi d'un complexe cationique du palladium(II), d'un ligand bidende comme le dppe ou le dppp, sans base, en milieu protique et en présence d'acides boroniques ou de boroxines sur des énonés conduit aux produits d'addition-1,4 avec de bons rendements (Schéma 86).

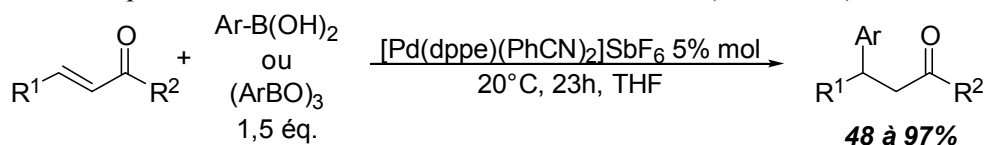


Schéma 86

¹⁶² Hayashi, T.; Yamamoto, S.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4224-4227.

¹⁶³ (a) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2768-2770. (b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 4317-4324.

Dans des conditions analogues, d'autres organométalliques réagissent efficacement dont les arylsiloxanes¹⁶⁴, les triarylbismuths¹⁶⁵ ou les dérivés tétravalents du bore¹⁶⁶ et de nombreux complexes du palladium se sont avérés réactifs¹⁶⁷.

Une version énantiosélective a été développée sur des énones en utilisant un complexe du palladium(II) associé au ligand Chiraphos ou Dipamp¹⁶⁸. Que ce soit avec le phényltrifluorosilane, ou le triphénylbismuth, les excès énantiomériques et rendements sont élevés. Les énones cycliques fournissent des énantiosélectivités légèrement supérieures.

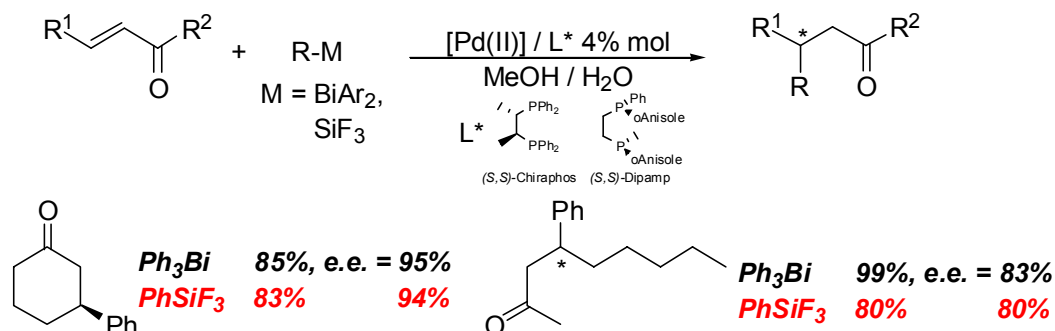


Schéma 87

Les acides boroniques sont aussi capables de s'additionner efficacement sur une variété de substrats¹⁶⁹. Dans des conditions expérimentales proches, avec le ligand Duphos, les produits d'addition-1,4 se forment avec de bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 88).

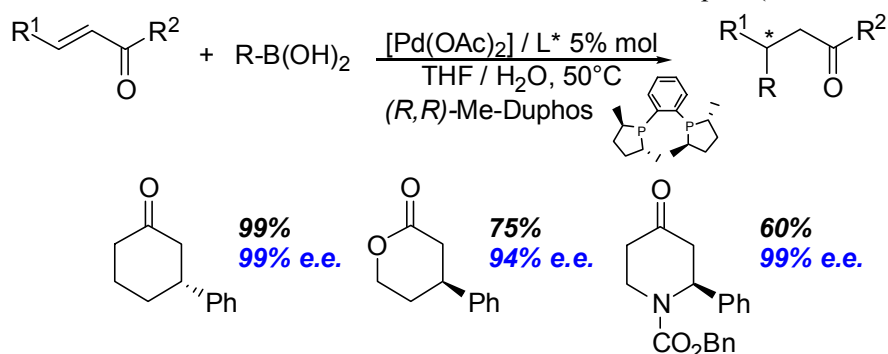


Schéma 88

La catalyse au palladium présente un intérêt certain de part la généralité des substrats adaptés, puisque les composés moins réactifs lors de réactions catalysées par le rhodium sont alors compatibles.

¹⁶⁴ Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2003**, 34, 752-753.

¹⁶⁵ Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1822-1823.

¹⁶⁶ Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 720-721.

¹⁶⁷ Lu, X.; Lin, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9651-9653.

¹⁶⁸ Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Miyaura, N. *Organometallics* **2005**, 24, 5025-5032.

¹⁶⁹ Gini, F.; Hessen, B.; Minnaard, A. *J. Org. Lett.* **2005**, 7, 5309-5312.

G. Conclusion

La formation de liaisons carbone-carbone par addition-1,4 catalysée par le rhodium permet l'introduction de groupements aryles et alcényles et complète parfaitement les réactions catalysées par le cuivre, conduisant à l'alkylation énantiosélective de substrats α,β -insaturés. De nouvelles perspectives sont offertes par l'emploi des complexes du palladium actifs en addition conjuguée. Dans les réactions d'addition conjuguée catalysées par le rhodium, les énantiosélectivités sont très élevées et généralement supérieures à 95% sur une grande variété d'accepteurs de Michael. Les acides boroniques sont les plus employés mais les organosilanes et organotitananes sont également adaptés. Il est en revanche, généralement nécessaire, d'employer les dérivés du bore trivalent en large excès compte tenu de la réduction notable de ces organométalliques.

Au cours de ce travail de thèse, de nouvelles réactions efficaces employant d'autres dérivés tétravalents stables du bore ont été développées. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à l'application des organotrifluoroborates de potassium dans les additions-1,4 catalysées par le rhodium.

Chapitre 2 : Additions conjuguées des organotrifluoroborates de potassium catalysées par le rhodium

Partie 1 : Les organotrifluoroborates de potassium

Les organotrifluoroborates de potassium sont des complexes ate du bore pouvant être stockés à l'air et à température ambiante, sans dégradation pendant de nombreuses années. Les dérivés alkyles ou alcényles sont plus stables que leurs homologues trivalents du bore. Les organotrifluoroborates de potassium se sont avérés très réactifs dans de nombreuses réactions, et notamment en catalyse où la première utilisation des organotrifluoroborates de potassium a été décrite au laboratoire en 1997 dans les réactions de couplage catalysées par le palladium¹⁷⁰.

Il est très vite apparu que les organotrifluoroborates de potassium représentaient une alternative séduisante aux acides boroniques dans de nombreuses réactions et en particulier dans les réactions d'additions conjuguées énantiosélectives catalysées par le rhodium. La préparation et les applications de ces organométalliques sera présentée avant d'aborder leur emploi en addition conjuguée.

I. Préparation et propriétés

A. Fluoration des acides boroniques

Les toutes premières espèces d'organofluoroborates ont été décrites en 1940 avec la préparation du triphénylfluoroborate de tétraalkylammonium par Fowler et Kraus¹⁷¹. Ce dernier a été obtenu par réaction entre le complexe de triphénylborane-ammoniac et une quantité stoechiométrique de fluorure de tétraalkylammonium (Schéma 89).

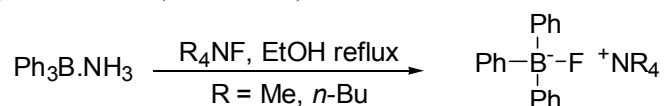


Schéma 89

En 1960, la première préparation du trifluorométhyltrifluoroborate de potassium à partir du trifluorométhylstannane¹⁷² a été réalisée par Chambers (Schéma 90). Cet organotrifluoroborate de potassium est particulièrement stable puisqu'aucune dégradation n'a été observée même à 300°C.

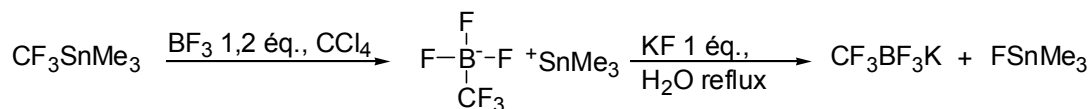


Schéma 90

¹⁷⁰ Darses, S.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4393-4396.

¹⁷¹ Fowler, D. L.; Kraus, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1143-1144.

¹⁷² Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5298-5301.

Depuis, quelques composés ont été obtenus par traitement d'organostannanes avec un trihalogénoborane¹⁷³ pour conduire à un dihalogénoborane. Ce dernier est ensuite converti en organotrifluoroborate de potassium par addition de fluorure de potassium avec de bons rendements (Schéma 91). Cependant, cette voie d'accès possède l'inconvénient majeur d'utiliser les organostannanes qui sont toxiques et conduit à la formation intermédiaire de dihalogénoboranes instables.

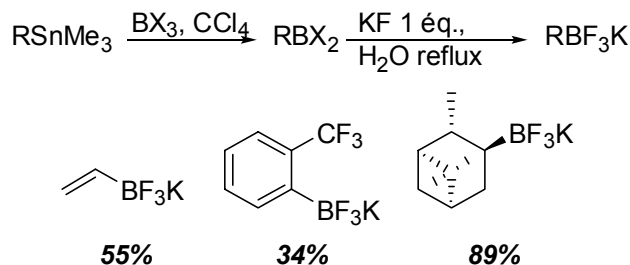


Schéma 91

L'emploi des organotrifluoroborates de potassium n'a réellement démarré qu'en 1995 lorsque Vedejs¹⁷⁴ a décrit une méthode de préparation, simple et efficace, par traitement d'acides boroniques ou de boroxines avec l'hydrogénodifluorure de potassium (Schéma 92).

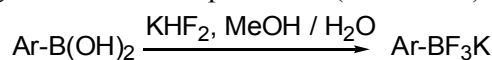


Schéma 92

Cet agent de fluoration, facilement manipulable et peu coûteux, permet la formation de nombreux aryltrifluoroborates de potassium^{29, 175, 176, 177} diversément substitués avec de très bons rendements (Schéma 93).

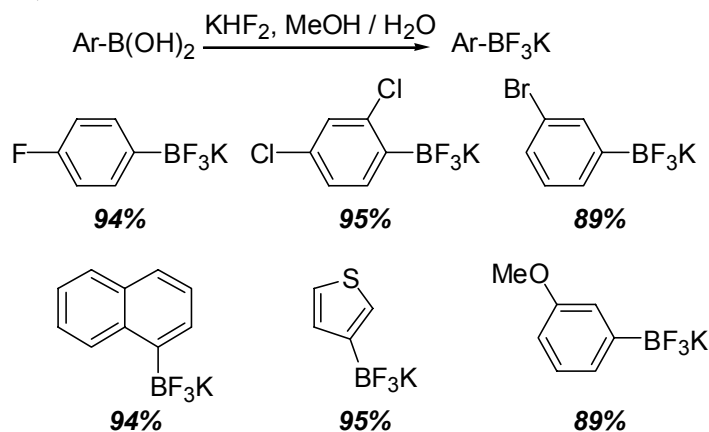


Schéma 93

¹⁷³ (a) Stafford, S. L. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 807-808. (b) Chambers, R. D.; Chivers, T.; Pyke, D. A. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5144-5145. (c) Chivers, T. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3856-3859. (d) Bir, G.; Schacht, W.; Kaufmann, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 267-271.

¹⁷⁴ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.

¹⁷⁵ Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883.

¹⁷⁶ (a) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470. (b) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870. (c) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.

¹⁷⁷ Résultats non publiés.

Les organotrifluoroborates de potassium peuvent aussi être préparés à partir d'acides boroniques non purifiés¹⁷⁴ obtenus par une réaction d'échange halogène-métal suivie d'une boronation et d'une hydrolyse (Schéma 94). L'acide boronique brut est alors isolé puis traité par une solution d'hydrogénodifluorure de potassium pour fournir l'organotrifluoroborate de potassium.

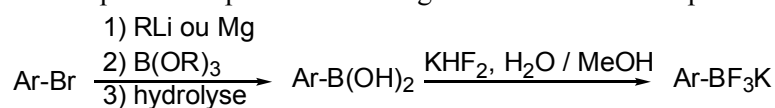


Schéma 94

B. Synthèse *in situ*

La synthèse des organotrifluoroborates de potassium a été simplifiée lorsqu'il a été montré au laboratoire¹⁷⁵ que l'étape d'hydrolyse conduisant à l'acide boronique (en mélange avec le boroxine), était inutile. En effet, l'hydrogénodifluorure de potassium déplace aussi bien les groupements hydroxyles de l'acide boronique que les groupements alkoxydes de l'aryldiméthoxyborate formé *in situ* lors de la boronation du lithien ou du magnésien (Schéma 94). L'isolement du composé trivalent du bore n'est donc pas nécessaire et l'accès aux organotrifluoroborates de potassium est direct.

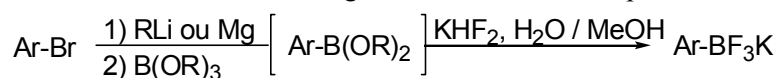


Schéma 95

Cette méthode de synthèse peut être appliquée à une variété d'organotrifluoroborates de potassium de type aryle, alcynyle, alcényle et alkyle²⁹ (Schéma 96).

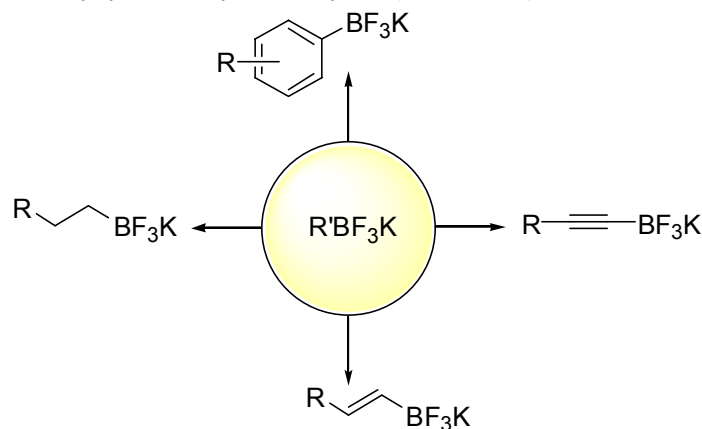


Schéma 96

Les alcynyltrifluoroborates de potassium, décrits pour la première fois au laboratoire^{175,178}, peuvent être préparés par déprotonation d'alcynes vrais suivie d'une boronation et d'un traitement par l'hydrogénodifluorure de potassium (Schéma 97).

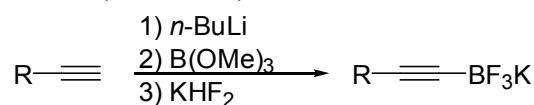


Schéma 97

¹⁷⁸ (a) Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouki, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416-8423. (b) Bardin, V. V.; Adonin, N. Y.; Frohn, H. J. *Organometallics* **2005**, 24, 5311-5317.

Avec les alcén-1-yltrifluoroborates de potassium¹⁷⁹, une réaction d'hydroboration, catalysée ou non par un complexe du rhodium, sur les alcynes correspondants, suivi du traitement par l'agent fluorant conduit aux complexes ates du bore avec de bons rendements (Schéma 98). La stéréochimie (*E*) de l'ate complexe du bore, contrôlée par l'hydroboration, est conservée lors de l'étape de fluoration.

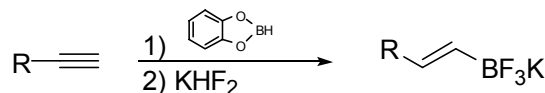


Schéma 98

Le vinyltrifluoroborate de potassium^{175,180} est aisément préparé à partir du chlorure de vinylmagnésium commercial par addition de triméthylborate puis d'hydrogénodifluorure de potassium, avec un rendement de 84% (Schéma 99). Contrairement à l'acide vinylboronique, le dérivé fluoré est stable à température ambiante et n'est ni sensible à l'air, ni à l'eau. Cette propriété a contribué aux nombreuses applications du vinyltrifluoroborate de potassium en synthèse^{29,180}.

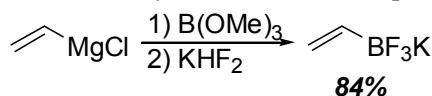


Schéma 99

Enfin, les alkyltrifluoroborates de potassium¹⁸¹ sont synthétisés à partir de bromures d'alkyle ou d'alcènes selon des protocoles courants en chimie du bore suivi d'un traitement *in situ* par l'hydrogénodifluorure de potassium (Schéma 100).

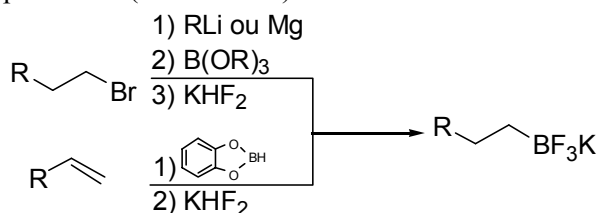


Schéma 100

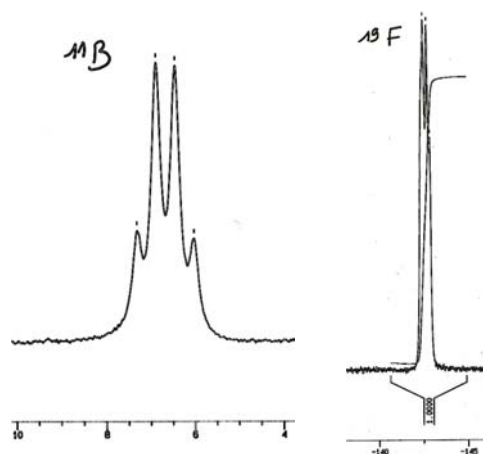
L'obtention d'organotrifluoroborates de potassium fonctionnalisés est également aisée puisque l'agent de fluoration (KHF_2) tolère un grand nombre de groupements fonctionnels et ne provoque pas la déprotection de groupements protecteurs de type trialkylsilane²⁹. De plus, la purification des organotrifluoroborates de potassium s'effectue facilement grâce à leur solubilité en milieu polaire (acétonitrile, acétone, DMF, DMSO) et leur insolubilité en milieu apolaire (éther diéthylique, dichlorométhane). En pratique, ils sont généralement extraits du milieu réactionnel avec de l'acétone et cristallisés par addition d'éther diéthylique¹⁷⁵.

¹⁷⁹ (a) Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett* **1997**, 606-608. (b) Synthèse d'acides alcénylboroniques de stéréochimie *Z* par hydroboration catalysée par le rhodium : Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4990-4991.

¹⁸⁰ Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5045-5048.

¹⁸¹ Molander, G. A.; Ito, T. I. *Org. Lett.* **2001**, 3, 393-396.

La caractérisation des organotrifluoroborates de potassium est réalisée par RMN ^{11}B ($I = 3/2$) et ^{19}F ($I = 1/2$) (Tableau 3). En RMN ^{11}B , un quadruplet d'intensité 1/3/3/1 est observé entre -2 et 5 ppm résultant du couplage avec les trois atomes de fluor. Le caractère électrodonneur du groupement trifluoroborate entraîne un blindage du signal observé en RMN ^{11}B par rapport aux acides boroniques. Un autre quadruplet est observé en RMN ^{19}F , de -132 à -149 ppm, d'intensité 1/1/1/1 résultant du couplage avec l'atome de bore.

Tableau 3 : Déplacements chimiques en RMN ^{11}B et ^{19}F

RF_3K	$^{11}\text{B} : \delta \text{ (ppm)} / \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$^{19}\text{F} : \delta \text{ (ppm)} / \text{CFCl}_3$	$J_{\text{B-F}} \text{ (Hz)}$
Aryle / alcényle	1,7 à 5	-143 à -132	43 à 60
Alkyle	5,4 à 6,3	-149 à -132	43 à 60
Alcynyle	-2,4 à -1,8	-133 à -132	37 à 40

II. Applications en synthèse

Malgré un développement récent, les applications des organotrifluoroborates de potassium sont très nombreuses dans les réactions catalysées ou non par les métaux de transition.

A. Réactions non catalysées par les métaux de transition

Les organotrifluoroborates de potassium sont d'excellents précurseurs de dihalogénoorganoboranes^{176a,182}, notamment employés comme acides de Lewis dans les réactions d'allylations diastéréosélectives d'aldéhydes¹⁸³ ou de Petasis¹⁸⁴. Par exemple, Batey¹⁸⁵ a décrit la préparation de produits d'allylations avec des rendements satisfaisants et d'excellents rapports diastéréomériques (Schéma 101).

¹⁸² Kim, B. J.; Matteson, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3056-3058.

¹⁸³ Revue : Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293.

¹⁸⁴ (a) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446. (b) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799.

¹⁸⁵ (a) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289-4292. (b) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998.

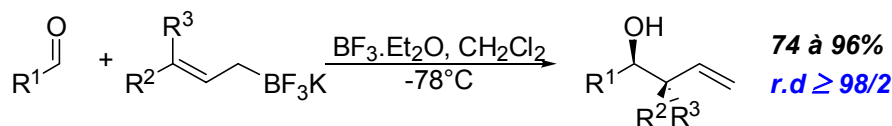


Schéma 101

Dans les réactions de Petasis, les organotrifluoroborates de potassium ont montré une bonne réactivité et conduisent aux amines fonctionnalisées avec de bons rendements¹⁸⁶ (Schéma 102).

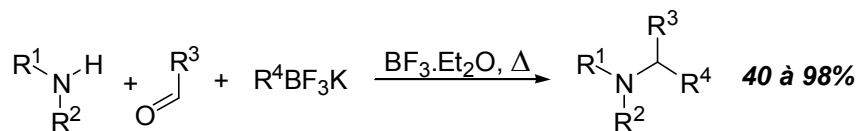


Schéma 102

Le substituant trifluoroborate peut également être déplacé. Par exemple, les organotrifluoroborates de potassium sont transformés en dérivés bromés¹⁸⁷ ou iodés^{188a} par traitement avec de l'iodure de sodium ou du bromure de sodium, en présence d'acide peracétique ou de chloramine T (Schéma 103). L'emploi d'iodure de sodium radioactif a permis la synthèse de composés iodés marqués^{188b}, intéressants en imagerie médicale.

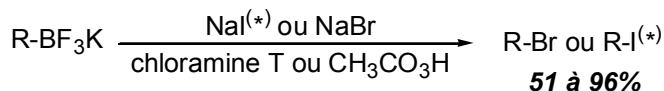


Schéma 103

B. Réactions catalysées par les métaux de transition

1. Formation d'éthers catalysée par le cuivre

Les organotrifluoroborates de potassium ont été évalués dans les réactions de formation carbone-hétéroatome par Batey¹⁸⁹ en 2003. La première réaction de formation d'éthers, catalysée par le cuivre, a alors été décrite par réaction des complexes ate du bore et d'alcools aliphatiques ou aromatiques. De nombreux éthers ont été synthétisés avec des rendements compris entre 67 et 95% (Schéma 104).

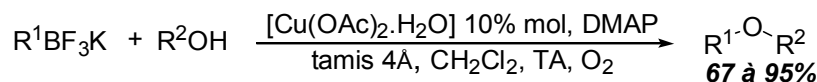


Schéma 104

¹⁸⁶ (a) Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1303-1305. (b) Tremblay-Morin, J. P.; Raeppe, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3471-3474.

¹⁸⁷ Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Organometallics* **2004**, 23, 4519-4521.

¹⁸⁸ (a) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1417-1419. (b) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, 31, 935-938.

¹⁸⁹ Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1381-1384.

2. Réactions de couplage catalysées par le palladium

La première utilisation des organotrifluoroborates de potassium en catalyse a été décrite en 1997 au laboratoire^{29,175,180} lors de couplages de type Suzuki-Miyaura¹⁵. La réaction entre les aryltrifluoroborates de potassium et les sels d'arénediazonium s'effectue en l'absence de base à température ambiante (Schéma 105). Les dérivés biaryliques sont obtenus avec des rendements compris entre 67 et 96%.

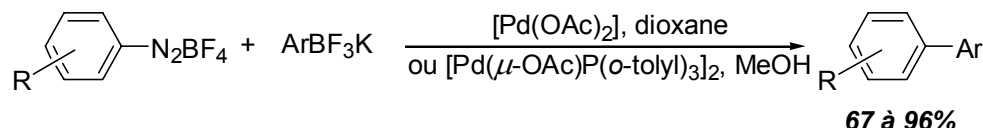


Schéma 105

Les organotrifluoroborates de potassium se sont révélés beaucoup plus réactifs que les acides boroniques et particulièrement avec les substrats orthosubstitués²⁹ (Schéma 106).

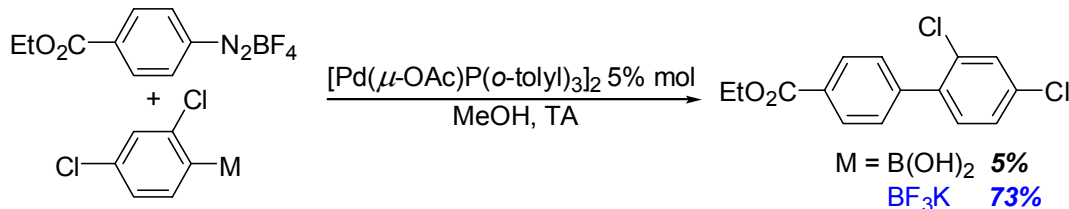


Schéma 106

Des réactions de vinylation d'aromatiques ont aussi été réalisées avec des rendements élevés et des taux catalytiques très faibles par l'utilisation du vinyltrifluoroborate de potassium à température ambiante¹⁸⁰ (Schéma 107).

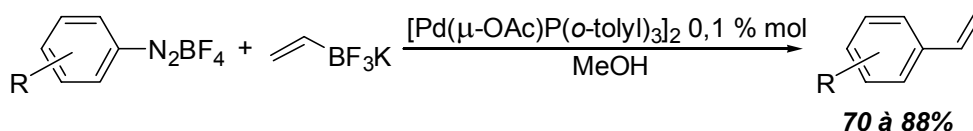


Schéma 107

Le vinyltrifluoroborate de potassium est un agent de vinylation si efficace qu'il a été utilisé industriellement lors d'un couplage catalysé par le palladium avec une halopyrimidine¹⁹⁰ (Schéma 108).

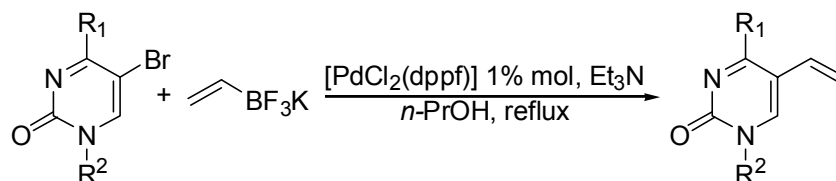


Schéma 108

Depuis, de nombreux couplages de Suzuki-Miyaura avec une diversité d'organotrifluoroborates de potassium^{191,192}, comme les alkyl-, alcényl-, alcynyl- et aryltrifluoroborates de potassium, ont été développés (Schéma 109).

¹⁹⁰ Puentener, K.; Scalone, M. Hoffmann La Roche AG, Brevet européen EP1057831A2, **2000**.

¹⁹¹ Revue : Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49-56.

¹⁹² Accélération par un chauffage micro-ondes : Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6329-6331.

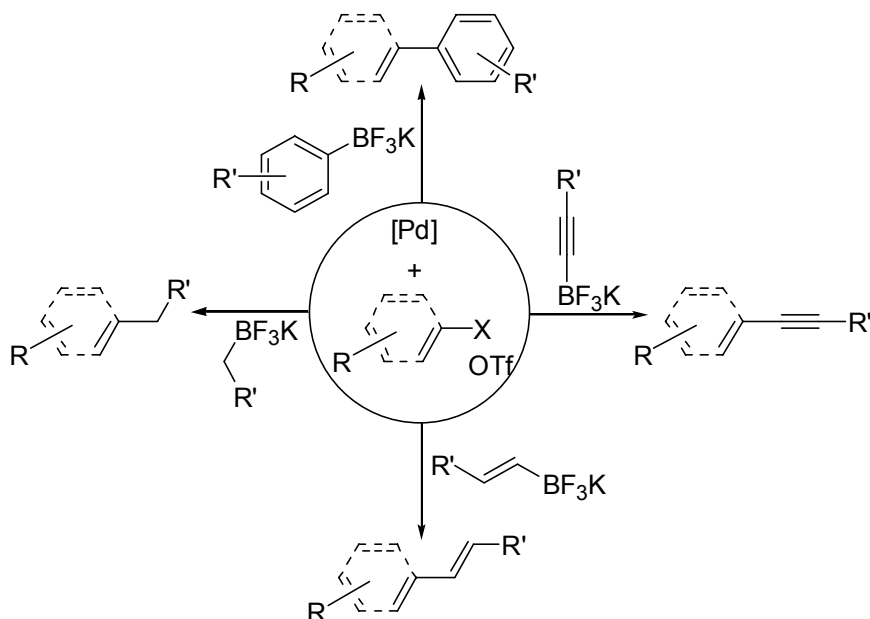


Schéma 109

Cette méthode a été appliquée dans la synthèse de produits naturels. En 2004, Molander a décrit une synthèse totale formelle de l'oximidine II¹⁹³ via une macrocyclisation par un couplage de Suzuki-Miyaura entre un groupement alcényltrifluoroborate de potassium et un bromure vinylique. Le précurseur de l'oximidine II est synthétisé avec un rendement de 42% (Schéma 110).

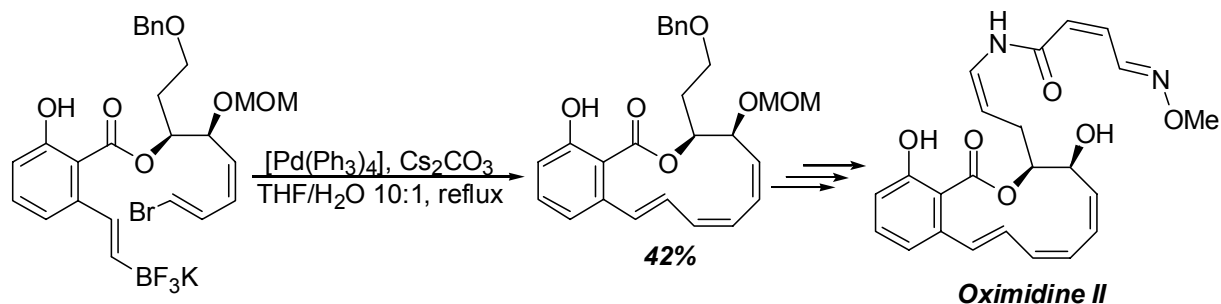


Schéma 110

3. Additions-1,2 et 1,4 catalysées par le rhodium

Les réactions de formation de liaisons carbone-carbone catalysées par le rhodium avec les organotrifluoroborates de potassium ont également été développées que ce soit sur les alcènes activés ou les aldéhydes.

a) Additions sur des aldéhydes

Les premiers exemples d'addition des organotrifluoroborates de potassium sur les aldéhydes aromatiques ont été décrits par Batey¹⁹⁴ en 1999.

¹⁹³ Molander, G. A.; Dehmelt, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313-10318.

¹⁹⁴ Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683-1686.

En présence d'une quantité catalytique de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et d'un ligand bidenté (dppf), les produits d'addition ont pu être obtenus avec de bons rendements (Schéma 111). Dans cette réaction, les auteurs ont montré que les aryltrifluoroborates de potassium étaient plus réactifs que les acides boroniques correspondants dans des conditions identiques. Par ailleurs, les acides boroniques déficients en électrons ne réagissent pas, alors que les dérivés ates du bore permettent d'accéder efficacement aux carbinols.

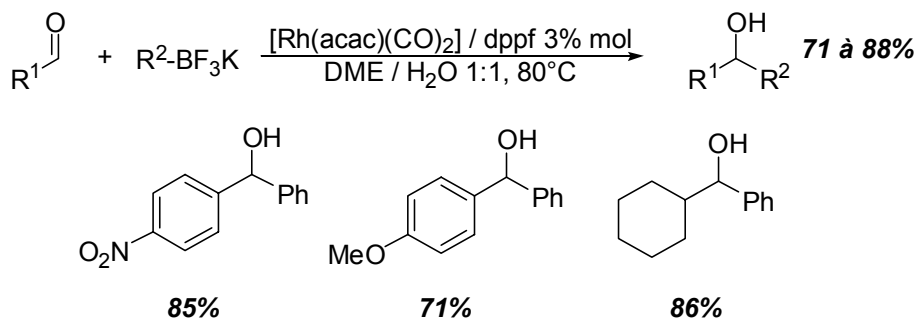


Schéma 111

Des conditions d'addition-1,2 plus efficaces ont été développées au laboratoire¹⁹⁵. La réaction est conduite en présence d'un complexe du rhodium et d'une phosphine basique (la tri-*tert*-butylphosphine) dans un mélange de toluène et d'eau à 60°C (Schéma 112). Cette réaction est générale et s'applique sur une grande variété de substrats comme les aldéhydes aromatiques substitués en ortho ou bien les aldéhydes aliphatiques.

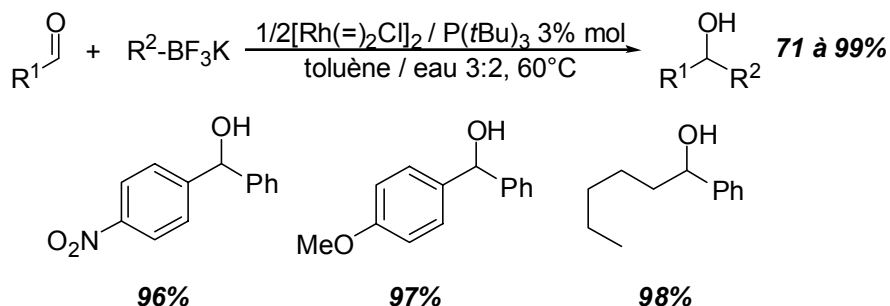


Schéma 112

Aussi, une réaction originale de couplage a été décrite avec les aldéhydes et les organotrifluoroborates de potassium, permettant d'accéder directement à des diarylcétones via l'activation formelle de la liaison carbone-hydrogène de l'aldéhyde¹⁹⁶. La réaction est menée dans des conditions analogues à la réaction d'addition-1,2, mais en milieu anhydre, dans un mélange de dioxane et d'acétone à 80°C. Les produits de type Heck sont obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 113).

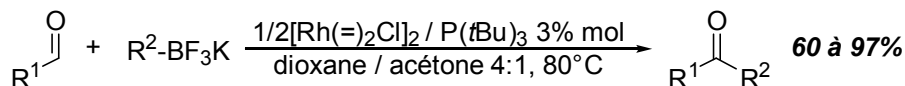


Schéma 113

¹⁹⁵ Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Chem. Commun.* **2005**, 4714-4716.

¹⁹⁶ Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15356-15357.

Le mécanisme proposé fait intervenir une première étape de transmétallation de l'organotrifluoroborate de potassium suivie d'une insertion de l'aldéhyde dans la liaison arylrhodium conduisant à un complexe alkoxorhodium. Ce dernier subit une β -élimination d'hydrure pour conduire à la cétone attendue et à un complexe hydridorhodium (Schéma 114). L'acétone joue le rôle d'accepteur d'hydrure, permettant de régénérer une espèce alkoxorhodium active. Ce mécanisme a été conforté par des études de marquage isotopique.

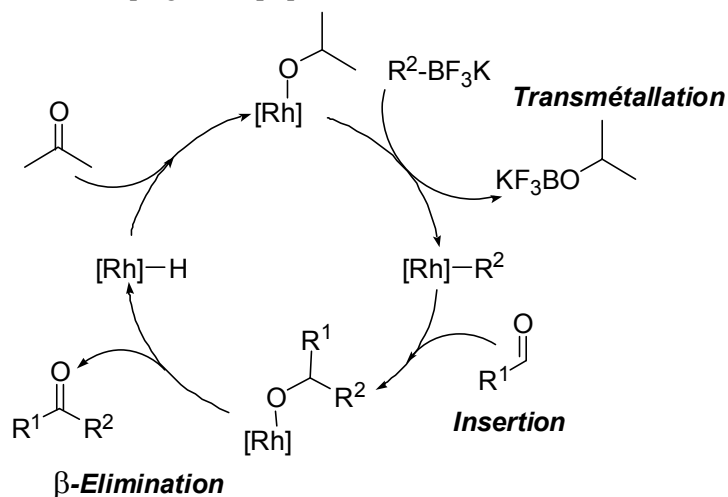


Schéma 114

b) Additions de type Michael

Batey a décrit les premiers exemples d'additions-1,4 non asymétriques avec les organotrifluoroborates de potassium dans des conditions similaires aux additions-1,2¹⁹⁴ (Schéma 115).

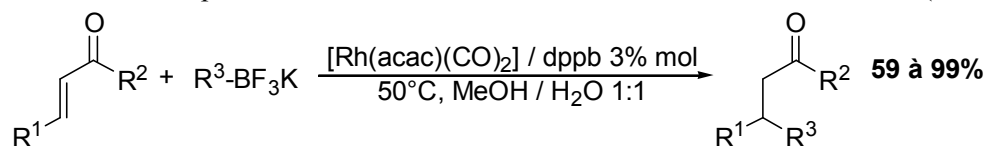


Schéma 115

Les réactions d'additions conjuguées catalytiques énantiosélectives ont été développées au laboratoire et se sont avérées générales sur de nombreux substrats¹⁹⁷ tels que les énone¹⁹⁸ ou les amides α,β -insaturés¹⁹⁹.

¹⁹⁷ Pucheault, M. doctorat Université Pierre et Marie Curie 2001-2004, soutenue le 20 Décembre 2004.

¹⁹⁸ (a) Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6155-6157. (b) Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557.

¹⁹⁹ Pucheault, M.; Michaut, V.; Darses, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4729-4732.

Sur les énones^{197,198}, la réaction, catalysée par un complexe cationique du rhodium, s'effectue en présence du ligand Binap, de deux équivalents d'organotrifluoroborates de potassium dans un mélange de toluène ou de dioxane et d'eau à 110°C et conduit aux produits d'addition-1,4 avec de bons rendements et énantiosélectivités (Schéma 116). Une grande variété de substrats et d'organotrifluoroborates de potassium a été utilisée. L'addition énantiosélective est réalisée efficacement avec des énones cycliques et acycliques. Les aryltrifluoroborates de potassium peuvent être diversement substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. Des dérivés hétérocycliques, éthyléniques et même vinyliques, mènent aux produits d'addition-1,4 avec de bons résultats. Dans ces conditions, la réaction est plus rapide avec les organotrifluoroborates de potassium qu'avec les acides boroniques.

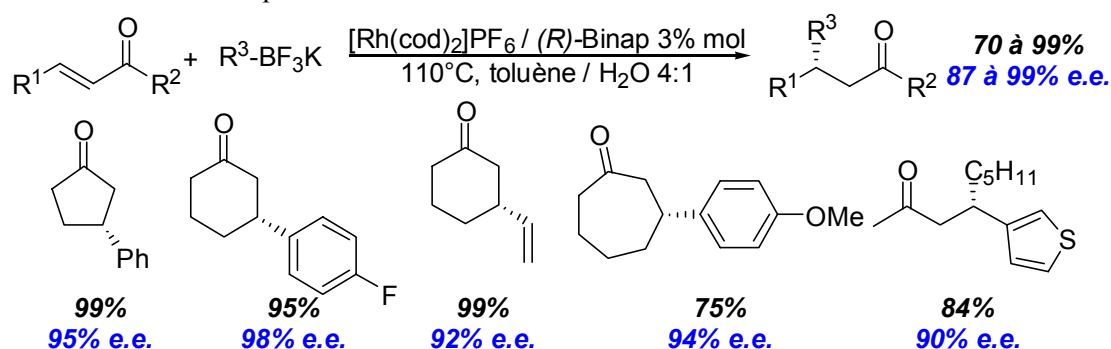


Schéma 116

D'autres ligands chiraux que le Binap se sont révélés efficaces. En particulier, le (*R*)-MeO-Biphep ou le ligand (*R,S*)-Josiphos¹³⁹ à chiralité planaire, ont permis d'atteindre des excès énantiomériques de 98 et 99% lors de l'addition de phényltrifluoroborate de potassium sur la cyclohexénone (Schéma 117).

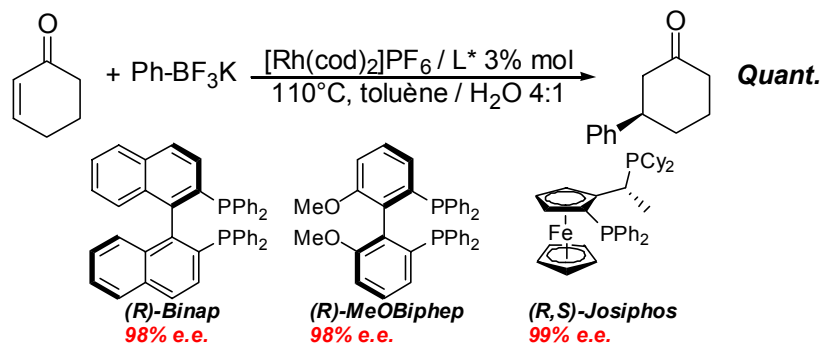


Schéma 117

Plus récemment, Feringa a montré que les ligands de type phosphoramidite²⁰⁰ étaient également adaptés en addition-1,4 d'organotrifluoroborates de potassium sur les énones.

²⁰⁰ 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*, 8045-8052.

Les amides α,β -insaturés se sont avérés être de bons partenaires en addition conjuguée¹⁹⁹. Les conditions opératoires sont analogues aux cétones α,β -insaturées et nécessitent l'emploi d'un complexe cationique du rhodium associé au ligand Binap à 110°C, dans un mélange de toluène et d'eau (Schéma 118). Contrairement aux réactions d'additions d'acides boroniques¹²² sur les amides α,β -insaturés, l'emploi d'une base n'est pas indispensable pour l'obtention de bonnes conversions. Dans ces conditions, les produits d'addition conjuguée se forment avec de très bons rendements et des excès énantiomériques compris entre 86 et 95%.

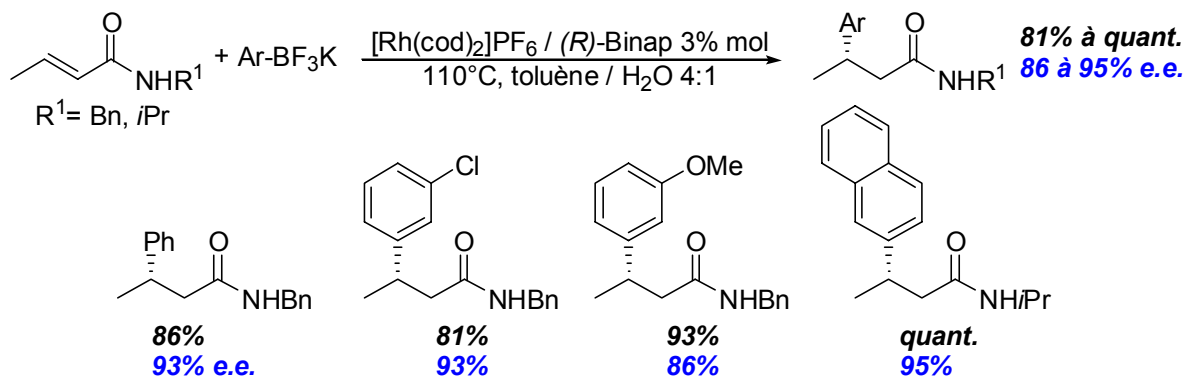
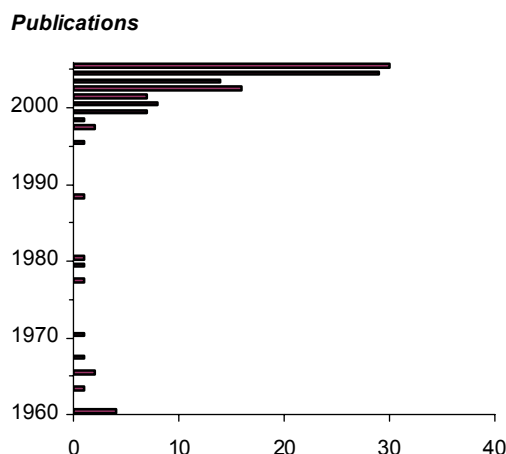


Schéma 118

C. Conclusion

Les organotrifluoroborates de potassium, dont le développement est relativement récent, sont des réactifs de choix dans de nombreuses réactions. Les méthodes de synthèse de ces dérivés du bore excessivement stables sont simples et rapides. Depuis 1997, où leur première application en catalyse a été décrite au laboratoire, leur emploi en synthèse organique n'a cessé de croître si l'on se réfère à l'augmentation du nombre de publications qui leur sont consacrées (Figure 1).

Figure 1 : Evolution du nombre de publications relatives aux R-BF₃K

Les organotrifluoroborates de potassium ont également été utilisés dans l'étude de processus biologiques. Ainsi, Srebnik a montré que les complexes ate du bore étaient, comme les acides boroniques²⁰¹, des inhibiteurs non covalents de sérine protéase, d' α -chymotrypsine et de trypsine²⁰², par formation de liaison hydrogène entre les atomes de fluor et le site actif (Schéma 119).

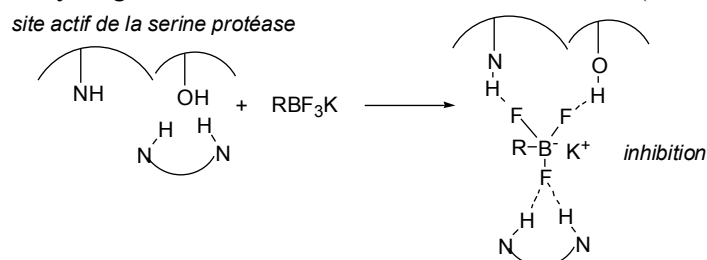


Schéma 119

Les perspectives offertes par les organotrifluoroborates de potassium sont donc très nombreuses. Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'addition conjuguée d'organotrifluoroborates de potassium catalysée par le rhodium, sur des substrats activés fonctionnalisés tels que les esters α,β -insaturés, les α -aminoacrylates et les adduits de Baylis-Hillman.

²⁰¹ Koehler, K. A.; Lienhard, G. E. *Biochemistry* **1971**, 10, 2477-2483.

²⁰² Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 941-944.

Partie 2 : Additions conjuguées énantiosélectives sur des substrats α,β -insaturés

I. Esters α,β -insaturés

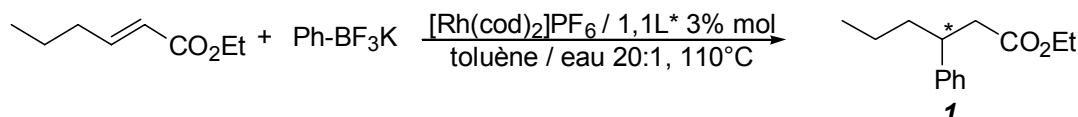
Les esters α,β -insaturés se sont montrés réactifs en addition conjuguée en présence d'acides ou d'esters boroniques^{117,118}. Les dérivés du bore trivalent doivent, cependant, être employés en excès pour obtenir de bonnes conversions.

Nous avons alors envisagé d'étudier l'addition d'organotrifluoroborates de potassium, stables et réactifs, sur les esters α,β -insaturés.

A. Conditions opératoires

Les additions d'organotrifluoroborates de potassium sur les esters α,β -insaturés ont été menées en utilisant un complexe cationique du rhodium, dans un mélange de toluène et d'eau à 110°C. Comme réaction modèle, l'addition de phényltrifluoroborate de potassium sur l'hexénoate d'éthyle a été choisie dans des conditions analogues aux additions-1,4 sur les énone. Le produit d'addition conjuguée est obtenu avec un excès énantiomérique de 90% en présence de Binap⁹³ (entrée 1). La configuration absolue a été déterminée par mesure du pouvoir rotatoire et comparaison avec les données de la littérature¹¹⁷. Dans le but d'augmenter les énantiosélectivités sur ce substrat, nous avons alors testé une série de ligands chiraux (Tableau 4).

Tableau 4 : Etude de ligands



Entrée	Ligand	Conv. ^(a) (Rdt) (%)	e.e. (%) ^(b)
1	(R)-Binap	97 (95)	90 (S)
2	(R)-MeOBiphep	100 (Quant.)	72 (S)
3	(S)-p-DMA-MeOBiphep	100 (Quant.)	0
4	(R)-2-furyl-MeOBiphep	94 (91)	0
5	(R)-3,5- <i>t</i> Bu-4MeO-MeOBiphep	24 (23)	0
6	(R,S)-Josiphos	53 (30)	31 (R)
7	(S,R)-Cy ₂ PF-PPh ₂	38 (33)	21 (R)
8	(R,S)-Cy ₂ PF-PCy ₂	5 (-)	52 (R)

(a) Conversions en produit d'addition-1,4, déterminées par CPG.

(b) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Différents ligands atropoisomères dérivés du MeO-Biphep ont été évalués (entrées 2 à 5). Le meilleur excès énantiomérique a été obtenu avec le ligand atropoisomère MeO-Biphep²⁰³ (entrée 2). Les dérivés du MeO-Biphep²⁰⁴ (entrées 3 à 5), plus basiques (entrées 3 et 5) ou plus stériquement contraints (entrée 4), par rapport au MeO-Biphep, mènent à un produit racémique.

Les ligands à chiralité planaire comme le Josiphos¹³⁹ et ses dérivés (entrées 6 à 8) conduisent à des résultats décevants. La réaction d'addition conjuguée sur les esters semble donc beaucoup plus sensible à la nature du ligand que l'addition-1,4 sur les énonés.

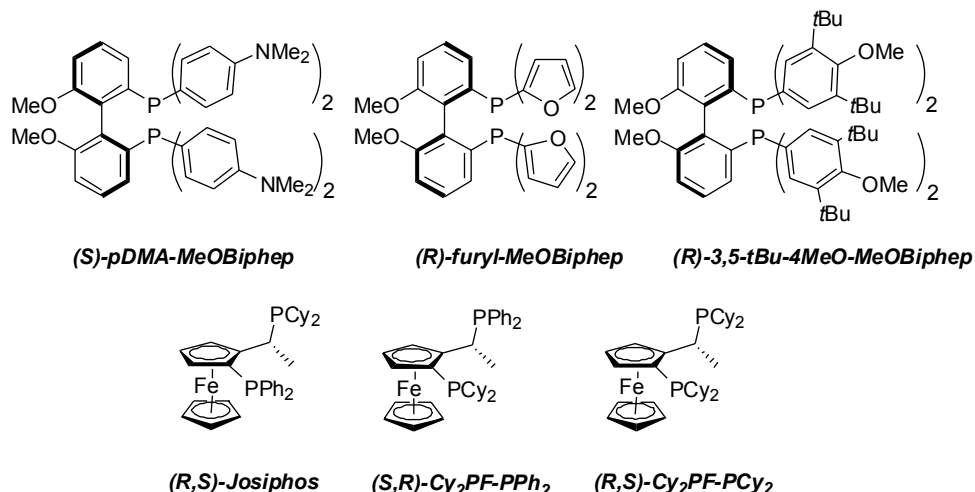
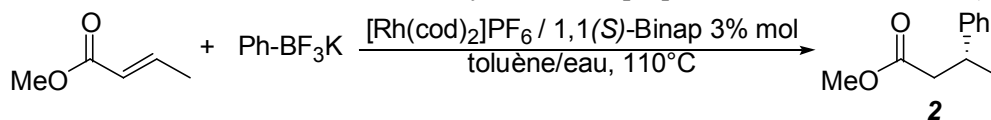


Schéma 120

Dans l'addition conjuguée sur les énonés, la proportion d'eau la plus adaptée entre le toluène et l'eau était de 10/1. Avec les esters α,β -insaturés, nous avons étudié l'influence de la quantité d'eau sur les énantiosélectivités et les conversions. Une étude cinétique de la réaction a été réalisée en étudiant l'addition conjuguée du phényltrifluoroborate de potassium, dans les conditions précédemment décrites, sur le crotonate de méthyle avec des proportions d'eau différentes (Figure 2).



²⁰³ (a) Schmidt, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schonholzer, P.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897-929. (b) Schmidt, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schonholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-389. (c) Schmidt, R.; Broger, E. A.; Cereghetti, M.; Crameri, Y.; Foricher, J.; Lalonde, M.; Muller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131-138.

²⁰⁴ Nous remercions la société Hoffman La Roche pour le don de dérivés du MeOBiphep.

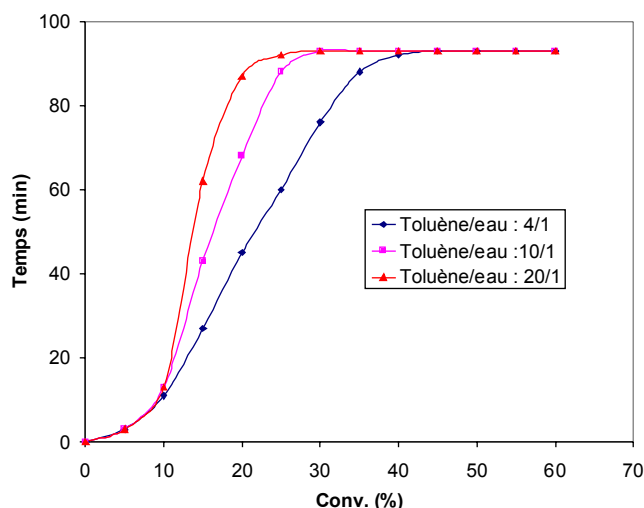


Figure 2 : Profil réactionnel en fonction de la proportion de toluène et d'eau

Dans ces conditions, aucune différence d'énantiosélectivité n'a été observée puisque le produit a été obtenu avec un excès énantiomérique de 84% quelque soit la proportion d'eau. En revanche, le profil réactionnel obtenu en fonction des proportions de solvant est différent. Le rapport toluène / eau le plus adapté est 20/1. Nous avons donc conservé cette proportion pour la suite de notre étude.

B. Applications

L'effet de la fonction ester sur l'énantiosélectivité de la réaction a ensuite été étudiée lors de l'addition de phényltrifluoroborate de potassium sur des esters crotoniques dans les conditions optimisées (Tableau 5).

Tableau 5 : Esters crotoniques variés

$$\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{R} + \text{PhBF}_3\text{K} \xrightarrow[\text{toluène / eau 20:1, 110}^\circ\text{C}]{[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6] / 1,1(R)\text{-Binap 3\% mol}} \text{Ph-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CO}_2\text{R}$$

Entrée	R	Produit	Rapport E/Z (%)	Rdt (%)	e.e. (%) ^(a)
1	Me	2	98/2	Quant.	77 (S)
2	Me	2	99/1	96	84 (S)
3	Et	3	99/1	98	86 (S)
4	Bn	4	99/1	91	85 (S)
5	iPr	5	99/1	93	93 (S)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H ou AS-H.

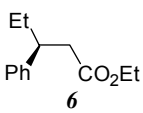
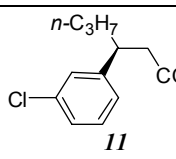
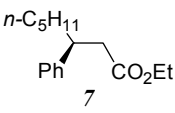
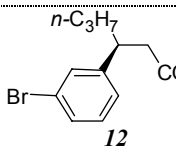
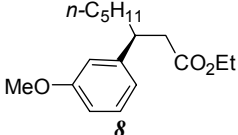
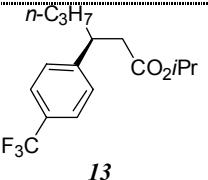
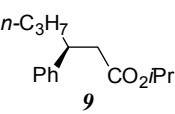
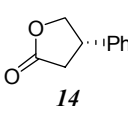
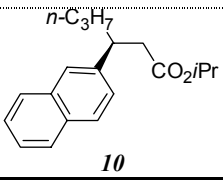
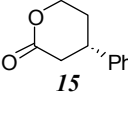
Les crotonates de méthyle, d'éthyle et de benzyle conduisent à des excès énantiomériques compris entre 77 et 86% (entrées 1 à 4). La pureté du substrat est cruciale pour l'obtention de bons excès énantiomériques (entrées 1 et 2). D'une manière générale, l'augmentation de l'encombrement stérique sur la fonction ester permet une élévation de l'excès énantiomérique sans observer de baisse notable au niveau des rendements. Le dérivé ester isopropylique plus encombré (entrée 5) est le substrat le plus intéressant puisqu'il fournit le meilleur excès énantiomérique (93%) avec un rendement élevé de 93%. Ce type de résultat avait déjà été observé par Hayashi et Miyaura lors d'additions d'esters boroniques sur des esters α,β -insaturés^{117,118}.

Ces conditions réactionnelles se sont avérées générales sur une variété de substrats cycliques ou non (Tableau 6).

Tableau 6 : Addition-1,4 asymétrique des RBF_3K sur les esters α,β -insaturés

$$\text{R}^1\text{-CH=CH-CO}_2\text{R}^2 + \text{R}^3\text{-BF}_3\text{K} \xrightarrow[2 \text{ éq.}]{\text{[Rh(cod)}_2\text{PF}_6] / 1,1(R)\text{-Binap 3\% mol}} \text{R}^1\text{-CH(R}^3\text{)-CH}_2\text{-CO}_2\text{R}^2$$

toluène / eau 20:1, 110°C

Entrée	Produit	Rdt (%)	e.e. (%) ^(a)	Entrée	Produit	Rdt (%)	e.e. (%) ^(a)
1		96	86 (S)	6		66	90 (S)
2		95	86 (S)	7		50	91 (S)
3		88	87 (S)	8		54	89 (S)
4		87	96 (S)	9		55 ^(b)	93 (R)
5		75	90 (S)	10		83	50 (R)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H ou AS-H. (b) 4 éq. de PhBF_3K .

Les esters α,β -insaturés sont très réactifs (entrées 1 à 8) et mènent à des excès énantiomériques compris entre 86 et 96%. Les meilleures énantiosélectivités ont été obtenues avec les dérivés esters *isopropyliques* (entrées 4 à 8). Différents dérivés du bore ont été employés (entrées 3 et 5 à 8) pour conduire aux produits d'addition conjuguée avec des excès énantiomériques et rendements notables. Avec un dérivé bromé (entrée 7), il est à noter que la réaction est chimiosélective puisqu'aucune addition oxydante dans la liaison carbone-brome n'a été observée. Par contre, avec un groupement électroattracteur comme un halogène (entrées 6 et 7) ou un substituant trifluorométhyle (entrée 8), les rendements sont plus faibles. Il est probable que ces organométalliques désactivés soient plus facilement réduits.

En revanche, les lactones fournissent des résultats plus modérés. Avec le substrat à cinq chaînons, stériquement contraint, (entrée 9), l'excès énantiomérique est satisfaisant (93%) mais le rendement est moyen, malgré un excès de phényltrifluoroborate de potassium. Avec le composé possédant une tension de cycle plus faible (cycle à 6 chaînons), la réaction s'effectue avec un bon rendement mais un excès énantiomérique modeste de 50% (entrée 10). Ce résultat est étonnant puisqu'avec les cyclohexénone et cyclopenténone, une telle différence de réactivité n'avait pas été observée.

C. Réactivité comparée entre $\text{PhB}(\text{OH})_2$ et PhBF_3K

Une étude comparative de la réactivité de l'acide phénylboronique et du phényltrifluoroborate de potassium a été menée en déterminant le profil réactionnel de l'addition de ces organométalliques sur l'octénoate d'éthyle. La réaction a été conduite avec deux équivalents d'organométallique, un complexe cationique du rhodium associé au ligand Binap, dans un mélange de toluène et d'eau à 110°C (Figure 3).

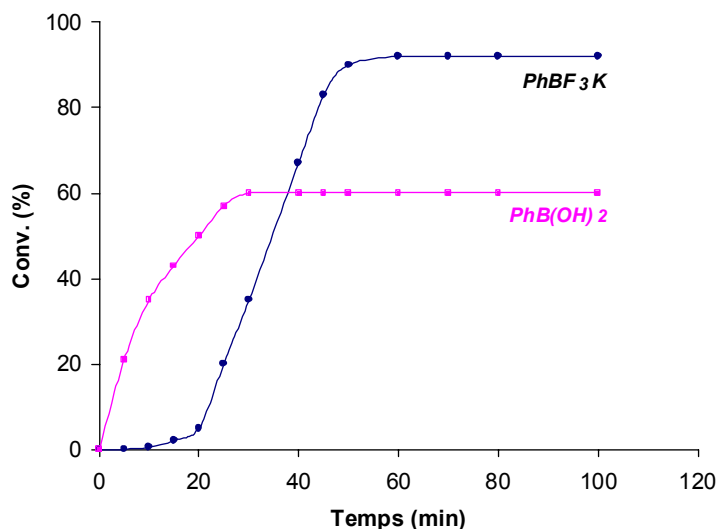
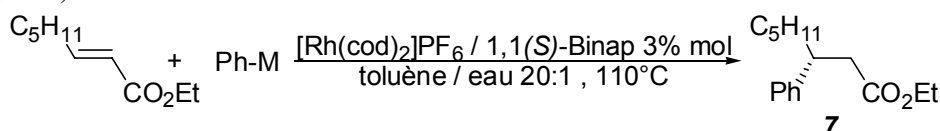


Figure 3 : Réactivité comparée entre $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (•) et PhBF_3K (•)

Dans ces conditions, la réaction est pratiquement totale avec le phényltrifluoroborate de potassium alors qu'avec l'acide phénylboronique, la conversion n'est que de 60%. Une période d'induction est observée avec le complexe ate du bore alors qu'avec le dérivé du bore trivalent, l'addition conjuguée débute instantanément. Cette différence de réactivité entre ces deux dérivés du bore peut être expliquée en considérant l'étape de transmétallation de ces deux organométalliques.

La force motrice de la réaction de transmétallation dépend de la différence d'électronégativité²⁰⁵ entre le dérivé du bore et le rhodium, et sera facilitée lorsque le dérivé du bore sera plus électropositif que le complexe du rhodium.

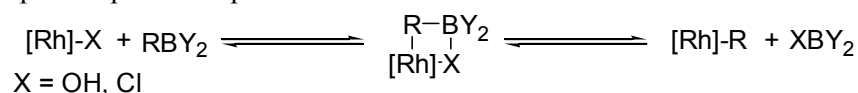


Schéma 121

Comme, le groupement boronique est moins riche électroniquement que le groupement trifluoroborate, alors l'étape de transmétallation (Schéma 122) devrait être plus rapide. Dans ce cas, l'espèce aryle-rhodium doit sans doute s'accumuler et être protonnée (en supposant que l'insertion est l'étape déterminant la vitesse), ce qui engendre une consommation totale de l'organométallique avant que la totalité du substrat n'ait réagi. Par contre avec le phényltrifluoroborate de potassium, le complexe arylrhodium doit moins s'accumuler et est engagé dès sa formation dans l'étape d'insertion sans pouvoir être protonné en quantité importante. L'étape d'insertion mène ensuite à un complexe oxa- π -allylrhodium libérant, par protonation, le composé d'addition conjuguée.

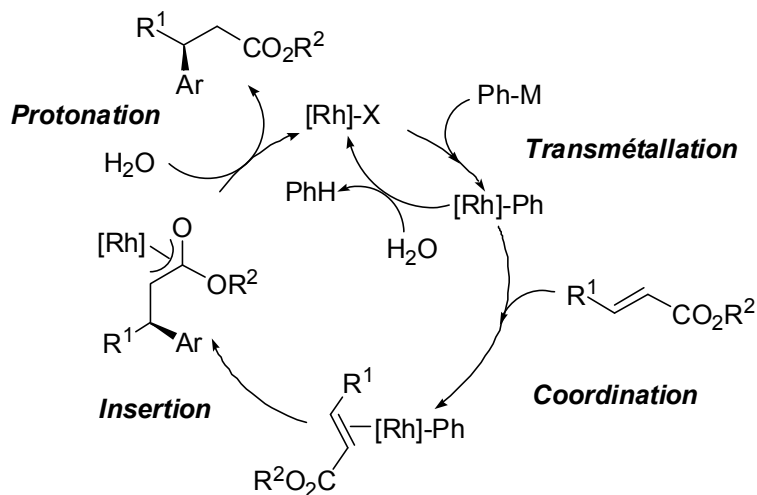


Schéma 122

Ainsi, sur les esters α,β -insaturés, les organotrifluoroborates de potassium sont, dans ces conditions, plus adaptés que les acides boroniques.

²⁰⁵ Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts; Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, 2000, 16-17.

D. Conclusion

L'addition conjuguée énantiosélective d'organotrifluoroborates de potassium sur les esters α,β -insaturés s'effectue avec de bons rendements et des excès énantiomériques atteignant 96%²⁰⁶. Les organotrifluoroborates de potassium sont des partenaires de choix dans cette réaction et ont montré une réactivité accrue par rapport aux acides boroniques. La réaction est générale quant à la diversité des substrats et des organotrifluoroborates de potassium employés, mis à part avec les lactones. Par rapport aux exemples décrits dans la littérature sur les esters α,β -insaturés en présence d'acides ou d'esters boroniques^{117,118}, l'addition des organotrifluoroborates de potassium est performante dans la mesure où une quantité d'organométallique plus faible peut être utilisée.

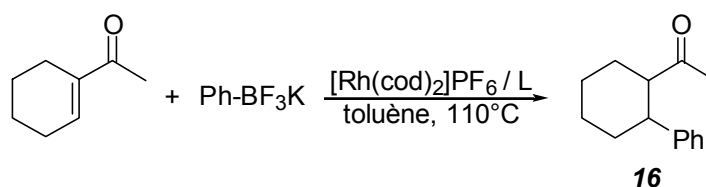
²⁰⁶ Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4247-4250.

II. Systèmes trisubstitués

Nous nous sommes également intéressés à des systèmes trisubstitués sur lesquels, à ce jour, très peu d'exemples d'additions de Michael asymétriques catalysées par le rhodium ont été décrits^{126,207}. Pour développer des réactions d'additions conjuguées sur des systèmes stériquement contraints, nous avons choisi un substrat test : l'acétylecyclohexène. Une étude de différents paramètres, tels que le complexe précurseur, le ligand et le solvant, a été réalisée.

Parmi les complexes de métaux de transition évalués²⁰⁸, le seul complexe qui ait généré un début de conversion en présence de phényltrifluoroborate de potassium est un précurseur cationique du rhodium : $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$. Différentes phosphines, monodentes ou bidentes, ont aussi été testées en présence de ce complexe dans du toluène à 110°C (Tableau 7).

Tableau 7 : Etude de ligands



Entrée	Ligand	Nb. éq.	Conv. (%) ^(a)	Rdt (%)
1	-	-	11	nd ^(b)
2	dppe	2,1	23	nd
3	dppp	2,1	2	nd
4	dppb	2,1	0	nd
5	Binap	1,1	5	nd
6	P(Cy ₂)Ph	2,1	6	nd
7	P(<i>t</i> Bu) ₃	2,1	12	nd
8	P(<i>i</i> Pr) ₃	2,1	24	22

(a) Conversions en produit d'addition-1,4, déterminées par CPG.

(b) nd : non déterminé.

Dans les essais préliminaires réalisés, il apparaît que la réaction sans ligand conduit à une conversion de 11% (entrée 1) alors que l'ajout de ligand inhibe généralement la réaction (entrées 3 à 6). L'utilisation de tri-*tert*-butylphosphane (entrée 7), qui s'était révélé très efficace lors des réactions d'additions sur les aldéhydes^{26a,196,195}, n'apporte pas d'amélioration. Finalement, les meilleurs résultats, bien que modestes (22%), ont été atteints avec le triisopropylphosphane (entrée 8) et le dppe (entrée 2).

²⁰⁷ Additions conjuguées d'acides boroniques catalysées par le rhodium sur des pyrrolidines trisubstituées : Belyk, K. M.; Beguin, C. D.; Palucki, M.; Grinberg, N.; DaSilva, J.; Askin, D.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3265-3268.

²⁰⁸ $[\text{Rh}(=\text{O})_2\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}]$, $[\text{NiCl}_2\text{dppe}]$, $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$, $[\text{NiCp}_2]$, $[\text{Co}(\text{acac})_2]$, $[\text{Co}(\text{acac})_3]$, $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$.

L'analyse du produit d'addition conjuguée a permis de réaliser des études RMN (1D et 2D) qui ont montré que le produit obtenu est de configuration *cis*. Ce résultat peut s'expliquer par une protonation équatoriale de l'énolate de rhodium (Schéma 123).

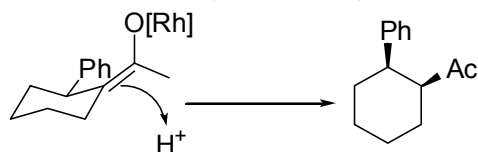


Schéma 123

D'autres tentatives ont été effectuées afin d'améliorer ce résultat, malheureusement nous n'avons pas pu développer une réaction d'addition conjuguée efficace sur les substrats α,β -insaturés trisubstitués.

Nous nous sommes alors intéressés à l'addition conjuguée d'organotrifluoroborates sur les α -aminoacrylates.

Partie 3 : Les α -aminoacrylates : des précurseurs d'acides α -aminés et des partenaires de choix dans les additions conjuguées

Les organotrifluoroborates de potassium sont très performants dans les additions conjuguées énantiosélectives catalysées par le rhodium sur de nombreux substrats tels que les énones¹⁹⁷, les amides α,β -insaturés¹⁹⁹ et plus particulièrement les esters α,β -insaturés²⁰⁶. Dans ces réactions d'additions-1,4 catalysées par le rhodium, la chiralité est toujours introduite sur le carbone en position β par rapport au groupement électroattracteur. En revanche, l'emploi d'un substrat α -alkylé devrait conduire après insertion et protonation énantiosélectives, à un contrôle du centre asymétrique en α (Schéma 124).

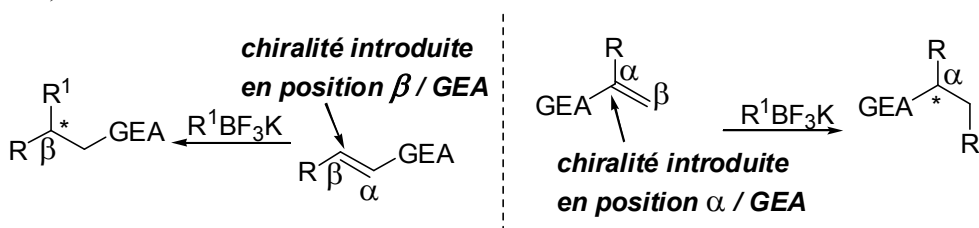


Schéma 124

Nous nous sommes alors intéressés aux α -aminoacrylates comme précurseurs directs d'acides α -aminés par une addition de Michael d'organométalliques. Ces composés, constituants des peptides et des protéines, ont de nombreuses applications synthétiques²⁰⁹ et notamment en chimie combinatoire²¹⁰. L'intérêt porté aux acides α -aminés n'est pas récent et les méthodes de synthèse permettant d'accéder à ces produits sont très nombreuses²¹¹. Parmi, les plus connues, il est possible de citer la réaction de Strecker, l'amination des α -halogénoacides, les condensations de Petasis, d'Ugi et l'alkylation de dérivés de la glycine. Les dérivés de la phénylalanine peuvent être obtenus à partir de α -aminoacrylates. Une voie de synthèse asymétrique efficace²¹¹ fait intervenir une séquence de couplage de Heck^{8,212} suivi d'une hydrogénation asymétrique²¹³ (Schéma 125).

²⁰⁹ (a) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. *Appl. Catal. A* **2001**, 221, 119-143. (b) Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 101-151.

²¹⁰ (a) *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries*, (Ed. Jung, G.), VCH: Tokyo, **1996**. (b) *Advances in Amino Acids Mimetics and Peptidomimetics*, (Ed. Abell, A.), Jai Press: London, **1997**. (c) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Synthesis* **1999**, 704-717.

²¹¹ Revues sur la synthèse des acides α -aminés : (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, **1989**. (b) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539-1650. (c) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2708-2748. (d) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517-3599. (e) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3013-3028. (f) Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5823-5846.

²¹² Carlström, A. S.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1289-1293.

²¹³ (a) Kagan, H. B. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1989**, Vol. 5, Chap 1. (b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Mayari, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH Ed., New York, **2000**, 1-110.

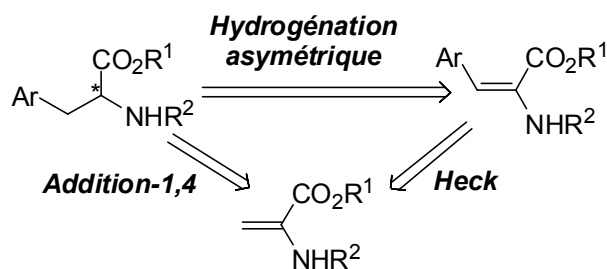


Schéma 125

La synthèse de ces composés, par formation de liaisons carbone-carbone via une addition de Michael énantioselective, offrirait une méthode de synthèse plus directe des dérivés de la phénylalanine.

I. Additions-1,4 sur des α -aminoacrylates : Rappels bibliographiques

Les premiers exemples de préparation d'esters α -aminés par addition conjuguée sur des α -aminoacrylates ont été décrits par addition-1,4 diastéréosélective d'organomagnésiens²¹⁴ mais les diastéréosélectivités sont généralement modérées. Cardillo^{214d} a montré que l'addition d'organomagnésiens sur des substrats porteurs d'un auxiliaire chiral tel que l'ester mandélique, conduit, en présence d'acides de Lewis, aux produits d'addition-1,4 avec de bons rendements et des diastéréosélectivités moyennes de 40% (Schéma 126).

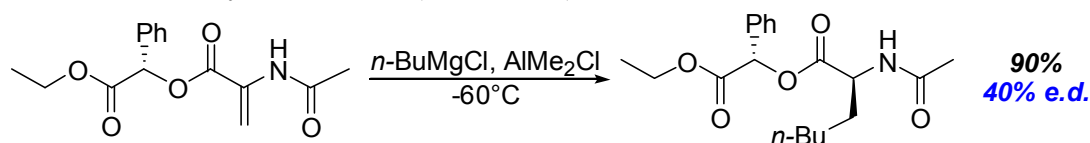


Schéma 126

Par voie radicalaire²¹⁵, différents aminoesters énantiomériques enrichis ont pu être obtenus par addition d'iodure d'éthyle, en présence d'hydruure de tributylétain et d'un sel de magnésium associé à un ligand chiral^{215e}. Les produits d'additions conjuguées se forment avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 85% (Schéma 127).

²¹⁴ (a) Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4387-4390. (b) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2325-2328. (c) Lander, P. A.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8126-8132. (d) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6231-6242.

²¹⁵ (a) Goodall, K.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6739-6758. (b) Goodall, K.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 491-494. (c) Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2815-2818. (d) San Martin, R.; Tavassoli, B.; Walsh, K. E.; Walter, D. S.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4051-4054. (e) Sibi, M. P.; Asano, Y.; Sausker, J. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1293-1296. (f) Jones, R. C. F.; Berthelot, D. J. C.; Iley, J. N. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6539-6555. (g) He, L.; Srikanth, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8140-8147. Revue : (h) Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10377-10441.

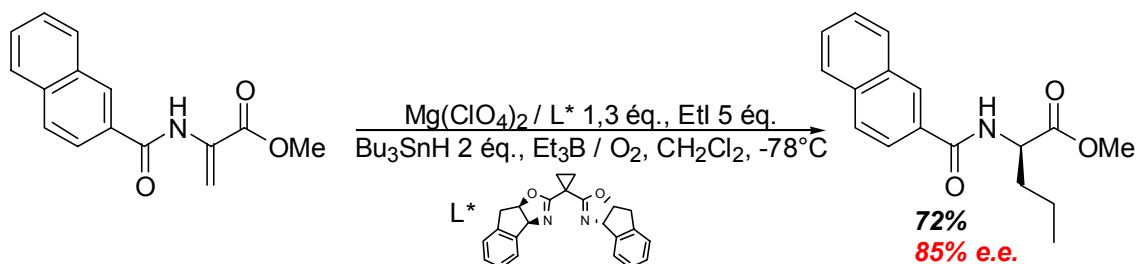


Schéma 127

Dans cette réaction, la chiralité est introduite par un transfert énantiosélectif d'atome d'hydrogène (Schéma 128). En effet, l'hydrogène est préférentiellement transféré sur la face du substrat non masquée par le ligand chiral complexé au magnésium.

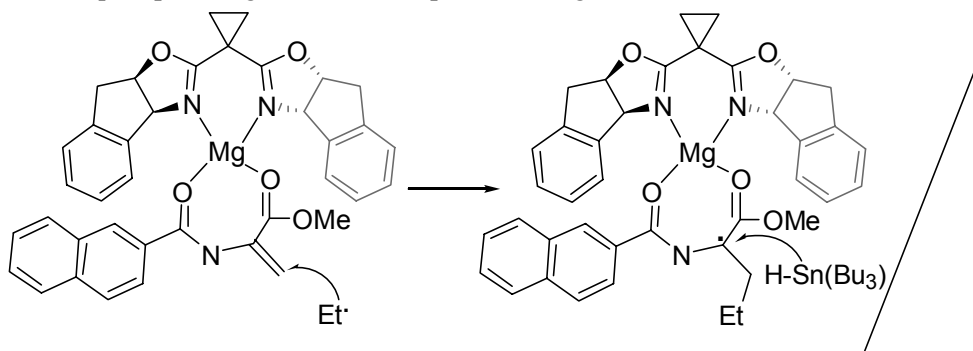


Schéma 128

Les énantiosélectivités sont généralement acceptables mais la réaction est limitée aux dérivés N-naphtoyles sur lesquels seule l'introduction de groupements alkyles a été réalisée.

Le développement de réactions catalysées par le rhodium a permis l'introduction efficace de groupements aryles. Par exemple, les arylstannanes²¹⁶ ou le triphénylbismuth²¹⁶ s'additionnent sur un dérivé N-phthalimide, en présence de 5% mol de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, à l'air et dans l'eau et conduisent aux produits d'addition-1,4 racémiques avec des rendements compris entre 32 et 82% (Schéma 129).

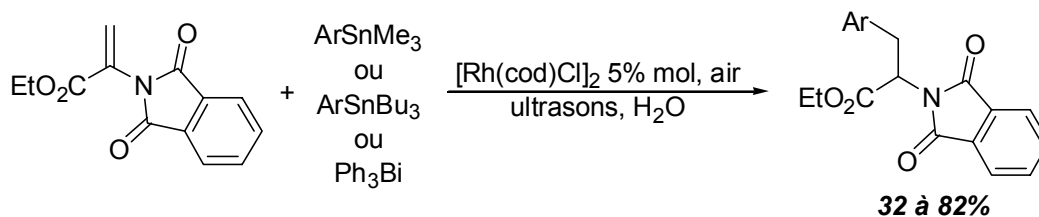


Schéma 129

Le dichlorodiphénylsilane²¹⁷ a aussi été employé, avec succès, sur le même substrat en présence d'un précurseur cationique du rhodium et de fluorure de sodium dans l'eau. Le produit d'addition conjuguée se forme alors avec un rendement de 94% (Schéma 130).

²¹⁶ Huang, T. S.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2037-2039.

²¹⁷ Huang, T. S.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2001**, 2348-2349.

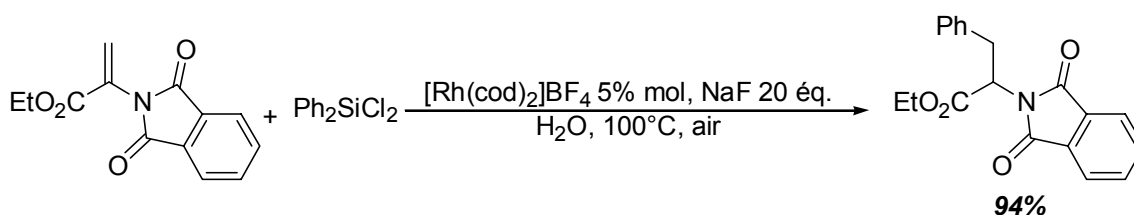


Schéma 130

Le premier exemple d'addition-1,4 asymétrique catalysé par le rhodium a été décrit par Reetz¹⁰⁵ en 2001. L'addition de l'acide phénylboronique sur l'acétamidoacrylate de méthyle en présence d'un complexe du rhodium et d'un ligand de type Binol-diphosphinite, dans un mélange de dioxane et d'eau, à 100°C, conduit quantitativement au produit avec un excès énantiomérique de 77% par l'addition de trois équivalents de fluorure de sodium (Schéma 131).

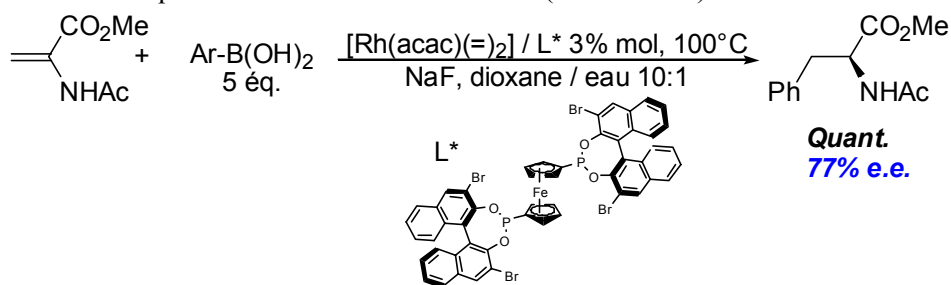


Schéma 131

Au cours de notre étude sur le développement d'additions conjuguées énantiosélectives catalysées par le rhodium sur des α -aminoacrylates, Frost²¹⁸ a décrit en 2003 l'emploi d'un ligand diphosphite, dans des conditions expérimentales analogues à celle de Reetz (Schéma 132). Seul le dérivé N-phthalimide a permis d'obtenir des énantiosélectivités atteignant 72% lors de l'emploi de l'acide naphthylboronique.

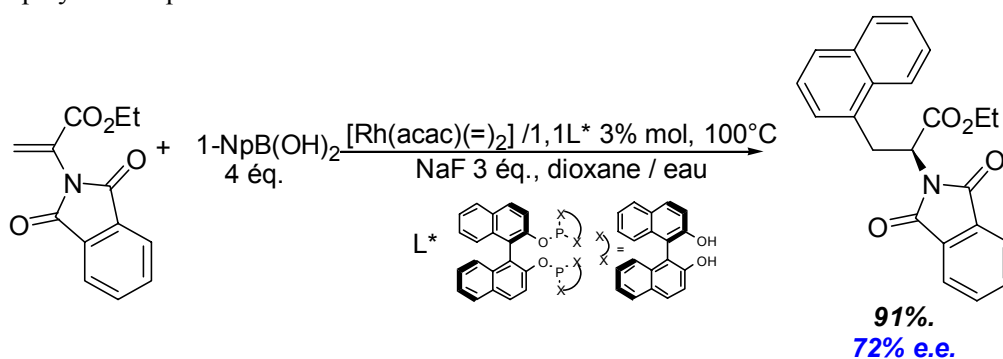


Schéma 132

Il subsiste deux principales limitations aux exemples décrits, puisque ces réactions sont encore peu générales en terme de diversité des substrats et les énantiosélectivités obtenues sont jusqu'à présent assez modestes.

Nous nous sommes alors attachés à développer une méthode de synthèse générale, efficace et énantiosélective, d' α -aminoesters par addition d'organotrifluoroborates de potassium catalysée par le rhodium.

²¹⁸ Christopher, C. J.; Wadsworth, K. J.; Frost, C. G. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 206-211.

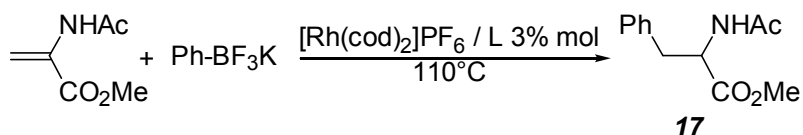
II. Développement d'une version non asymétrique

L'élaboration d'une réaction non asymétrique a été évaluée afin de permettre l'accès à une grande diversité d' α -aminoesters. Différents paramètres expérimentaux ont été testés tels que l'influence du solvant, de la phosphine, et la quantité de complexe du rhodium.

A. Conditions expérimentales

Le précurseur du rhodium : $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$ (3% mol) a été sélectionné étant donné les bonnes activités catalytiques observées avec les énones¹⁹⁷ et les esters α,β -insaturés²⁰⁶. La nature du solvant et de la phosphine ont été étudiés en présence de deux équivalents de phényltrifluoroborate de potassium à 110°C sur l'acétamidoacrylate de méthyle commercial (Tableau 8).

Tableau 8 : Etude des conditions réactionnelles



Entrée	Solvant	Ligand	t (h)	Conv. ^(a) (rdt) %
1	Eau	-	18	100 (40)
2	Toluène / eau 20:1	-	18	50
3	Dioxane / eau 20:1	-	18	50
4	Toluène / eau 20:1	PPh ₃	1	23
5	Toluène / eau 20:1	PCy ₃	1	40
6	Toluène / eau 20:1	dppp	1	100 (94)
7	Toluène / eau 20:1	dppf	1	80
8	Toluène / eau 20:1	dppb	1	80

(a) Conversions en produit d'addition conjuguée déterminées par CPG.

En l'absence de ligand (entrées 1 à 3), la réaction est totale dans l'eau (entrée 1) mais le produit d'addition conjuguée est isolé avec un rendement modeste de 40%. La dégradation du substrat, par polymérisation, explique sans doute ce résultat. Lorsqu'un cosolvant comme le toluène ou le dioxane (entrées 2 et 3) est présent dans le milieu réactionnel, la conversion est incomplète en l'absence de tout ligand. Finalement, l'ajout d'un ligand phosphoré (entrées 4 à 8) permet d'atteindre de bien meilleures conversions. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec les phosphanes bidentes (entrées 6 à 8) comparativement aux dérivés monodentes (entrées 4 et 5). Le diphenylphosphinopropane (dppp, entrée 6) est le plus adapté puisque le produit d'addition-1,4 est obtenu avec une conversion totale et un rendement de 94%. Enfin, nous avons vérifié qu'aucune activité n'était observée en l'absence de rhodium, ce qui confirme que cette réaction s'effectue selon un processus catalysé.

Un abaissement du taux catalytique a été mené afin d'employer moins de complexe du rhodium étant donné son coût non négligeable. Le pourcentage de rhodium utilisé a pu être abaissé à 1% molaire moyennant un temps de réaction un peu plus long de 2,5 heures (Schéma 133).

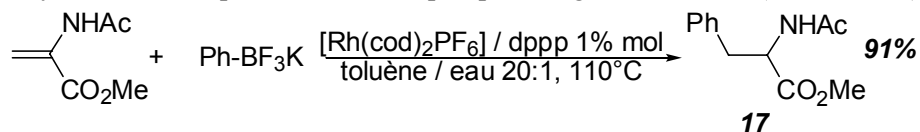


Schéma 133

Dans la suite de notre étude, nous avons cependant préféré conserver un taux catalytique égal à trois pour cent par mole de substrat afin d'obtenir de meilleures conversions sur l'ensemble des substrats testés.

B. Extensions

1. Préparation des α -aminoacrylates

Différents α -aminoacrylates ont été préparés en trois étapes, selon une méthode simple à mettre en œuvre, à partir de la sérine : estérification de la fonction acide²¹⁹, protection de la fonction amine²²⁰ suivie d'une réaction d'élimination²²¹ réalisée après activation de l'alcool sous forme de mésylate (Schéma 134). Toute une variété de substrats a été obtenue avec des rendements variant de 40 à 75%²²².

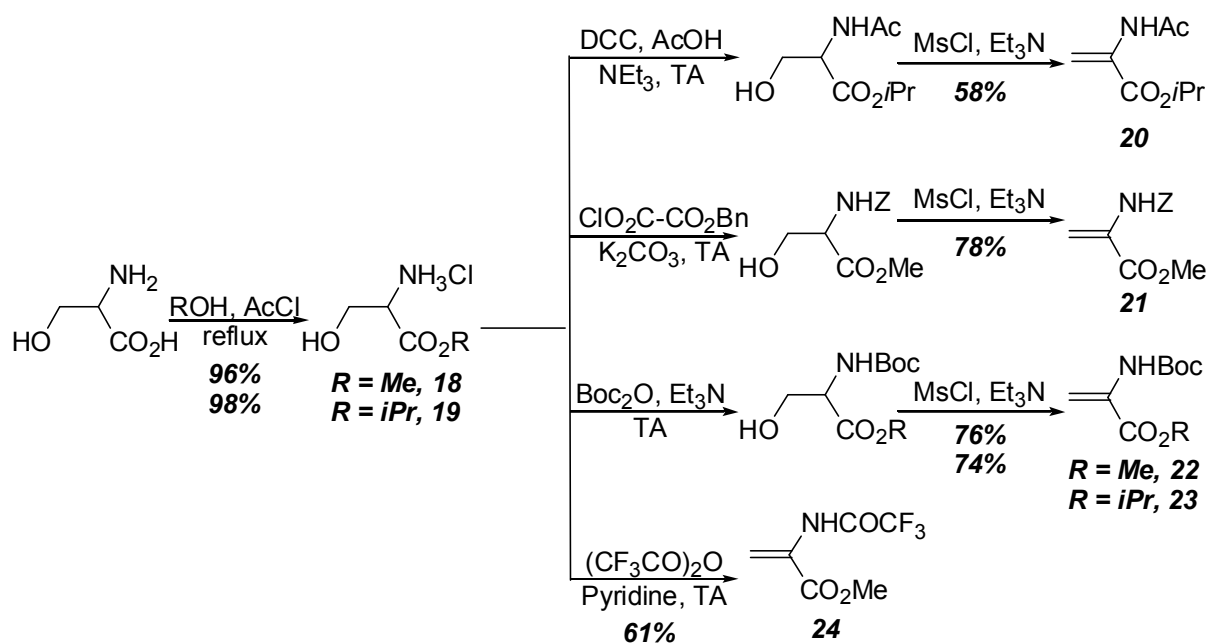


Schéma 134

²¹⁹ Dondoni, A.; Perrone, D. *Org. Synth.* **1999**, 77, 64-73.

²²⁰ (a) McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31-33. (b) Fruton, J. J. *Biol. Chem.* **1942**, 146, 463-470. (c) Maruyama, K.; Hashimoto, M.; Tamiaki, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6143-6150. (d) Nakagawa, M.; Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Tavet, F.; Aikaw, M.; Hino, T. *Heterocycles* **1993**, 35, 1157-1170.

²²¹ Carlström, A. S.; Fredj, T. *Synthesis* **1989**, 414-418.

²²² Artola, P. A. *Stage de licence ENS Ulm*, **2003**.

Le dérivé comportant un groupement ester *tert*-butylique a été synthétisé avec un rendement de 40% selon un protocole analogue²²³, mais en réalisant la protection de la fonction amine suivie de la réaction d'estérification, via l'utilisation de la *O-tert*-butyl-*N,N'*-diisopropylurée²²⁴ (Schéma 135). Ce produit est obtenu par réaction entre le diisopropylcarbodiimide et le *tert*-butanol en présence d'une quantité catalytique de CuCl.

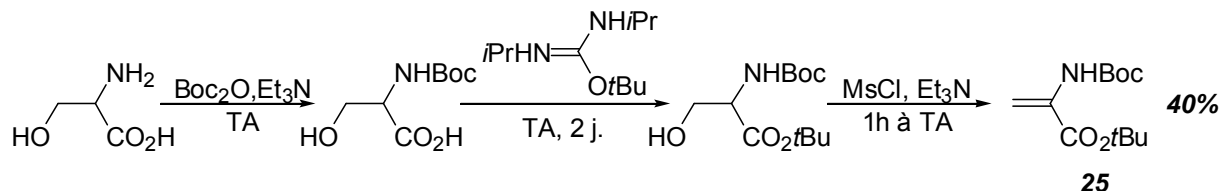


Schéma 135

Des α -aminoacrylates protégés par le groupement phthalimide ont été préparés selon une méthode plus directe, par réaction entre le propanoate d'éthyle ou de méthyle et le phthalimide, catalysée par la triphénylphosphine, à 105°C dans du toluène²²⁵. Les dérivés éthyliques et méthyliques ont été obtenus avec des rendements de 85 et 83% respectivement (Schéma 136).

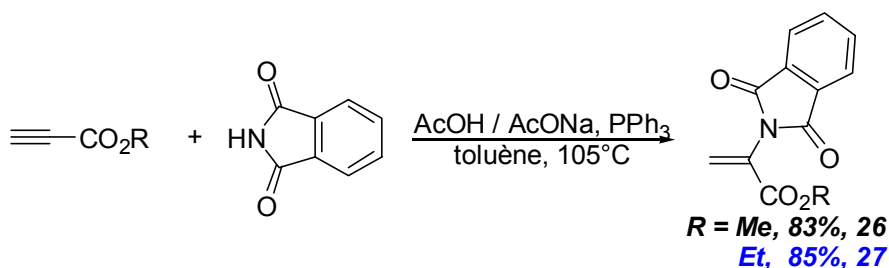
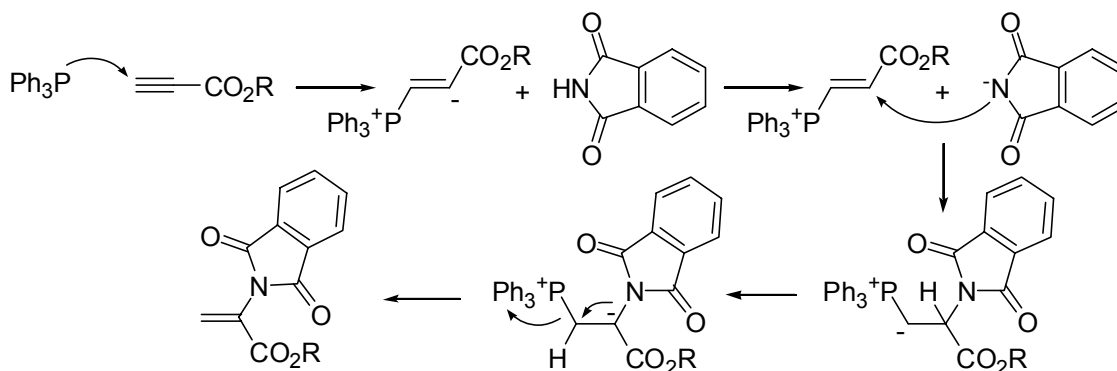


Schéma 136

Le mécanisme proposé²²⁵ comprend une double addition de triphénylphosphine puis de phthalimide et mène à l' α -aminoacrylate après échange de protons suivie de l'élimination de la triphénylphosphine (Figure 4).

Figure 4 : Mécanisme proposé pour la formation α -aminoacrylates protégés par un groupement phthalimide

²²³ Martinez, R. *DEA Chimie Organique Paris VI*, 2003.

²²⁴ Mathias, L. J. *Synthesis* 1979, 561-576.

²²⁵ Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7595-7596.

2. Applications

La réactivité des substrats portant différents groupements protecteurs sur l'azote a été comparée (Tableau 9) par addition de deux équivalents de phényltrifluoroborate de potassium, en présence d'un complexe cationique du rhodium et du ligand dppp, dans un mélange de toluène et d'eau à 110°C.

Tableau 9 : Evaluation des groupements N-protecteurs

$\begin{array}{c} \text{NR}^1\text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array} + \text{Ph-BF}_3\text{K} \xrightarrow[\text{toluène / eau 20:1, 110}^\circ\text{C, 1h}]{[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6] / \text{dppp 3\% mol}} \begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{NR}^1\text{R}^2 \\ \quad / \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$		
Entrée	Produit	Rdt (%)
1	$\begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{NHAc} \\ \quad / \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$ 17	94
2	$\begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{NPhta} \\ \quad / \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$ 28	94
3	$\begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{NHCOCF}_3 \\ \quad / \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$ 29	96
4	$\begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{NHBoc} \\ \quad / \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$ 30	70
5	$\begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{NHZ} \\ \quad / \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$ 31	88

Tous les produits d'addition conjuguée ont été obtenus avec des rendements variant de 70% à 96%, quelque soit le groupement protecteur de l'azote. Le dérivé comportant un groupement *tert*-butoxycarbonyl conduit à un rendement légèrement inférieur. Cette réaction est donc générale quant à la diversité des groupements fonctionnels sur l'azote et permet d'accéder à une plus grande variété de dérivés par rapport aux méthodes décrites dans la littérature^{105, 216-218}.

L'effet de la fonction ester a ensuite été évalué dans les conditions réactionnelles optimisées (Tableau 10).

Tableau 10 : Influence de l'encombrement stérique de la fonction ester

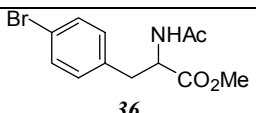
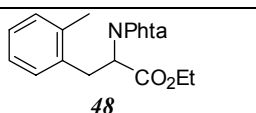
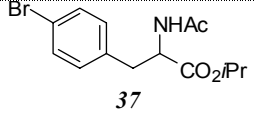
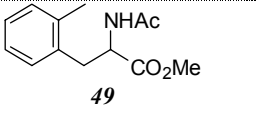
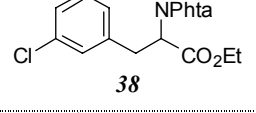
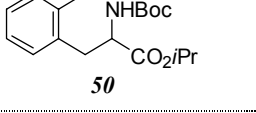
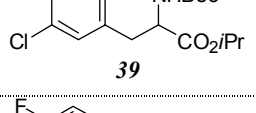
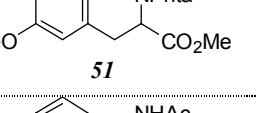
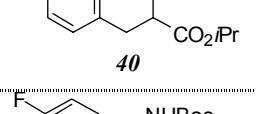
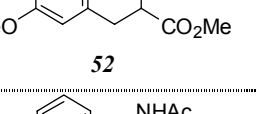
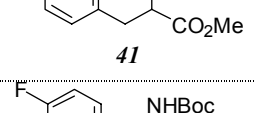
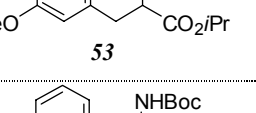
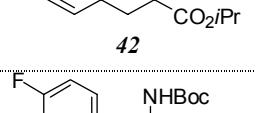
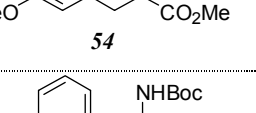
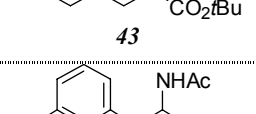
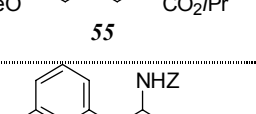
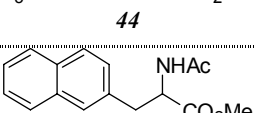
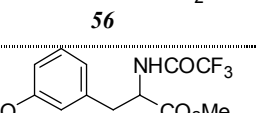
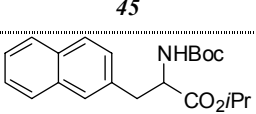
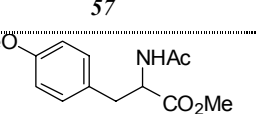
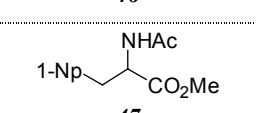
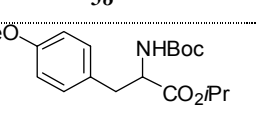
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CO}_2\text{R}^3 + \text{Ph}-\text{BF}_3\text{K} \xrightarrow[2 \text{ éq.}]{\text{[Rh(cod)}_2\text{PF}_6] / \text{dppp } 3\% \text{ mol}} \text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CO}_2\text{R}^3$ toluène / eau 20:1, 110°C, 1h		
Entrée	Produit	Rdt (%)
1	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NPhth})\text{CO}_2\text{Et}$ 32	92
2	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHAc})\text{CO}_2\text{iPr}$ 33	94
3	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{iPr}$ 34	93
4	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{tBu}$ 35	71

La modification de la fonction ester méthylique en dérivé éthylique (entrée 1) ou isopropylique (entrées 2 et 3) n'affecte pas les résultats puisque les adduits sont obtenus avec de très bons rendements (92 à 94%). En revanche avec l'ester *tert*-butylique, le rendement diminue à 71%. Ainsi, différents groupements esters sont adaptés et permettent d'accéder efficacement à des produits d'addition-1,4 variés.

La généralité de la réaction quant à la variété des aryltrifluoroborates de potassium a ensuite été étudiée sur ces α -aminoacrylates afin de mesurer les différences de réactivités selon la substitution du groupement aryle (Tableau 11).

Tableau 11 : Additions des aryltrifluoroborates de potassium sur les α -aminoacrylates

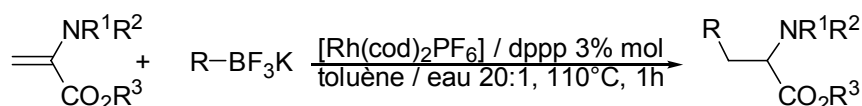
$$\text{CH}_2=\text{C}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CO}_2\text{Me} + \text{Ar}-\text{BF}_3\text{K} \xrightarrow[\text{toluène / eau 20:1, 110}^\circ\text{C, 1h}]{[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6] / \text{dppp 3\% mol}} \text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NR}^1\text{R}^2)\text{CO}_2\text{Me}$$

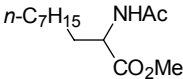
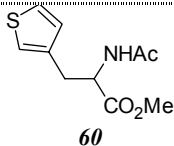
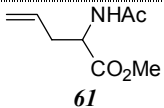
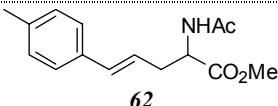
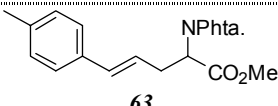
Entrée	Produit	Rdt (%)	Entrée	Produit	Rdt (%)
1	 36	35	13	 48	98
2	 37	56	14	 49	85
3	 38	75	15	 50	88
4	 39	35	16	 51	90
5	 40	68	17	 52	78
6	 41	68	18	 53	59
7	 42	38	19	 54	79
8	 43	53	20	 55	92
9	 44	28	21	 56	94
10	 45	82	22	 57	92
11	 46	79	23	 58	63
12	 47	74	24	 59	84

D'une manière générale, les meilleurs rendements ont été obtenus en utilisant des aryltrifluoroborates de potassium porteurs de groupements électrodonneurs (entrées 15 à 24). Avec les substituants électroattracteurs, les rendements sont généralement plus faibles (entrées 1 à 9). Cette différence de réactivité peut s'expliquer comme sur les esters α,β -insaturés (Chapitre 2, Partie 2, I.B) par la réduction plus rapide des organométalliques électroniquement déficients par rapport aux dérivés électrodonneurs. Dans ces conditions, l'obtention de bons rendements avec les organométalliques porteurs de groupements électroattracteurs, ne pourrait être atteint qu'en augmentant la quantité utilisée.

Si les facteurs électroniques semblent importants pour la réactivité, l'augmentation de l'encombrement stérique sur la fonction ester est, par contre, moins déterminante. En effet, les dérivés esters isopropyliques ou éthyliques conduisent à des rendements comparables à leurs homologues méthyliques. A nouveau, les variations du groupement protecteur sur l'azote n'induisent pas de modifications significatives au niveau des réactivités.

Des dérivés de type alkyl-, alcényl- et hétéroaryltrifluoroborate de potassium ont aussi été testés (Tableau 12).

Tableau 12 : Alkyl-, Alcényl- et hétéroarylBF₃K

Entrée	Produit	Rdt (%)
1		-
2	 60	13
3	 61	55 ^(a)
4	 62	63
5	 63	63 ^(b)

(a) Avec 32% d'isomère 3,4. (b) Avec 30% d'isomère 3,4.

Avec un alkyltrifluoroborate de potassium (entrée 1), aucune conversion n'est observée. Soit ce composé ne réalise pas la réaction de transmétallation, soit cette étape s'opère et conduit à un alkylrhodium sur lequel une β -élimination conduit à un complexe du rhodium inactif. Avec, le dérivé hétérocyclique (entrée 2), la réaction d'addition conjuguée s'effectue avec un rendement médiocre de 13%. Par contre, avec les alcényltrifluoroborates de potassium (entrées 3 à 5), la conversion est totale et les rendements obtenus sont de 55 et 63%. Ces produits d'addition conjuguée sont d'autant plus intéressants qu'ils sont facilement fonctionnalisables. Cependant, une quantité non négligeable de produits résultant de l'isomérisation de la double liaison en position 3,4 par rapport au groupement phényle est obtenue.

3. Réactivité comparée $\text{RB(OH)}_2/\text{RBF}_3\text{K}$

Dans les conditions réactionnelles développées sur l'acétamidoacrylate de méthyle, la cinétique d'addition des organotrifluoroborates de potassium et des acides boroniques a été comparée (Figure 5).

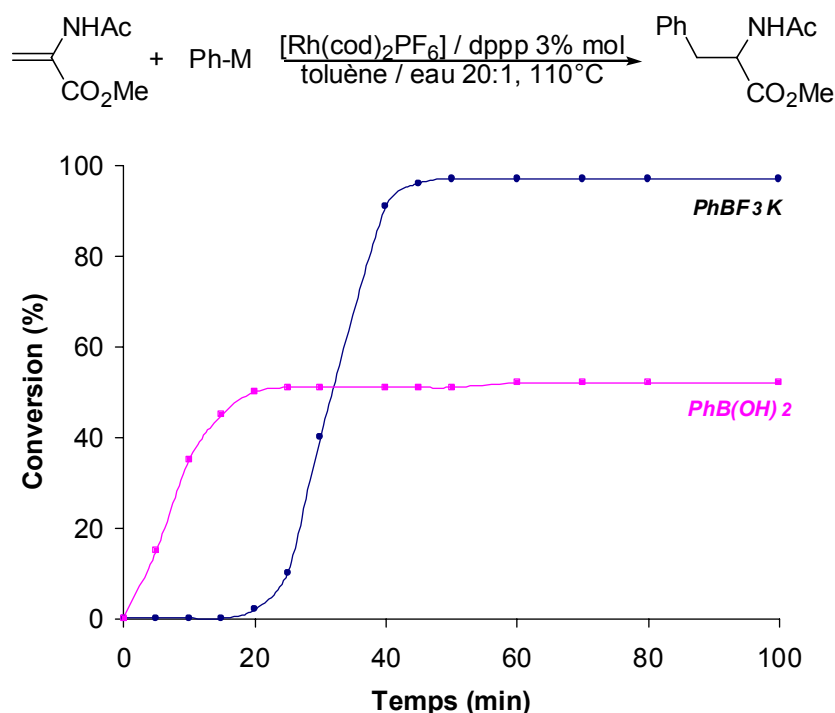


Figure 5 : Réactivité comparée entre PhBF_3K et PhB(OH)_2

Avec le phényltrifluoroborate de potassium, la réaction est complète en une heure alors qu'avec l'acide phénylboronique, 50% de conversion sont obtenus. Avec le complexe ate du bore, un temps d'induction de 20 minutes est observé avant que la réaction ne démarre. Cette différence de réactivité peut s'expliquer, comme avec les esters α,β -insaturés, par une différence de vitesse de transmétallation entre les deux organométalliques (Chapitre 2, Partie 2, I.C). En conséquence, l'acide boronique doit être plus facilement réduit et donc employé en plus grande quantité pour obtenir un rendement convenable.

C. Conclusion

Nous avons développé une méthode de synthèse efficace d' α -aminoesters²²⁶. Cette réaction d'addition-1,4 catalysée par le rhodium est plus générale que les méthodes précédemment décrites^{105,216-218} et permet d'accéder à des composés variés. Les aryl- et alcényltrifluoroborates de potassium se sont montrés réactifs et conduisent aux produits d'addition-1,4 avec d'excellents rendements.

III. Réaction tandem d'addition-1,4 / protonation énantiosélective

Le mécanisme proposé pour la réaction d'addition conjuguée avec les α -aminoacrylates est analogue à celui présenté sur les substrats α,β -insaturés. Une transméallation entre l'aryltrifluoroborate de potassium et le complexe du rhodium suivie d'une insertion de la double liaison de l' α -aminoacrylate dans la liaison arylrhodium conduit à un complexe énoate de rhodium⁹⁷ (Figure 6), libérant par protonation le produit d'addition-1,4. Nous avons envisagé de développer une protonation diastéréosélective de l'énoate de rhodium afin de d'effectuer une réaction d'addition conjuguée / protonation énantiosélective permettant d'accéder directement aux acides aminés chiraux.

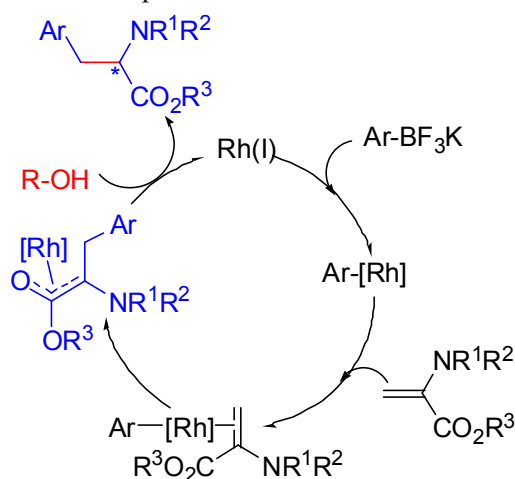


Figure 6 : Mécanisme réactionnel supposé

A ce jour, un seul exemple de protonation énantiosélective directe d'énoate de rhodium a été décrit par Bosnich²²⁷ lors d'un transfert-1,3 d'hydrogène, catalysé par le rhodium, sur un alcool allylique menant à une cétone avec un excès énantiomérique de 18% (Schéma 137).

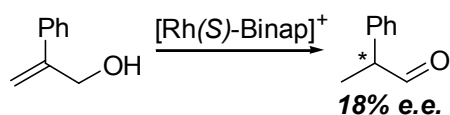


Schéma 137

²²⁶ Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 69-73 et résultats non publiés.

²²⁷ Bergens, S. H.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 958-967.

Le mécanisme proposé fait intervenir, après le transfert-1,3 d'hydrogène, un hydruure de rhodium formé à partir de la forme énol. L'hydruure est ensuite transféré préférentiellement une face de l'énolate de rhodium (Schéma 138).

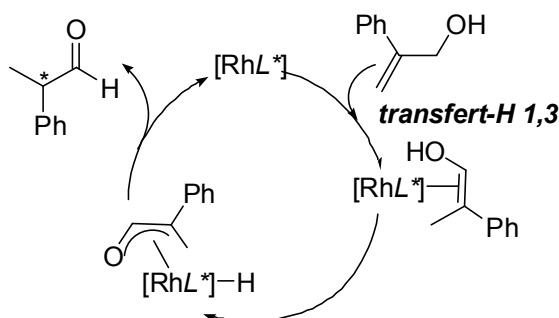


Schéma 138

En revanche, la protonation énantiosélective d'énolates^{228,229} de métaux de transition comme le cuivre, le cobalt et le palladium, a déjà été réalisée de manière efficace. Malgré tout, les exemples de protonations énantiosélectives les plus fréquemment décrits emploient des énolates de lithium ou de magnésium et un agent de protonation chiral²²⁸.

Afin de développer une version asymétrique d'addition-1,4 d'organotrifluoroborates de potassium sur des α -aminoacrylates, nous avons cherché à contrôler l'étape de protonation par l'utilisation de ligands chiraux et d'agents de transfert de protons adaptés.

²²⁸ (a) Duhamel, L.; Plaquevent, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415-7416. Revues sur la protonation d'énolates : (b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Launay, J. C.; Plaquevent, J. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, 421-430. (c) Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2566-2587. (d) Yanagisawa, A.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 411-420. (e) Eames, J.; Weerasooriya, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1-24. (f) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3653-3691.

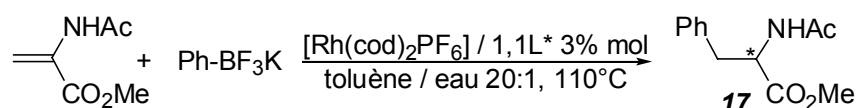
²²⁹ Exemples de piégeage d'oxa- π -allylrhodium sous forme d'énolates de B, Si : Chapitre 1, IIID.

A. L'agent de protonation

1. L'eau

Les premiers essais ont été réalisés avec l'eau comme agent de protonation. L'addition du phényltrifluoroborate de potassium sur l'acétamidoacrylate de méthyle en présence d'un complexe cationique du rhodium(I) et du ligand (*S*)-Binap, dans un mélange de toluène et d'eau à 110°C, conduit au produit d'addition-1,4 avec un rendement quantitatif mais un excès énantiomérique faible de 18% (Tableau 13, entrée 1). La configuration absolue a été déterminée par mesure du pouvoir rotatoire et comparaison avec les données de la littérature²³⁰. Une série de ligands chiraux a alors été testée afin d'améliorer l'énantiosélectivité.

Tableau 13 : Influence du ligand chiral



Entrée	Ligand	Tps (h)	Conv. ^(a) (Rdt) (%)	e.e. (%) ^(b)
1	(<i>S</i>)-Binap	1,5	100 (Quant.)	16 (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)-MeOBiphep	1,25	100 (Quant.)	28 (<i>R</i>)
3	(<i>R</i>)-3,5- <i>t</i> Bu-MeOBiphep	1,25	100 (Quant.)	9 (<i>R</i>)
4	(<i>S</i>)- <i>p</i> -DMA-MeOBiphep	3	60 (54)	11 (<i>R</i>)
5	(<i>R</i>)-2-furyl-MeOBiphep	3	80 (81)	18 (<i>R</i>)
6	(<i>R,S</i>)-Josiphos	3	32 (36)	27 (<i>R</i>)
7	(<i>S,R</i>)-Cy ₂ PF-PPh ₂	6	62 (58)	10 (<i>S</i>)

(a) Conversions en produit d'addition conjuguée, déterminés par CPG.

(b) Déterminées par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Des ligands atropoisomères (entrées 2 à 5) et à chiralité planaire (entrées 6 et 7), généralement efficaces en hydrogénation asymétrique, se sont révélés décevants dans ces conditions. Les énantiomères obtenus sont faibles et l'eau ne semble pas être un agent de protonation adapté. De plus, ces résultats ne sont pas toujours reproductibles.

Nous avons donc évalué d'autres agents de protonation comme les acides ou les phénols.

2. Les acides

Des acides organiques ont été testés en présence du ligand (*R*)-Binap sur l'acétamidoacrylate de méthyle dans du toluène à 110°C. Avec les acides camphorsulfonique et diphénylacétique (1 éq. par rapport au substrat), aucune réaction n'est observée. Ces agents de protonation s'avèrent donc inefficaces et bloquent le cycle catalytique, ce qui avait été déjà observé lors d'additions d'acides boroniques¹⁰⁰ et d'organotrifluoroborates de potassium^{197a} sur les énonés α,β -insaturés. Cette étude n'a pas été poursuivie.

²³⁰ Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125-10138.

3. Les phénols

Les phénols ont ensuite été employés comme agents de protonation. Un essai préliminaire mené avec le phénol²³¹ dans les mêmes conditions qu'avec les acides organiques (Schéma 139) a conduit au produit d'addition-1,4 avec un rendement de 81% et une énantiosélectivité de 15%. Ce résultat encourageant et reproductible, nous a conduit à évaluer d'autres phénols.

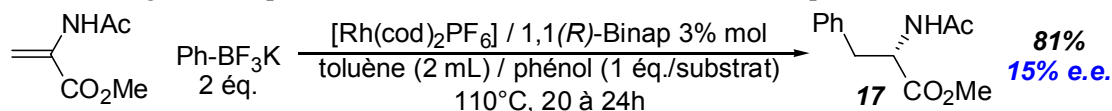


Schéma 139

Nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, aux dérivés dont la basicité est plus faible que le phénol ($\text{pK}_a^{232} < 10$) et substitués par des groupements électroattracteurs, de manière à réaliser plus facilement l'étape de protonation (Tableau 14).

Tableau 14 : Phénols substitués par des groupements électroattracteurs

Entrée	pK_a (H_2O , 25°C)	Phénol	Conv. (Rdt) (%)	e.e. (%) ^(a)
1	6,2 ²³³		51	20 (R)
2	-		3	-
3	7,2 ²³⁴		0	-
4	7,8 ²³⁵		42	14 (S)
5	7,9 ²³⁶		88	8 (R)
6	8,5 ²³⁷		93 (65)	30 (S)
7	-		72 (45)	4 (R)
8	9,3 ²³⁸		95	8 (S)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

²³¹ pK_a (H_2O , 25°C) = 10,0 : Takayanagi, T.; Motomizu, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 2083-2090.

²³² Mesurés dans l'eau à 25°C. Ces pK_a s peuvent également être obtenus par calcul (CBS-QB3) : Liptak, M. D.; Gross, K. C.; Seybold, P. G.; Feldgus, S.; Shields, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6421-6427.

²³³ Hoigne, J.; Bader, H. *Water Res.* **1994**, 28, 45-56.

²³⁴ Mountiers, G.; Guevel, E.; Villien, L.; Terrier, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 7-14.

²³⁵ Castro, E. A.; Arellano, D.; Pavez, P.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6192-6196.

²³⁶ Mock, W. L.; Morsch, L. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2957-2964.

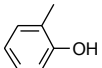
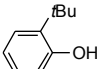
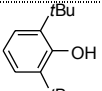
²³⁷ Stefanidis, D.; Cho, S.; Dhe-Paganon, S.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1650-1656.

²³⁸ Lente, G.; Espenson, J. H. *New J. Chem.* **2004**, 28, 847-852.

Dans ces exemples (Tableau 14), les énantiosélectivités sont faibles. Seul, le 2-fluorophénol (entrée 6) permet d'obtenir le composé (*S*) avec un excès énantiomérique modeste de 30%. La série des phénols substitués par un atome de chlore en position 2, 4 et 6 (entrées 1, 5 et 8) fournit des résultats étonnants, puisqu'en diminuant l'acidité, l'excès énantiomérique décroît jusqu'à obtenir l'énantiomère possédant la configuration opposée. Des deux isomères du cyanophénol (entrées 3 et 4), seul le dérivé substitué en para conduit à une conversion non nulle avec un faible excès énantiomérique (14%). D'une manière générale, la substitution en position ortho (entrées 2 et 3) par un groupement électroattracteur, autre qu'un atome d'halogène, conduit à des conversions presque nulles.

Les phénols substitués par des groupements électroattracteurs n'ont donc pas permis d'améliorer significativement l'excès énantiomérique obtenu avec le phénol. D'autres dérivés moins acides et porteurs de groupements alkyles, donneurs par hyper conjugaison, ont été testés (Tableau 15).

Tableau 15 : Phénols substitués par un groupement alkyle

Entrée	pK_a (H_2O , 25°C)	Phénol	Conv. (Rdt) (%)	<i>e.e.</i> (%) ^(a)
1	10,4 ²³¹		100 (63)	37 (<i>S</i>)
2	-		39 (28)	44 (<i>S</i>)
3	12,6 ²³⁹		69 (63)	54 (<i>S</i>)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Un groupement alkyle en position ortho augmente la basicité du phénol ($pK_a > 10$) et permet une élévation significative de l'excès énantiomérique à mesure que l'encombrement stérique en position ortho et ortho' s'accroît. Le meilleur excès énantiomérique est observé en présence de 2,2'-di-*tert*-butylphénol (54%).

D'autres phénols orthosubstitués ont ensuite été testés et en particulier des dérivés comportant des groupements capables de se complexer au métal (Tableau 16).

²³⁹ Bordwell, F. G.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1736-1743.

Tableau 16 : Phénols porteurs de groupements complexants

Entrée	pK_a (H_2O , 25°C)	Phénol	Conv. (Rdt) (%)	e.e. (%) ^(a)
1	9,9 ²⁴⁰		69 (23)	3 (S)
2	10,0 ²⁴⁰		100 (77)	69 (S)
3	10,0 ²⁴¹		100 (91)	83 (S)
4	10,2 ²⁴²		57 (36)	26 (S)
5	-		0	-
6	10,2 ²⁴³		nd (32)	16 (S)
7			100 (85)	47 (S)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Les dérivés évalués (Tableau 16) ont tous des basicités proches de celles du phénol et conduisent, en moyenne, à des résultats significatifs. Avec le 2-phénylphénol (entrée 2), l'énantiomère (S) a été obtenu avec un excès énantiomérique de 69% et un rendement de 77%. Le meilleur résultat a été atteint avec le guaiacol ou 2-méthoxyphénol (entrée 3), le produit d'addition conjuguée a été obtenu avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 83%. Avec l'analogue soufré du guaiacol (entrée 5), aucune réaction n'est observée. Dans ce cas, il est probable que des impuretés soufrées agissent comme poisons du catalyseur²⁴⁴, du fait de leur forte coordination avec le métal. Aussi, avec les phénols porteurs de groupements ester (entrée 4), acétamido (entrée 1) ou acétyle (entrée 6) dont l'atome d'oxygène du substituant est décalé d'un ou deux carbones par rapport au guaiacol, les énantiosélectivités sont faibles (Schéma 140).

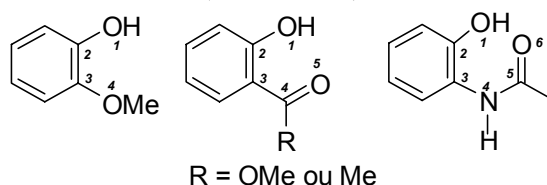
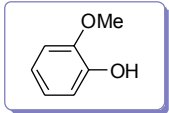
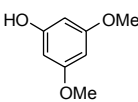
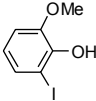
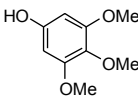
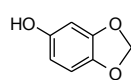
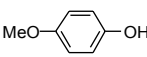
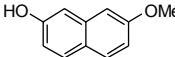
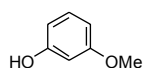
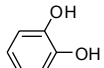


Schéma 140

²⁴⁰ Broderius, S. J.; Kahl, M. D.; Hoglund, M. D. *Environ. Toxicol. Chem.* **1995**, *14*, 1591-1606.²⁴¹ Biggs, E. *Trans. Faraday Soc.* **1956**, *52*, 35-37.²⁴² Agren, A. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 49-55.²⁴³ Vandenbelt, *Anal. Chem.* **1954**, *26*, 726-728.²⁴⁴ Kondo, T.; Mitsudo, T. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.

L'emploi du guaiacol comme agent de protonation a permis l'obtention d'un excès énantiomérique élevé et reproductible. Afin d'améliorer l'excès énantiomérique, nous nous sommes intéressés à d'autres phénols comportant des groupements électrodonneurs (Tableau 17).

Tableau 17 : Autres phénols

Entrée	Phénol	Conv. (Rdt) (%)	e.e. (%)	Entrée	Phénol	Conv. (Rdt) (%)	e.e. (%)
1		100 (91)	83 (S)	6		100 (76)	57 (S)
2		0	-	7		100 (72)	59 (S)
3		nd (91)	63 (S)	8		100 (80)	61 (S)
4 ²⁴⁵		77 (75)	45 (S)	9 ²⁴⁶		100 (73)	62 (S)
5 ²⁴⁷		100 (84)	51 (S)	10 ²⁴⁸		4 (nd)	-

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Les dérivés testés ont des basicités généralement proches du guaiacol et conduisent à des énantiosélectivités également élevées. La présence d'un autre substituant en position ortho tel qu'un atome d'iode (entrée 2) bloque totalement la réaction. Il est possible que ce phénol soit capable de réaliser une addition oxydante avec le rhodium conduisant à un complexe inactif en addition conjuguée. Le remplacement du groupement méthoxy par un groupement *isopropoxy* (entrée 3) mène au produit d'addition conjuguée avec un excès énantiomérique moindre (63%) par rapport au guaiacol (83%). Il semble donc que l'augmentation de l'encombrement stérique en ortho entraîne une diminution de l'excès énantiomérique. Avec les analogues méta ou para du guaiacol (entrées 4 à 8) et le sésamol (entrée 9), les excès énantiomériques sont toujours plus faibles qu'avec le guaiacol.

²⁴⁵ pKa = 10,3, voir référence 235.

²⁴⁶ pKa = 9,9, Pappayee, N.; Mishra, A. K. *Theor. Anal. Chem.* **2000**, 39, 964-973.

²⁴⁷ pKa = 9,7, voir référence 234.

²⁴⁸ pKa = 9,3, Patel, V. M.; Joshi, J. D. *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, 75, 100-101.

Nous avons également comparé la réactivité du guaiacol et du catéchol qui sont deux phénols ayant des structures proches mais des acidités différentes. Dans ces conditions, le catéchol (entrée 10) inhibe la réaction, ce qui avait déjà été montré par Hayashi¹¹⁶. Le Binol²⁴⁹ a aussi été testé compte tenu du grand nombre d'application de ce composé lors de processus asymétriques²⁵⁰. Avec le (*R*)-Binol, que la réaction soit menée avec le (*R*)-Binap ou le (*S*)-Binap, les excès énantiomériques et les conversions sont identiques et très modestes (Schéma 141).

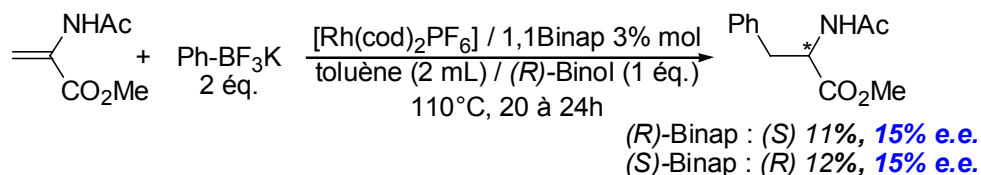


Schéma 141

Ainsi, parmi les phénols testés, le meilleur résultat a été obtenu avec le 2-méthoxyphénol. Il reste cependant à déterminer le mode d'action de ce phénol, ce que nous développerons ultérieurement.

4. Tentative de rationalisation

Des différents agents de protonation employés, il apparaît qu'un milieu trop acide inhibe la réaction, alors qu'en présence d'eau, la réaction est rapide (1h) et totale mais l'excès énantiomérique est faible. Avec les phénols, la réaction est beaucoup plus lente (20 à 24h) mais la protonation est mieux contrôlée puisque les excès énantiomériques sont élevés. Cependant, le niveau d'énantiosélectivité observé dépend de nombreux facteurs.

D'une manière générale, ce sont les phénols substitués en position ortho²²⁸ qui conduisent aux meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité. L'encombrement stérique semble être un élément important comme nous avons pu l'observer sur les dérivés alkyles où une augmentation de l'encombrement stérique entraîne une élévation des excès énantiomériques. Il ne s'agit cependant pas du seul facteur puisque, le meilleur résultat (e.e.=83%) a été obtenu avec le guaiacol porteur d'un groupement méthoxy en ortho moins encombrant stériquement qu'un substituant *tert*butyle.

La basicité est également un paramètre à considérer. En effet, globalement les meilleurs excès énantiomériques ont été atteints avec des phénols dont le pKa sont proches de 10 ou plus. Les phénols, dont l'acidité est trop élevée, fournissent des excès énantiomériques inférieurs à 30% et de faibles conversions. Bien sûr, les valeurs de pKa ne sont qu'indicatives puisqu'à 110°C, un pKa mesuré à 25°C diminue d'environ deux unités de pK. De plus, ces pKa ont été déterminés en milieux aqueux alors que la réaction s'effectue en milieu anhydre²⁵¹.

²⁴⁹ pKa = 10.6, Musso, H.; Matthies, H. G. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 356-368.

²⁵⁰ Revue sur l'utilisation du Binol : Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.

²⁵¹ Des résultats préliminaires de calcul par modélisation moléculaire (DFT/B3LYP) ont montré que l'ordre de pKa des phénols était modifié en supprimant les phénomènes de solvation. Il apparaît alors que le phénol le plus basique est le guaiacol.

Le tracé d'un graphique reliant l'excès énantiomérique et le pKa, permet de visualiser directement les relations liant ces deux paramètres (Figure 7). Cette courbe montre que, d'une manière générale, l'excès énantiomérique ne sera élevé que si le phénol a un pKa égal ou supérieur à 10 et comporte alors un groupement plutôt électrodonneur.

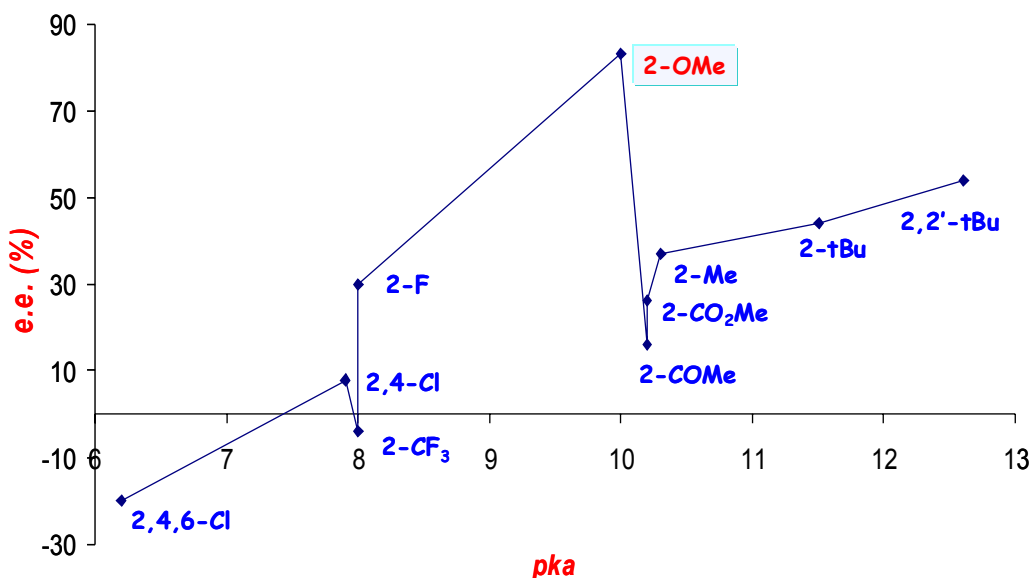


Figure 7 : Evolution de l'excès énantiomérique en fonction du pKa sur les phénols subsitués en ortho

Ainsi, l'étude précédente a mis en évidence un phénol, le guaiacol, particulièrement adapté dans cette réaction d'addition conjuguée puisqu'il permet d'obtenir le dérivé de la phénylalanine avec un bon rendement de 91% et un excès énantiomérique de 83%. Ce phénol présente également l'avantage d'être non toxique, peu coûteux (47€ / kg) et totalement récupérable en fin de réaction par un simple lavage acido-basique.

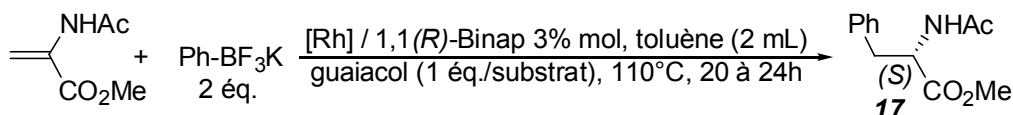
B. Autres paramètres réactionnels

Avec le guaiacol, différentes optimisations ont été réalisées afin d'augmenter les énantiosélectivités par la modification de paramètres réactionnels tels que la nature du catalyseur, du solvant, du ligand chiral, la température de la réaction et la quantité d'organométallique.

1. Le précurseur du rhodium

Différents précurseurs du rhodium(I) ont été testés (Tableau 18), de manière à trouver un complexe susceptible de produire de meilleures activités catalytiques lors de l'addition du phényltrifluoroborate de potassium sur l'acétamidoacrylate de méthyle, en présence de Binap et de guaiacol, dans du toluène à 110°C.

Tableau 18 : Précurseurs du rhodium



Entrée	[Rh]	Conv. (Rdt) (%)	e.e. (%) ^(a)
1	[Rh(cod) ₂]PF ₆	100 (91)	83
2	[Rh(cod) ₂]BF ₄	100 (74)	84
3	[Rh(cod)((R)-Binap)]BF ₄	56 (51)	84
4	[Rh(cod)OH] ₂	16 (15)	28
5	[Rh(=) ₂ Cl] ₂	8 (7)	20

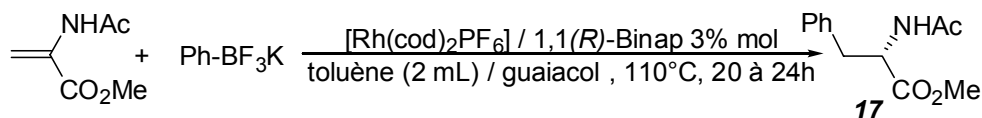
(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Avec des précurseurs cationiques du rhodium, les excès énantiomériques sont identiques, quelque soit la nature du contre ion : PF₆⁻ (entrée 1 : 83%) ou BF₄⁻ (entrée 2 : 84%). Un complexe préformé avec le ligand Binap (entrée 3) mène à un excès énantiomérique analogue de 84% mais à un rendement plus faible. Ce résultat semble indiquer que le ligand ne se décomplexe pas de manière notable lors de la réaction sinon l'excès énantiomérique serait moins élevé. Avec les complexes dimères du rhodium [Rh(cod)OH]₂ ou bien [Rh(=)₂Cl]₂ (entrées 4 et 5), les résultats sont modestes aussi bien en terme de conversions que d'énantiosélectivités. Les complexes les plus adaptés sont donc les dérivés cationiques du rhodium.

2. Quantité de guaïacol et de phényltrifluoroborate de potassium

Nous avons également étudié l'influence des proportions d'agent de protonation et d'organométallique utilisés. Dans l'eau, l'existence d'une réaction de réduction compétitive au processus d'addition nécessite l'emploi d'un excès d'organométallique. Mais, en présence de guaïacol, le phényltrifluoroborate de potassium est très peu réduit (Tableau 19).

Tableau 19 : Quantité de phényltrifluoroborate de potassium et de guaïacol



Entrée	PhBF ₃ K (éq.)	Guaïacol (éq.)	Conv.(Rdt) (%)	e.e. (%) ^(a)
1	2	1	100 (91)	83 (S)
2	1,1	1	79 (81)	81 (S)
3	1,1	2	60 (56)	58 (S)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

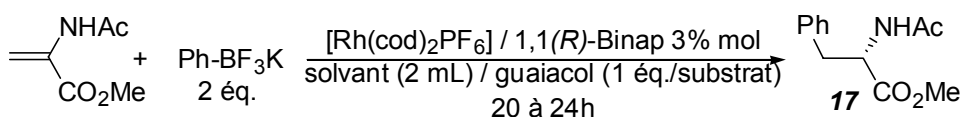
Lors de l'addition conjuguée de phényltrifluoroborate de potassium sur l'acétamidoacrylate de méthyle, en présence d'un complexe cationique du rhodium et du Binap, à 110°C, il est possible d'abaisser notablement la quantité engagée d'organotrifluoroborate de potassium (entrées 1 et 2) de 2 équivalents à 1,1 équivalents en gardant une conversion et un excès énantiomérique satisfaisants.

Par contre, en présence d'un excès de guaiacol par rapport à l'acétamidoacrylate de méthyle (entrée 3), la conversion et l'excès énantiomérique sont plus faibles. Ainsi, la quantité de phénol engagée semble être un facteur important dans cette réaction.

3. Influence du solvant et de la température

Une étude de solvants et d'abaissement de température a été réalisée sur l'acétamidoacrylate de méthyle en présence d'un complexe cationique du rhodium, de deux équivalents de phényltrifluoroborate de potassium et d'un équivalent de guaiacol (Tableau 20).

Tableau 20 : Etude de solvants et de température



Entrée	Solvant	T (°C)	Conv. (Rdt) (%)	e.e. ^(a) (%)
1	Toluène	140	100 ^(c) (87)	81 ^(b) (S)
2	Toluène	110	100 (91)	83 (S)
3	Toluène	80	44 (36)	24 (S)
4	Dioxane	110	84 (81)	84 (S)
5	Dioxane	80	68 (54)	72 (S)
6	DMF	110	50 (32)	20 (S)
7	iPrOH	80	95 (63)	20 (S)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

(b) 2,2 équivalents de (R)-Binap. (c) 6h.

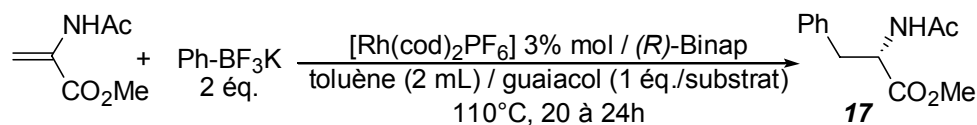
A 110°C, le toluène et le dioxane (entrées 2 et 4) fournissent des conversions et excès énantiomériques élevées et comparables contrairement au diméthylformamide (entrée 6) qui est un solvant plus polaire. L'isopropanol a également été testé à 80°C et conduit à très bonne conversion (95%) mais à un faible excès énantiomérique (20%), sans doute car la protonation est effectuée par l'isopropanol étant donné que le guaiacol n'a pas été consommé au cours de la réaction. Un solvant plus polaire que le dioxane ou le toluène n'apporte donc pas d'amélioration.

Quant à la température réactionnelle, une élévation à 140°C (entrée 1) ne mène pas à de meilleurs résultats en terme de rendement ou d'excès énantiomérique. A 80°C, les conversions et excès énantiomériques sont plus faibles (entrées 3 et 4) que ce soit dans le toluène ou le dioxane. Le toluène a été retenu pour la suite de cette étude de part son moindre coût par rapport au dioxane.

4. Le ligand chiral

L'influence du nombre d'équivalents de Binap a également été étudié afin d'améliorer les excès énantiomériques (Tableau 21).

Tableau 21 : Proportion de Binap

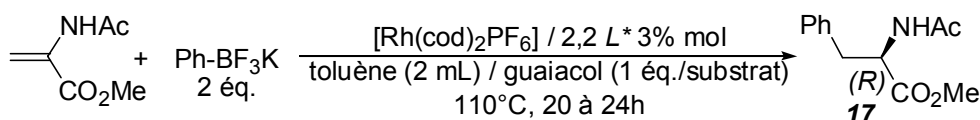


Entrée	Binap (nb éq./Rh)	Conv. (Rdt) (%)	e.e. (%) ^(a)
1	1,1	100 (91)	83 (S)
2	2,2	100 (82)	88 (S)
3 ^(b)	2,2	100 (89)	89,5 (S)

(a) Déterminés par HPLC chirale OD-H. (b) α -aminoacrylate recristallisé.

L'augmentation de la quantité de Binap de 1,1 à 2,2 équivalents par rapport au rhodium (entrée 2) permet d'atteindre un excès énantiomérique de 88%. La nécessité d'un excès de ligand indique la possibilité d'une décomplexation partielle du ligand au catalyseur. Nous avons également remarqué que l'utilisation d'un α -aminoacrylate recristallisé (entrée 3) conduit à un excès énantiomérique de 89,5%. La pureté du substrat peut donc induire de légères modifications sur les excès énantiomériques. Ainsi, l'énantiosélectivité a ainsi pu être augmentée significativement par l'emploi d'un excès de Binap et d'un substrat de plus grande pureté. Nous avons, ensuite, évalué d'autres ligands chiraux dans ces conditions optimisées (Tableau 22).

Tableau 22 : Etude de ligands chiraux



Entrée	Ligand	Rdt (%)	e.e. (%) ^(a)	Entrée	Ligand	Rdt (%)	e.e. (%) ^(a)
1	(S)-Difluorophos	86	92	6	(S)-3,5-Xyl-MeOBiphep	51	88
2	(S)-Binap	91	90	7	(S)-pTol-MeOBiphep	32	85
3	(R)-pTolBinap	83	82 ^(b) (S)	8	(S)-Synphos	12	79
4	(S)-MeOBiphep	82	84	9	(R,S)-Josiphos	9	3
5	(S)-3,5-iPr-MeOBiphep	50	89	10	(R,R)-Me-Duphos	68	0

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H. (b) 1.1 équivalents de ligands.

Les ligands chiraux par atropoisomérisation (entrées 1 à 8) fournissent les excès énantiomériques les plus élevés comparativement aux ligands Josiphos¹³⁹ et Duphos²³⁰ (entrées 9 et 10). Avec le Binap⁹³ et l'analogue TolBinap (entrées 2 et 3, Schéma 142) les rendements et excès énantiomériques sont comparables dans des conditions réactionnelles identiques.

Le MeOBiphep²⁰³ (entrée 4) produit un excès énantiomérique moindre de 84%, qui a pu être augmenté jusqu'à 89% par l'utilisation d'analogues substitués²⁰⁴ (entrées 5 à 7, Schéma 142) bien que les conversions soient alors plus faibles. Ainsi, l'emploi de ligands plus contraints stériquement conduit à une augmentation significative de l'excès énantiomérique. Avec les ligands Synphos²⁵² et Difluorophos²⁵³ (Schéma 142), développés au laboratoire, les excès énantiomériques sont également satisfaisants. Le ligand Synphos (entrée 8) est moins performant (79% e.e) et conduit à un rendement modeste. Par contre, avec le Difluorophos (entrée 1), qui est un ligand déficient électroniquement, le résultat est très encourageant puisque l'excès énantiomérique obtenu est légèrement supérieur à celui fourni par le ligand Binap.

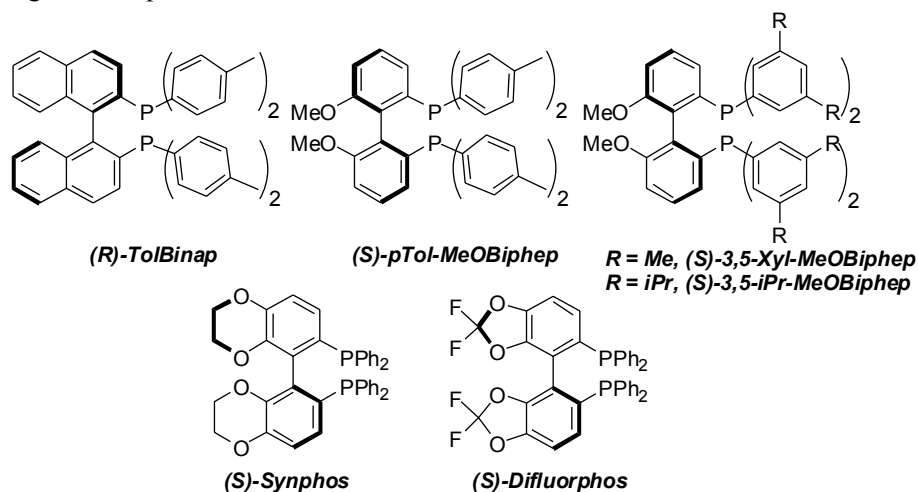


Schéma 142

Les énantiosélectivités peuvent donc être sensiblement augmentées par l'emploi de phosphines atropoisomères plus contraintes stériquement ou plus pauvres électroniquement comme le Difluorophos.

5. Etudes complémentaires

L'effet de la concentration et la possibilité d'effectuer la réaction à plus grande échelle ont également été évalués dans les conditions précédemment optimisées avec le ligand Binap.

Un essai cinq fois plus dilué (10 mL de toluène sur 0,5 mmol de substrat) a été réalisée, malheureusement, la conversion chute à 61% et l'excès énantiomérique à 57%. La réaction est donc sensible à la concentration puisqu'un milieu concentré semble requis pour obtenir de bons résultats.

²⁵² Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Dellis, P. *Synkem* FR2830254, **2001**.

²⁵³ (a) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 320-325. (b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5799-5804. (c) Duprat de Paule, S.; Champion, N. Vidal, V.; Genet, J. P.; Dellis, P. (SYNKEM), WO 03029259, **2003**.

Une manipulation a aussi été menée en multipliant par dix la quantité de substrat utilisée (Schéma 143).

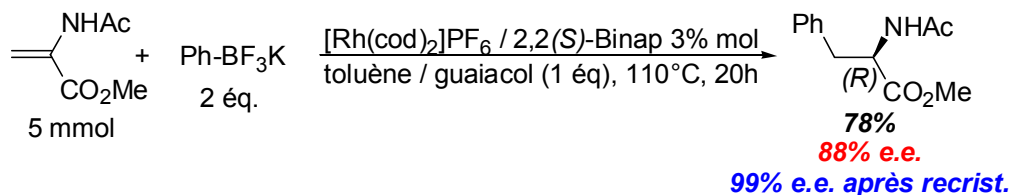


Schéma 143

Le produit d'addition conjuguée se forme avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 88%. Une recristallisation dans un mélange chloroforme / hexane conduit au produit avec un rendement de 71% et un excès énantiomérique supérieur à 99%. Il apparaît donc que ces conditions opératoires peuvent être transposées à plus grande échelle sans modification des excès énantiomériques.

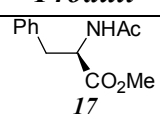
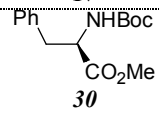
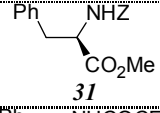
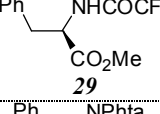
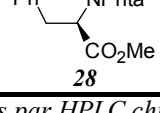
C. Applications

Nous avons ensuite cherché à déterminer la généralité de la réaction d'addition conjuguée quant à la variété des substrats et des organométalliques adaptés.

1. α -Aminoacrylates compatibles

Des α -aminoacrylates, possédant des groupements protecteurs variés sur l'atome d'azote ont été engagés afin d'évaluer leur compatibilité dans les conditions réactionnelles précédemment décrites (Tableau 23).

Tableau 23 : Groupements N-protecteurs des α -aminoacrylates
$$\begin{array}{c} \text{NR}^1\text{R}^2 \\ | \\ \text{=C} \\ | \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array} + \text{Ph-BF}_3\text{K} \xrightarrow[2 \text{ éq.}]{\begin{array}{c} [\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{PF}_6 / 2,2(\text{S})\text{-Binap } 3\% \text{ mol} \\ \text{toluène (2 mL) / guaiacol (1 éq./substrat)} \\ 110^\circ\text{C, } 22\text{h} \end{array}} \begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{NR}^1\text{R}^2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2 \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$$

Entrée	Produit	Rdt (%)	e.e. (%) ^(a)
1		89	89,5 (R)
2		82	89,5 (R)
3		92	43 (R)
4		Quant.	15 (R)
5		91	10 (R)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

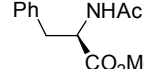
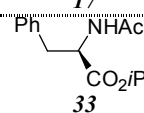
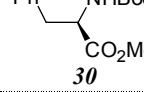
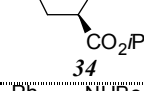
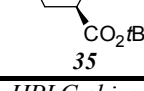
Les configurations absolues ont été déterminées par mesure du pouvoir rotatoire et comparaison avec les données de la littérature (cf. partie expérimentale). Avec le groupement *tert*-butoxycarbonyl (Boc), le rendement et l'excès énantiomérique sont tout à fait comparables au dérivé acétyle (entrées 1 et 2). Avec les groupements N-protecteurs plus électroattracteurs ou stériquement contraints que le groupement acétyle tels que les groupements benzyloxycarbonyl (entrée 3), trifluoroacétyle (entrée 4) et N-phthalimide (entrée 5), les excès énantiomériques obtenus sont plus faibles malgré de bons rendements. La réaction est donc sensible aux effets électroniques et stériques des groupements protecteurs de l'azote. Malgré tout, les deux groupements *tert*-butoxycarbonyl et acétyle sont parfaitement adaptés.

L'effet de la fonction ester sur l'énantiosélectivité a ensuite été évalué (Tableau 24).

Tableau 24 : Influence de la fonction ester

$$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{NHR}^1 + \text{Ph}-\text{BF}_3\text{K} \xrightarrow[\text{110}^\circ\text{C, 22h}]{\text{2 éq.}, \text{[Rh(cod)}_2\text{PF}_6\text{] / 2,2(S)-Binap 3\% mol, toluène (2 mL) / guaiacol (1 éq./substrat)}} \text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHR}^1)-\text{CO}_2\text{R}^2$$

(R)

Entrée	Produit	Rdt (%)	e.e. (%) ^(a)
1		91	90 (R)
2		87	91 (R)
3		82	89,5 (R)
4		76	93 (R)
5		70	95 (R)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H ou AS-H.

Ces résultats montrent que l'augmentation de l'encombrement stérique sur la fonction ester, entraîne une élévation de l'excès énantiomérique accompagnée d'une diminution légère des rendements. Bien que les meilleurs excès énantiomériques aient été obtenus avec l'ester *tert*butylique, l'ester isopropylique, plus facilement préparé, semble être un bon compromis puisque les excès énantiomériques sont satisfaisants, tout en conservant de bons rendements.

Ainsi, la réaction d'addition conjuguée / protonation énantiosélective sur les α -aminoacrylates est assez générale quant à la variété des substrats même si moins de groupements N-protecteurs sont adaptés. De nombreuses fonctions esters sont tolérées et l'emploi d'une fonction ester plus contrainte stériquement permet d'augmenter les excès énantiomériques de manière significative.

2. Additions des organotrifluoroborates de potassium

Nous avons également évalué la diversité des organotrifluoroborates de potassium adaptés dans cette réaction. Une variété d'organotrifluoroborates de potassium, qu'ils soient aromatiques ou vinyliques ont été testés (Tableau 25).

Tableau 25 : Organotrifluoroborates de potassium variés

$$\text{CH}_2=\text{C}(\text{NHR}^1)\text{CO}_2\text{R}^2 + \text{R}^3\text{-BF}_3\text{K} \xrightarrow[\text{110}^\circ\text{C, 22h}]{\text{[Rh(cod)}_2\text{PF}_6] / 2,2(R)\text{-Binap 3\% mol, toluène (2 mL) / guaiacol (1 éq./substrat)}} \text{R}^3\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{NHR}^1)\text{CO}_2\text{R}^2 \quad (S)$$

Entrée	Produit	Rdt (%)	e.e. (%)	Entrée	Produit	Rdt	e.e.
1	 36	75	81 (S)	10	 46	83	90 (S)
2	 37	18	88 (S)	11	 58	55	84,5 (S)
3	 64	82	83 (S)	12	 59	72	91 (S)
4	 40	63	90 (S)	13	 52	89	89,5 (S)
5	 41	84	81 (S)	14	 53	73	91 (S)
6	 42	44	95 (S)	15	 54	72	85 (S)
7	 43	52	95 (S)	16	 55	72	92 (S)
8	 45	86,5	88 (S)	17	 60	68	81 (S)
9	 65	79	86 (S)	18	 63	96 ^(b)	88 (S)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H ou AS-H. (b) Avec 30% d'isomère de position-3,4.

L'emploi d'aryltrifluoroborates de potassium variés conduit à de nombreux α -aminoesters avec de bons rendements et des excès énantiomériques compris entre 81 et 95%.

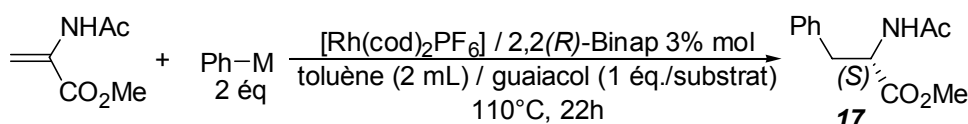
D'une manière générale, avec les aryltrifluoroborates de potassium porteurs de groupements électrodonneurs (entrées 11 à 16), les rendements observés sont plus élevés qu'avec les dérivés comportant des substituants électroattracteurs (entrées 1 à 7). Quant aux excès énantiomériques, les variations observées se semblent pas liées à la nature électronique de l'aryltrifluoroborate de potassium. Les meilleures énantiosélectivités ont été obtenues avec des fonctions esters contraintes (entrées 2, 4, 6, 7, 10, 12, 14 et 16), avec parfois des rendements plus faibles (entrées 1 et 2 ou 5 et 6). D'autres organotrifluoroborates de potassium comme les dérivés alcényles ou hétéroaromatiques sont réactifs et conduisent à des rendements et excès énantiomériques significatifs.

De nombreux aryltrifluoroborates de potassium sont donc bien adaptés à cette réaction et mènent très efficacement aux dérivés de la phénylalanine. L'introduction de groupement alcényle peut également être réalisée avec de bonnes énantiosélectivités.

3. Autres organométalliques

Nous avons ensuite testé la réactivité d'autres organométalliques dans cette réaction d'addition-1,4 / protonation énantiosélective dans les conditions standards (Tableau 26).

Tableau 26 : Autres organométalliques



Entrée	Ph-M	Conv. (Rdt) (%)	e.e. (%) ^(a)
1	PhBF ₃ K	100 (82)	88
2	PhB(OH) ₂	42 (27)	42
3		0	-
4	Ph ₂ SiCl ₂	0	-
5	Ph ₂ SiCl ₂ / NaF	0	-
6	PhSnMe ₃	100 (89)	71
7	PhSnBu ₃	52 (52)	88

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Les autres dérivés du bore testés (entrées 2 et 3) n'ont pas conduit à des résultats satisfaisants. Avec l'acide phénylboronique (entrée 2), le rendement et l'excès énantiomérique sont décevants (27 et 42%). L'emploi de l'ester phénylboronique pinacolique (entrée 3) n'apporte pas d'amélioration. Avec les dérivés du silicium, en présence d'additif ou non (entrées 4 et 5), aucune réaction n'a été observée. En revanche, les dérivés de l'étain (entrées 6 et 7) fournissent de bons résultats. Dans le cas du dérivé méthylique, une conversion totale est observée, accompagnée d'un excès énantiomérique moindre (71%) alors que le dérivé butylique mène à une conversion plus faible mais un excès énantiomérique de 88%, comparable à celui atteint avec le phényltrifluoroborate de potassium. La différence de réactivité entre ces deux organométalliques n'est pas très claire et demande confirmation avec d'autres substrats.

Un essai préliminaire a été réalisé avec un autre α -aminoacrylate en présence de phényltriméthylstannane et fournit de bons résultats puisque l'excès énantiomérique et la conversion sont élevés et proches de ceux obtenus avec le complexe ate du bore (Schéma 144).

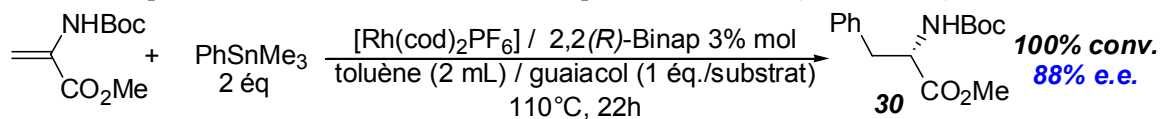


Schéma 144

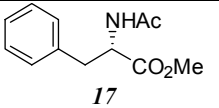
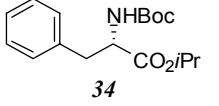
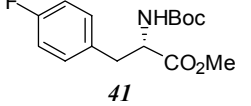
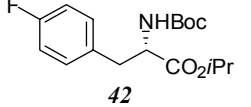
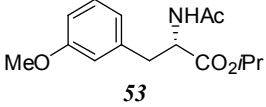
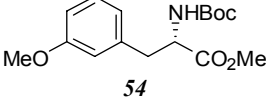
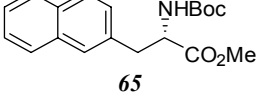
Ainsi, dans ces conditions réactionnelles, les dérivés du bore trivalent et du silicium sont peu performants mais la recherche de nouvelles conditions opératoires, tels que l'ajout d'additif, devrait permettre d'augmenter la réactivité de ces organométalliques. Par contre, les organostannanes participent à la réaction et conduisent généralement à de bons rendements et excès énantiomériques. Si l'on se réfère à la littérature¹⁴⁶, ce résultat constitue, à notre connaissance, le premier exemple d'addition-1,4 asymétrique catalysé par le rhodium sur des α -aminoacrylates avec des organométalliques dérivés de l'étain.

4. Evaluation du ligand Difluorophos

Nous avons précédemment montré que lors de l'addition de phényltrifluoroborate de potassium sur l'acétamidoacrylate de méthyle, le ligand Difluorophos²⁵³ menait à un rendement et un excès énantiomérique légèrement supérieurs à ceux obtenus avec le Binap. Nous avons donc cherché à évaluer l'efficacité de ce ligand sur divers α -aminoacrylates (Tableau 27).

Tableau 27 : Evaluation du ligand Difluorophos

$$\text{CH}_2=\text{C}(\text{NHR}^1)\text{CO}_2\text{R}^2 + \text{R}^3\text{-BF}_3\text{K} \xrightarrow[110^\circ\text{C, 22h}]{\text{[Rh(cod)}_2\text{PF}_6] / 2,2(R)\text{-Difluorophos 3\% mol, toluène (2 mL) / guaiacol (1 éq./substrat)}} \text{R}^3\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{NHR}^1)\text{CO}_2\text{R}^2$$

Entrée	Produit	Rdt (Rdt _{Binap})	e.e. (e.e. _{Binap})
1	 17	86 (89)	92 (89,5)
2	 34	97 (76)	95 (93)
3	 41	97 (84)	85 (81)
4	 42	97 (44)	95 (95)
5	 53	99 (73)	91 (91)
6	 54	77 (72)	95 (85)
7	 65	97 (79)	94 (86)

(a) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H ou AS-H.

Sur les esters méthyliques testés (entrées 1, 3, 6 et 7), l'emploi du ligand Difluorophos permet d'augmenter significativement les excès énantiomériques et les rendements sont comparables ou supérieurs à ceux obtenus avec le ligand Binap. Quant aux esters isopropyliques (entrées 2, 4 et 5), ces substrats conduisent à des excès énantiomériques proches de ceux atteints avec le ligand Binap mais à des rendements nettement plus élevés. Le ligand Difluorophos s'avère donc supérieur par rapport au ligand Binap et permet d'améliorer sensiblement les résultats non seulement en terme d'excès énantiomérique mais également au niveau des rendements.

D. Etude du mécanisme de protonation

Nous avons développé une réaction tandem d'addition conjuguée / protonation énantiosélective efficace en présence de guaiacol, sur des α -aminoacrylates diversement substitués et avec une variété d'organométalliques. Le mode d'action du phénol dans cette transformation reste cependant à clarifier.

1. Mode d'action du guaiacol

Nous avons montré au cours de l'étude de cette réaction que seuls les phénols conduisent à de bons excès énantiomériques alors que dans l'eau, les produits d'addition conjuguée sont obtenus avec des énantiosélectivités faibles et non reproductibles. Afin de comprendre cette différence de réactivité, nous avons cherché à déterminer l'origine de la protonation, et donc où le proton apporté par le guaiacol était incorporé, par des expériences de deutération sélectives. A cet effet, une expérience a été menée avec de l'eau lourde sur l'acétamidoacrylate de méthyle, en présence de phényltrifluoroborate de potassium, d'un précurseur cationique du rhodium et de Binap, dans du toluène à 110°C (Schéma 145).

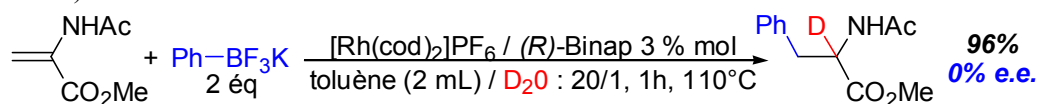


Schéma 145

Le produit d'addition conjuguée se forme alors, comme avec l'eau non deutérée, avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique nul. Une totale deutération de la position α par rapport à la fonction ester est observée.

La réaction d'addition conjuguée a ensuite été effectuée dans les conditions optimisées, sur deux α -aminoacrylates avec du guaiacol deutéré. Ce dernier a été préparé par échange de deutérium en présence d'un excès d'eau lourde avec une pureté isotopique de 93%²⁵⁴ (Schéma 146).

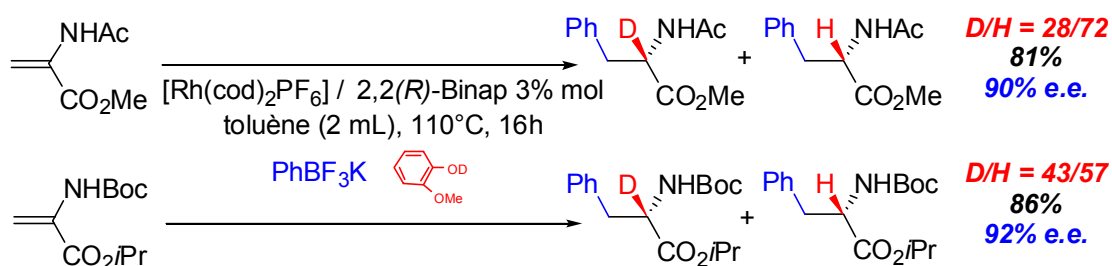


Schéma 146

Avec les deux dérivés, les produits se forment avec des rendements et des excès énantiomériques identiques à ceux obtenus avec du guaiacol non deutéré. Mais, il est surprenant d'observer que le pourcentage de deutération en α de la fonction ester des produits d'addition-1,4 est assez moyen : 28% avec l'acétamidoacrylate de méthyle et 43% avec l'autre α -aminoacrylate. Le mode de protonation du guaiacol semble donc être différent de celui qui s'opère en présence d'eau.

²⁵⁴ Mafuné, F.; Hashimoto, Y.; Hashimoto, M.; Kondow, T. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 13814-13818.

Aussi, dans ces expériences, l'analyse du brut réactionnel avant purification sur silice montre qu'une proportion non négligeable de produit deutéré sur l'azote est obtenue. Nous avons alors décidé de mener une expérience complémentaire par l'emploi d'acétamidoacrylate de méthyle deutéré en présence de guaiacol non deutéré (Schéma 147).

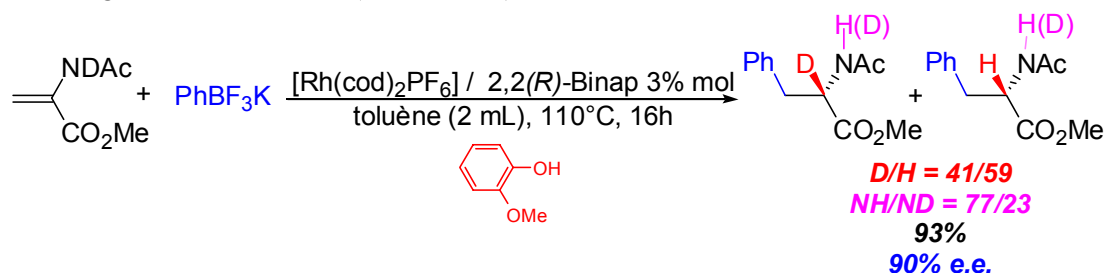


Schéma 147

Lors de l'emploi du phénol non deutéré, le produit d'addition conjuguée est deutéré à 41% en position α de la fonction ester et 23% sur l'azote et se forme avec un rendement et un excès énantiomérique de 93 et 90%, tout à fait comparables à ceux obtenus avec le guaiacol deutéré. Le guaiacol semble donc agir selon un processus plus complexe qu'une simple protonation. Pour expliquer ces résultats, nous avons étudié la réaction d'échange de deutérium entre l' α -aminoacrylate et le guaiacol (Schéma 148).

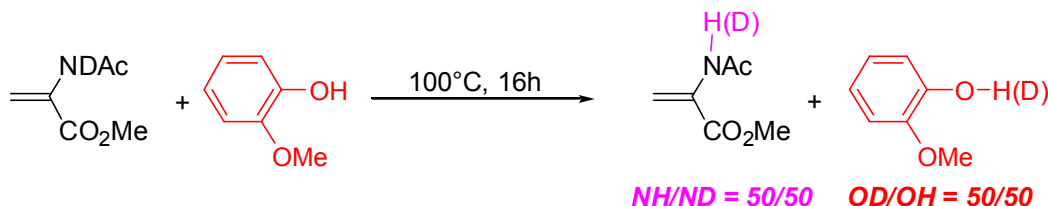


Schéma 148

Lorsque l' α -aminoacrylate deutéré est chauffé pendant 16 heures à 100°C avec du guaiacol, c'est à dire dans les conditions d'addition conjuguée, le guaiacol et l' α -aminoacrylate récupérés sont tous deux deutérés à 50%. Devant ce résultat, il devient difficile de conclure sur une protonation directe ou non du guaiacol, puisque le faible pourcentage de deutération en α de la fonction ester avec du guaiacol deutéré peut s'expliquer par une réaction d'échange d'hydrogène avec l' α -aminoacrylate.

Néanmoins, il semblerait que la présence d'une fonction NH en α du carbone où s'effectue la protonation soit important. Afin d'obtenir de plus amples informations sur le mécanisme de protonation, nous avons utilisé d'autres substrats ne comportant pas d'azote en α (Schéma 149) dans les conditions d'addition-1,4 optimisées.

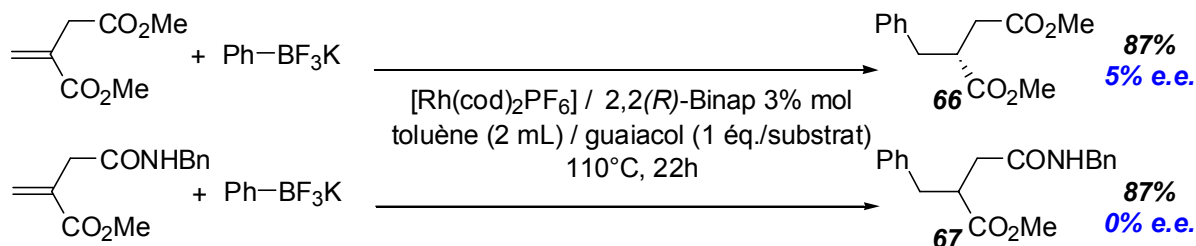
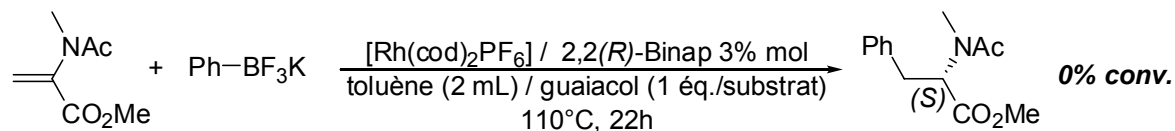


Schéma 149

Les produits d'addition conjuguée sont obtenus avec de très bons rendements mais quasiment aucune induction asymétrique n'est observée. Il semble donc que la présence d'un groupement NH en position α soit essentielle dans l'obtention de bonnes énantiosélectivités. Un α -aminoacrylate *N*-méthylée a ensuite été employée afin de confirmer l'importance de l'hydrogène porté par l'atome d'azote (Schéma 150).



Avec ce substrat qui ne comporte pas d'hydrogène sur l'azote, aucune conversion n'est observée en produit d'addition. Ainsi, il semble que la présence d'une fonction N-H en α soit cruciale dans l'obtention de bonnes énantiosélectivités.

En accord avec les observations précédentes, le mécanisme de protonation que nous postulons, fait intervenir mécanisme d'addition-1,4 couplé à un transfert d'hydrure intramoléculaire (Figure 8).

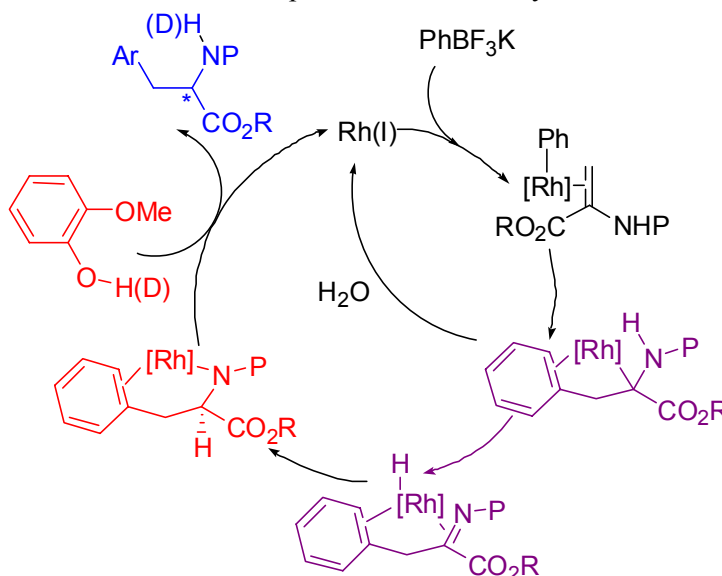


Figure 8 : Mécanisme réactionnel proposé

Les étapes de transmétallation et d'insertion mènent à un complexe alkyrrhodium sur lequel s'effectuerait une réaction de β -élimination d'hydrure sur la fonction NH pour conduire à un hydrure de rhodium(I). Ce dernier réaliserait alors un transfert énantiosélectif intramoléculaire de l'hydrure en position α par rapport à la fonction ester pour conduire à un complexe amidure de rhodium. Cette hypothèse expliquerait l'obtention de bons excès énantiomériques par un mécanisme de transfert d'hydrure bien contrôlé par l'environnement chiral du métal créé par le ligand. Le guaiacol servirait alors uniquement à libérer l'amidure de rhodium par protonation.

Avec l'eau, il est vraisemblable que la protonation s'effectue à un stade plus précoce du mécanisme sur un complexe intermédiaire où aucune différenciation faciale n'est possible. Ce mécanisme a été partiellement confirmé par modélisation moléculaire²⁵⁵.

Dans l'optique d'apporter de nouveaux éléments de compréhension de ce mécanisme, d'autres études ont été menées.

2. Détermination de la face de protonation du substrat

La synthèse d'un dérivé deutéré en position terminale de la double liaison a été envisagée. Avec ce substrat, il serait possible d'observer la formation de deux diastéréoisomères majoritaires permettant de déterminer sur quelle face de l' α -aminoacrylate s'effectue l'insertion et la protonation (Schéma 151).

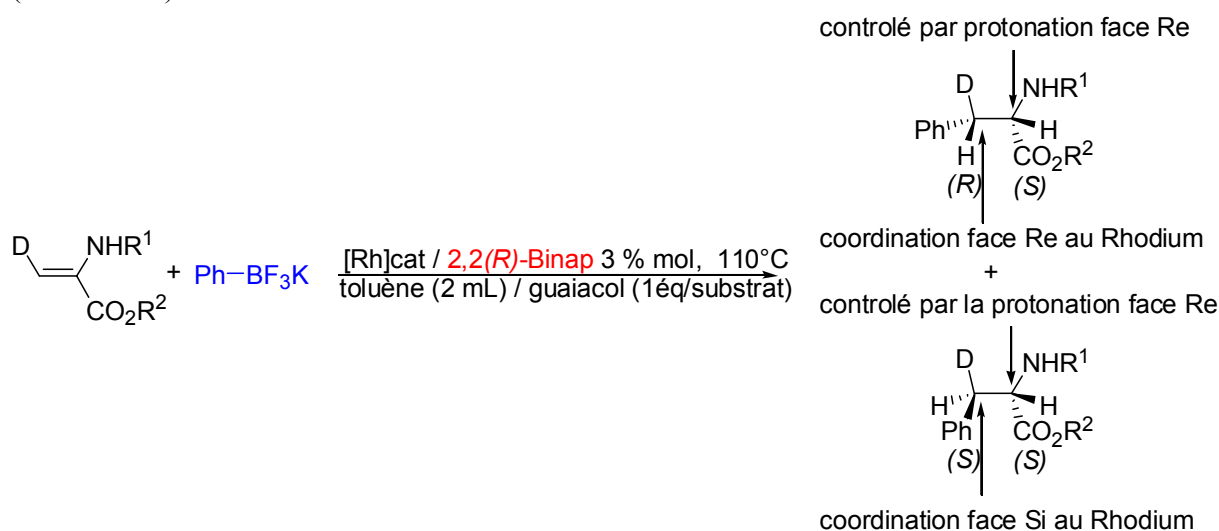


Schéma 151

Avec, le (*R*)-Binap, la configuration du carbone en alpha de la fonction ester est (*S*). Suivant la manière dont l' α -aminoacrylate sera coordonné au rhodium (face Si ou Re), l'un ou l'autre des diastéréoisomères devrait être obtenu de façon majoritaire. Avec le composé majoritairement obtenu, il sera possible de déterminer si le groupement phényle et l'atome d'hydrogène sont en position *syn*, ce qui indiquerait un transfert sur la même face de l' α -aminoacrylate et conforterait l'hypothèse d'un transfert d'hydrure intramoléculaire.

La préparation du substrat deutéré a été envisagée par bromation suivie d'une deutération stéréosélective en présence d'un amalgame Zn / Ag. La bromation²⁵⁶ de deux α -aminoacrylates a été réalisée en présence de *N*-bromosuccinimide, avec des rendements de 56% pour le dérivé *tert*-butoxycarbonyl et 65% pour le dérivé acétyl (Schéma 152). La configuration de l'oléfine a été déterminé par RMN²⁵⁷ par découplage sélectif entre la fonction carbonyle de l'ester et le proton vinylique.

²⁵⁵ Darses, S. résultats non publiés.

²⁵⁶ Silva, N. O.; Abreu, A. S.; Ferreira, P. M. T.; Monteiro, L. S.; Queiroz, M. J. R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2524-2528.

²⁵⁷ (a) Nitz, T. J.; Holt, E. M.; Rubin, B.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2667-2671. (b) Miossec, B.; Danion-Bougot, R.; Danion, D. *Synthesis* **1994**, 1171-1174. (c) Collier, P. N.; Campbell, A. D.; Patel, I.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1802-1815.

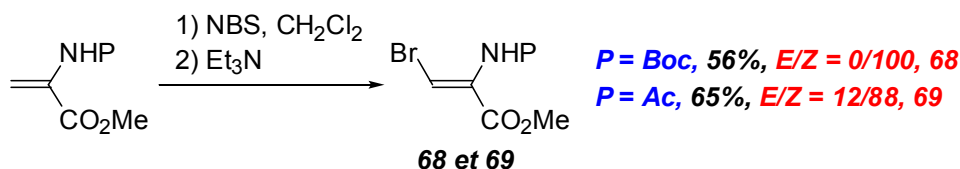


Schéma 152

Une première tentative de deutération a été effectuée en présence d'un amalgame Zn / Ag ²⁵⁸ et d'eau lourde, malheureusement ce processus n'est pas stéréosélectif et conduit à la formation d'un mélange d'isomère en proportion Z/E : 67/23 accompagné de 10% de produit non deutéré, avec un rendement de 84% (Schéma 153).

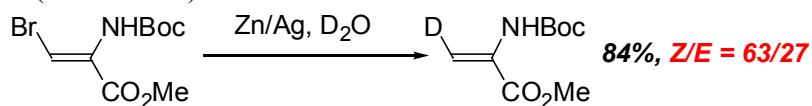


Schéma 153

Une autre méthode a alors été envisagée via l'addition oxydante en présence d'un complexe du palladium(0) suivie d'un coupure stéréosélective en présence d'acide trifluoroacétique deutéré²⁵⁹ (Schéma 154).

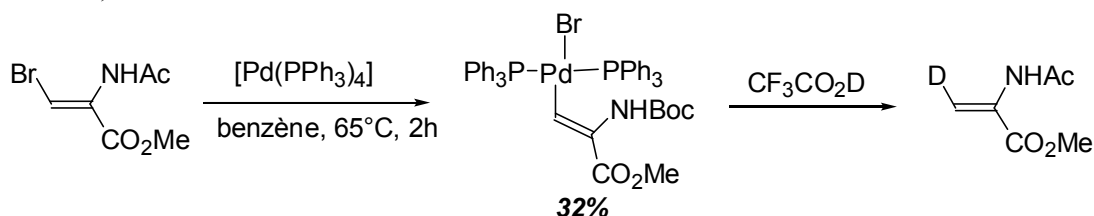


Schéma 154

L'addition oxydante réalisée dans du benzène à 65°C mène au produit désiré avec un rendement de 32%. Malheureusement, la coupure stéréosélective ne s'effectue ensuite quasiment pas dans ces conditions et uniquement des traces de produit deutéré ont été observées. D'autres études complémentaires devront être réalisées pour confirmer les hypothèses émises et fournir plus de renseignements sur le mécanisme réactionnel.

²⁵⁸ Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 636-642.

²⁵⁹ Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3043-3049.

E. Conclusion

Nous avons montré qu'il était possible, dans les réactions d'addition conjuguée catalysées par le rhodium, d'introduire efficacement un substituant en position β par rapport au groupement électroattracteur et de contrôler la chiralité du centre en position α par protonation énantiosélective^{260,261}. Les conditions réactionnelles les plus efficaces emploient un précurseur cationique du rhodium associé à deux équivalents de ligands Binap ou Difluorphos, à 110°C dans du toluène en présence d'un équivalent de guaiacol qui est un phénol non toxique, récupérable et peu coûteux. Pour la première fois, une variété de dérivés de la phénylalanine ont pu être obtenus par addition-1,4 catalysée par le rhodium avec des excès énantiomériques élevés.

²⁶⁰ Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 719-723 et résultats non publiés.

²⁶¹ Depuis ce travail, la synthèse d'acides β -aminés a été décrite dans des conditions proches par emploi d'un phthalimide comme agent de protonation : Sibi, M. P.; Tatamidani, H.; Patil, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2571-2573.

Partie 4 : Les adduits de Baylis-Hillman en addition conjuguée

Les α -aminoacrylates se sont révélés être d'excellents partenaires en addition conjuguée / protonation énantiosélective. D'autres substrats α -alkylés et potentiellement adaptés à cette réaction, ont été évalués et en particulier les adduits de Baylis-Hillman²⁶². L'objectif de notre étude est de contrôler deux centres contigus, dont l'un serait créé par réaction tandem d'addition conjuguée / protonation énantiosélective et l'autre par dédoublement cinétique dynamique ou non (Schéma 155).

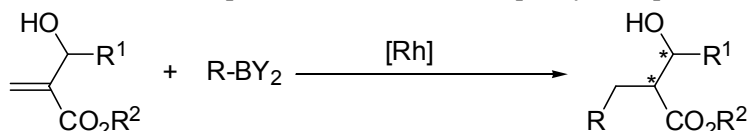


Schéma 155

Le dédoublement cinétique dynamique (Schéma 156) ne sera efficace que si la racémisation s'opère et que la réaction d'addition conjuguée est plus rapide sur l'un des énantiomères de l'adduit de Baylis-Hillman ($R^1 \neq H$) afin de déplacer l'équilibre de racémisation.

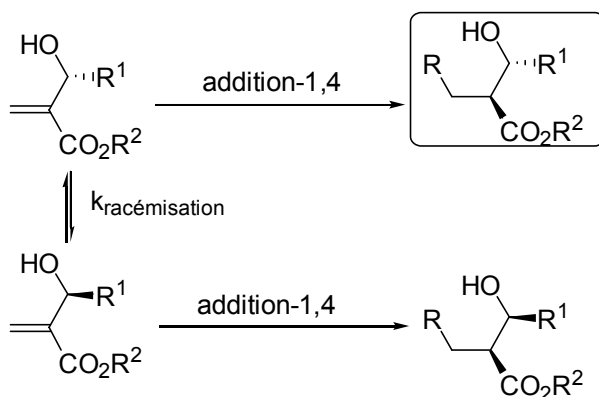


Schéma 156

I. Applications en catalyse par les métaux de transition

La réaction de Baylis-Hillman ou de Morita-Baylis-Hillman est une méthode efficace de formation de liaison carbone-carbone puisqu'elle permet un accès aisé à des composés offrant, de part leur structure, la possibilité d'effectuer une variété de transformations chimiques. Les adduits de Baylis-Hillman, préparés par réaction entre des alcènes activés et des dérivés carbonyles en présence d'une quantité catalytique de base selon un mécanisme d'addition-élimination²⁶² (Schéma 157), sont notamment couramment employés dans les réactions Friedel-Crafts, d'époxidation, de Claisen, et des réactions photochimiques²⁶².

²⁶² (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815. (b) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. Brevet allemand 2155113, **1972**. Revues : (c) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062. (d) Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, *51*, 201-350. (e) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 4653-4670. (f) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891. Revue sur les réactions de Baylis-Hillman asymétriques : (g) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049-3051.

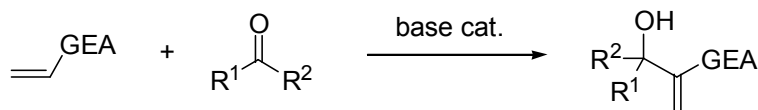


Schéma 157

Les adduits de Baylis-Hillman ont été utilisés pour la première fois en catalyse dans les réactions d'hydrogénation asymétrique. La réduction de ces substrats catalysée par des complexes du rhodium associés au ligand Dipamp conduit aux β -hydroxy esters α -substitués de stéréochimie *anti* avec des excès énantiomériques atteignant 95%²⁶³ (Schéma 158). Il semble que la complexation de la fonction hydroxyle explique la formation quasi exclusive du composé *anti*. Avec des alcools protégés, il est possible d'obtenir sélectivement les produits de stéréochimie *syn*²⁶⁴.

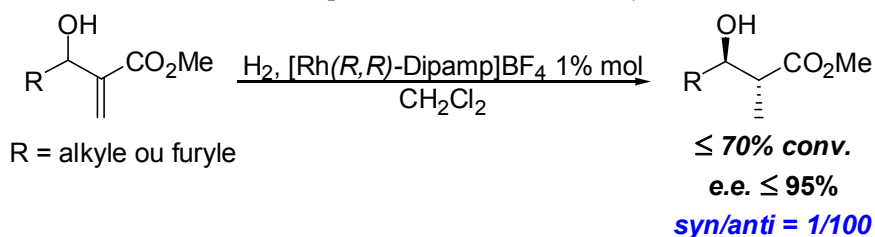


Schéma 158

L'hydrogénation des adduits de Baylis-Hillman en catalyse hétérogène par le palladium sur charbon²⁶⁵ et en présence d'un acide de Lewis (MgBr_2)²⁶⁶ mène également majoritairement aux produits de stéréochimie *syn* (Schéma 159). Il a été proposé que la conformation adoptée par le complexe formé par deux molécules de substrat et l'acide de Lewis ne permette de délivrer les hydrogènes que sur une seule face.

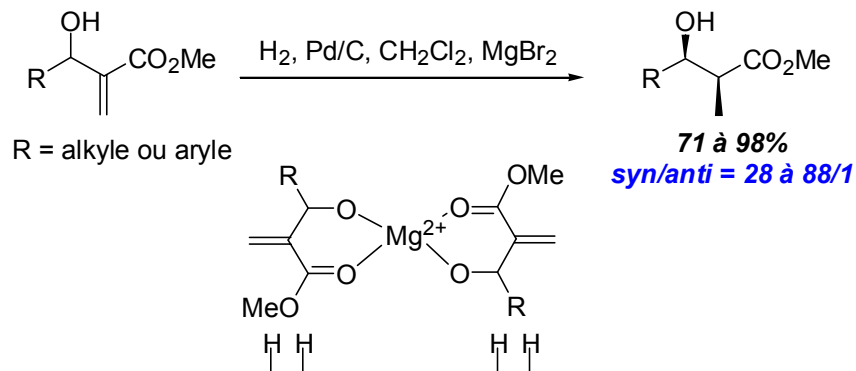


Schéma 159

L'utilisation des adduits de Baylis-Hillman dans les réactions de formation de liaisons carbone-carbone, catalysée par les métaux de transition, a été peu développée²⁶² alors que ces composés comportent à la fois une fonction alcool allylique et une fonction alcène activée, susceptibles de participer dans les réactions de couplage ou d'addition conjuguée. Quelques exemples de couplage de Heck^{262a}, catalysés par le palladium, ont été décrits avec de bons rendements²⁶⁷ (Schéma 160).

²⁶³ Brown, J. M.; Cutting, I. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 578-579.

²⁶⁴ Farrington, E.; Franchini, M. C.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **1998**, 277-278.

²⁶⁵ Mateus, C. R.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2533-2536.

²⁶⁶ Bouzide, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1347-1350.

²⁶⁷ Basavaiah, D.; Muthukumaran, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4943-4948.

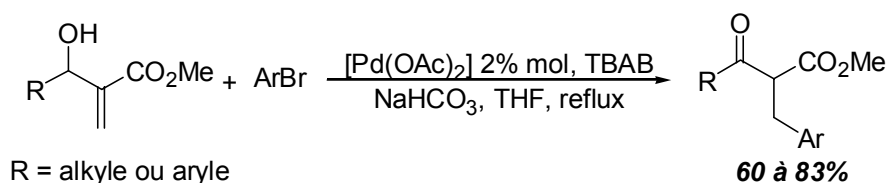


Schéma 160

Il est également possible, en présence de formiate de sodium et d'un catalyseur du palladium complexé à un ligand carbène, d'obtenir les produits du couplage décarboxylés avec des rendements satisfaisants²⁶⁸ (Schéma 161). Il semble que la décarboxylation soit favorisée en milieu liquide basique ionique à 130°C de part la saponification aisée du groupement ester.

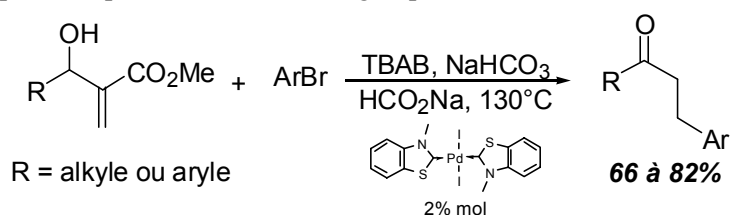


Schéma 161

D'autres réactivités de type S_N2'²⁶⁹ ou π-allyle²⁷⁰ ont également été envisagées. Dans les réactions de type π-allyle, une activation préalable de la fonction hydroxyle de l'adduit de Baylis-Hillman, sous forme d'acétate ou de carbonate, est souvent nécessaire. Par exemple, Muzart a montré que la réaction entre les phénols et les adduits de Baylis-Hillman activés, catalysée par le palladium, menait à des éthers avec de bons rendements^{270b} (Schéma 162).

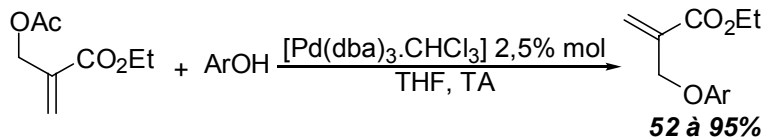


Schéma 162

Au moment où nous avons commencé notre étude sur les adduits de Baylis-Hillman, Kabalka a décrit l'emploi des organotrifluoroborates de potassium dans les réactions de couplage catalysées par le palladium sur les adduits de Baylis-Hillman activés sous forme d'acétates²⁷¹. Les alcènes de configuration (*E*) sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 163) par un mécanisme impliquant la formation d'un complexe π-allyle. La réaction est cependant limitée aux substrats porteurs de groupements aryliques.

²⁶⁸ Calo, V.; Nacci, A.; Lopez, L.; Napola, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4701-4703.

²⁶⁹ (a) Amri, H.; Rambaud, M.; Villieras, J. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 384, 1-11. (b) Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S.; Bhavani, A. K. D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1091-1092.

²⁷⁰ (a) Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5439-5442. (b) Roy, O.; Riahi, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8133-8140.

²⁷¹ (a) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3803-3805. (b) Avec des organosilanes : Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9207-9210.

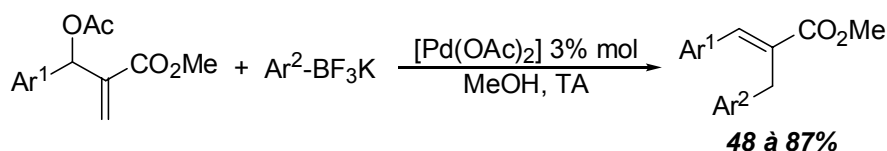


Schéma 163

Ainsi, compte tenu des perspectives offertes par les adduits de Baylis-Hillman dans les réactions de formation de liaisons carbone-carbone, nous avons testé leur réactivité dans les réactions catalysées par les complexes du rhodium en présence de dérivés du bore.

II. Applications en addition conjuguée catalysée par le rhodium

Un essai d'addition-1,4, sur un adduit de Baylis-Hillman a été mené, dans les conditions expérimentales développées sur les α -aminoacrylates en version non asymétrique, c'est-à-dire en présence de phényltrifluoroborate de potassium, d'un précurseur du rhodium(I) cationique, du diphenylphosphinopropane (dppp), dans un mélange toluène / eau à 110°C (Schéma 164). Dans ces conditions, le produit d'addition conjuguée n'a pas été observé et le produit obtenu est une oléfine trisubstituée avec un rendement de 79%. La stéréosélectivité en faveur de l'isomère (*E*) est élevée (95%).

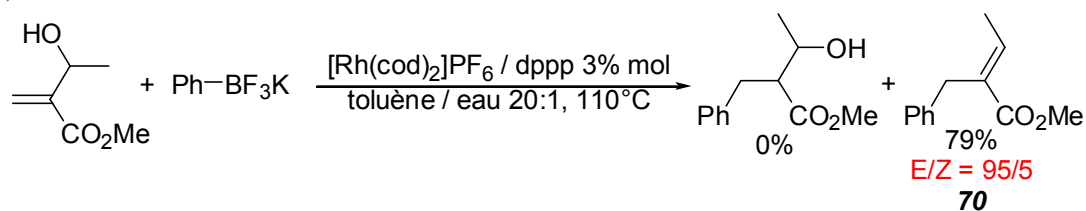


Schéma 164

Cette réactivité intéressante et inhabituelle, nous a conduit à explorer davantage cette réaction. A cet effet, différents paramètres expérimentaux comme la nature du complexe, du solvant et la température ont été évalués.

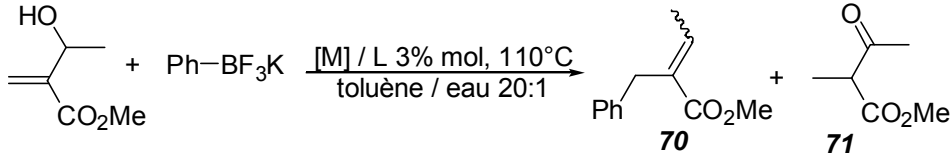
A. Couplages avec les organotrifluoroborates de potassium

1. Optimisations

a) Nature du catalyseur

Une première série d'expériences a été réalisée afin de déterminer le complexe précurseur susceptible de fournir les meilleurs résultats. La réaction a été menée en présence de phényltrifluoroborate de potassium dans un mélange de toluène et d'eau à 110°C (Tableau 28).

Tableau 28 : Etude de différents complexes précurseurs



Entrée	[M]	Tps (h)	Conv. 70 ^(b) (Rdt) (%)	E/Z 70 (%)	Conv. 71 ^(c) (%)
1	[Rh(cod) ₂]PF ₆ ^(a)	1	100 (79)	95/5	-
2	[Rh(cod) ₂]PF ₆	1	100 (Quant.)	95/5	-
3	[Rh(cod)Cl] ₂	1	100 (90)	95/5	-
4	RhCl ₃	1	18 (nd)	-	82
5	[Ru(cod)Cl ₂] _n	4	19 (nd)	-	28
6	RuCl ₃	6	16 (nd)	-	-
7	[Ru(<i>p</i> -cymène)Cl ₂] ₂	1	14 (nd)	-	86
8	Pd(OAc) ₂	3	6 (nd)	26/74	-
9	[Ir(cod)Cl] ₂	6	23 (nd)	93/7	-

(a) Avec un équivalent de dppp. (b) Conversion en % en produit d'addition-1,4.

(c) Conversion en % en produit d'isomérisation.

Avec ou sans ligand, la réaction est rapide en présence de complexes du rhodium(I) (entrées 1 à 3) et les oléfines (*E*) sont alors obtenues quasi quantitativement. En revanche, avec un complexe du rhodium(III) (entrée 4), l'unique composé obtenu est un β-cétoester formé par isomérisation de l'adduit de Baylis-Hillman²⁷² (Schéma 165).

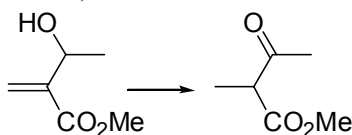


Schéma 165

Les complexes du ruthénium (entrées 5 à 7) conduisent aussi majoritairement au produit d'isomérisation, sauf dans le cas du trichlorure de ruthénium où le produit d'addition est obtenu mais avec une faible conversion. Avec l'acétate de palladium (entrée 8), la conversion est très faible alors que ce complexe s'était montré actif sur les adduits de Baylis-Hillman activés²⁷¹. Avec un complexe de l'iridium (entrée 9), la conversion en produit d'addition est également modeste (23%).

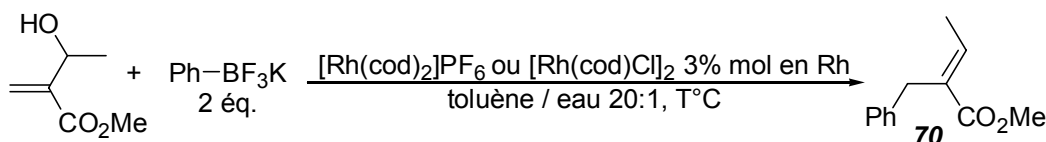
Ainsi, dans la suite des études, nous avons choisi d'utiliser les complexes [Rh(cod)₂]PF₆ et [Rh(cod)Cl]₂ comme catalyseurs en l'absence de ligand puisqu'ils mènent à l'alcène trisubstitué quantitativement avec de bonnes stéréosélectivités.

b) Température de réaction

Le couplage étant très rapide (1h) à 110°C, un abaissement de la température de réaction a été étudié (Tableau 29).

²⁷² Ce phénomène d'isomérisation avait déjà été observé en présence de catalyseur du ruthénium : Basavaiah, D.; Muthukumaran, K. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 713-714.

Tableau 29 : Température de réaction



Entrée	T (°C)	[Rh]	Tps (h)	Rdt (%)	E/Z
1	110°C	[Rh(cod) ₂]PF ₆	1	Quant.	95/5
2	110°C	[Rh(cod)Cl] ₂	1	90	95/5
3	80°C	[Rh(cod) ₂]PF ₆	1	Quant.	96/4
4	55°C ^(b)	[Rh(cod) ₂]PF ₆	20	85	98/2
5 ^(a)	55°C ^(b)	[Rh(cod)Cl] ₂	20	78	97/3
6	19°C ^(b)	[Rh(cod) ₂]PF ₆	120	67	98/2

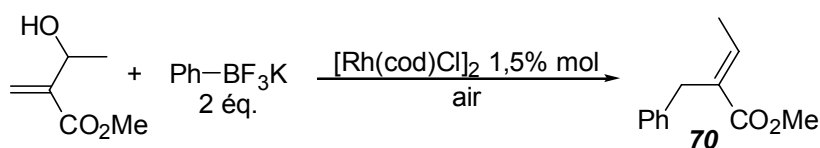
(a) Avec 1,2 éq de phényltrifluoroborate de potassium. (b) A l'air.

A 80°C, tout comme à 110°C, la conversion est totale en une heure (entrées 1 à 3). A 55°C, (entrées 4 et 5), la réaction est complète mais plus lente (20h), que ce soit avec [Rh(cod)₂]PF₆ ou bien avec [Rh(cod)Cl]₂. Par contre, à température ambiante (entrée 6), la conversion est incomplète. Il apparaît donc que la réaction peut être menée à 55°C, d'autant plus que la proportion d'isomère (*E*) est plus élevée à cette température. Il est par ailleurs à noter que la réaction peut être conduite à l'air sans affecter le rendement (entrée 4 à 6) et que la quantité de phényltrifluoroborate de potassium peut être abaissée à 1,2 équivalents (entrée 5). Cependant, comme certains organotrifluoroborates de potassium sont plus facilement réduits que le phényltrifluoroborate de potassium, nous avons préféré conserver une quantité de deux équivalents d'organométalliques dans la suite de notre étude.

c) Solvant

Différents solvants ou mélanges de solvants ont ensuite été évalués afin d'améliorer les stéréosélectivités avec le complexe [Rh(cod)Cl]₂ commercial (Tableau 30).

Tableau 30 : Etude du solvant



Entrée	Solvant	T (°C)	Tps (h)	Conv. (%)	Rdt (%)	E/Z
1	toluène / eau : 20/1	55	20	100	78	97/3
2	toluène	55	40	2	-	-
3	eau	55	26	90	47	98/2
4	MeOH	55	60	84	-	98/2
5	EtOH	70	5	61	-	98/2
6	toluène / EtOH : 1/1	70	5	45	-	98,5/1,5
7	toluène / MeOH : 1/1	55	5	30	-	99/1
8	toluène / MeOH : 1/1	70	4	98	86	99/1

La réaction ne s'effectue pas en l'absence de solvant protique puisque dans le toluène (entrée 2), la conversion est très faible. En revanche, dans l'eau (entrée 3), la conversion est élevée mais le rendement isolé plus modéré, de part la décomposition du substrat. Dans le méthanol ou l'éthanol (entrées 4 et 5), les conversions sont importantes (61% et 84% respectivement) mais l'éthanol semble moins bien adapté puisque la conversion atteinte à 70°C est inférieure à celle obtenue avec le méthanol à 55°C. Finalement, l'utilisation d'un mélange de deux solvants dont l'un est protique et l'autre apolaire aprotique (entrées 6 à 8) conduit à de meilleurs rendements. D'excellentes stéréosélectivités (99/1) ont été obtenues en employant un mélange de toluène et de méthanol (entrées 4 et 5) à une température de 70°C (entrée 5).

2. Applications

La rapidité de la réaction d'addition sur les adduits de Baylis-Hillman par rapport aux additions-1,4 sur d'autres substrats a permis de développer des conditions opératoires douces puisque la réaction peut être menée à l'air, sans ligand à 70°C avec de très bons rendements et stéréosélectivités. Nous nous sommes ensuite intéressés à la diversité des substrats et des organométalliques compatibles.

Différents adduits de Baylis-Hillman ont été synthétisés selon un protocole²⁷³ employant une quantité catalytique de base comme le DABCO ou la quinuclidine, en présence d'un léger excès d'acrylate, dans du méthanol ou dans un mélange de dioxane et d'eau (Schéma 166).

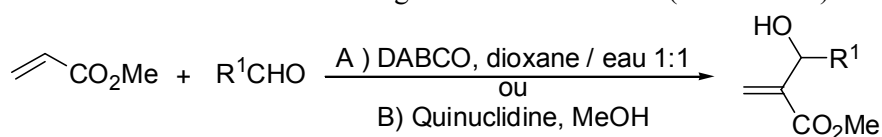


Schéma 166

²⁷³ (a) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413-5418. (b) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.

Ces composés ont ensuite été évalués en présence de différents aryltrifluoroborates de potassium (Schéma 167).

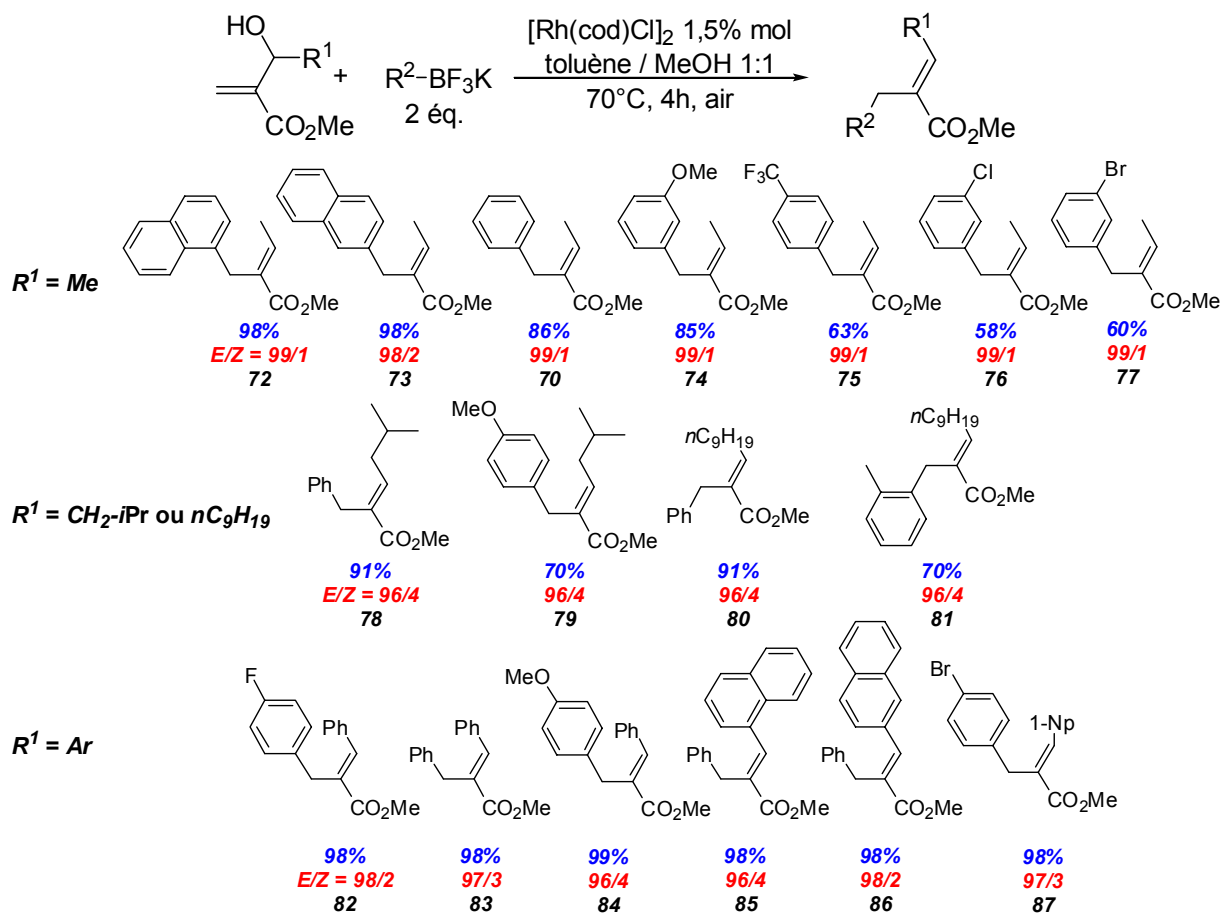


Schéma 167

Une grande variété d'oléfines trisubstituées a été obtenue avec des rendements élevés et de très bonnes stéréosélectivités, toujours supérieures à 96/4 en faveur de l'isomère (*E*). La réaction n'est pas sensible à la substitution de l'adduit de Baylis-Hillman puisqu'aucune différence significative n'a été observée au niveau des rendements ou des stéréosélectivités avec des substituant aromatiques ou aliphatiques. Les dérivés aliphatiques peuvent comporter de longues chaînes carbonées sans que les résultats ne soient significativement affectés. Cette réaction est donc plus générale que celle catalysée par le palladium sur les adduits de Baylis-Hillman^{271a}. De nombreux aryltrifluoroborates de potassium aussi bien substitués par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sont également adaptés. La réaction est même chimiosélective puisqu'avec un aryltrifluoroborate de potassium portant un atome de brome, seul le produit d'addition est observé. Ainsi, cette réaction est performante et s'applique sur une grande variété d'adduits de Baylis-Hillman et d'aryltrifluoroborates de potassium.

L'introduction de groupements éthyléniques, vinyliques ou aliphatiques a aussi été évaluée.

Tableau 31 : Alkyl-, alcényl-, et alcynyltrifluoroborates de potassium

$\text{HO}-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me}) + \text{R}^2-\text{BF}_3\text{K} \xrightarrow[2 \text{ éq.}]{\text{[Rh(cod)Cl]}_2 \text{ 1,5\% mol, air, toluène / MeOH 1:1, 70°C, 4h}} \text{R}^2-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$				
Entrée	Produit	Rdt (%)	E/Z (%)	
1		-	-	
2		-	-	
3 ^(a)		44	99/1	
4		91	99/1	
5		84	98/2	
6		94	96/4	

(a) avec trois équivalents de vinyltrifluoroborate de potassium.

Dans ces conditions, les alkyl- et les alcynyltrifluoroborates de potassium (entrées 1 et 2) ne réagissent pas, ce qui avait déjà été observé dans les réactions d'additions conjuguées sur les esters α,β -insaturés ou les α -aminoacrylates. En revanche, le vinyltrifluoroborate de potassium conduit à un diène avec une excellente stéréosélectivité et un rendement de 44% (entrée 3). Les alcényltrifluoroborates de potassium ont aussi fourni des stéréosélectivités très élevées et de bons rendements en diènes-1,4 (entrées 4 à 6). Ainsi, les alcényltrifluoroborates de potassium sont également adaptés et conduisent efficacement aux oléfines trisubstituées.

Enfin, dans les conditions optimisées, nous avons envisagé une diminution du taux catalytique (Schéma 168). L'alcène trisubstitué se forme efficacement avec un rendement de 90% et un rapport E/Z de 99/1, lorsque la réaction est menée avec un taux catalytique de 0,1% molaire, sous argon et avec des solvants distillés et dégazés.

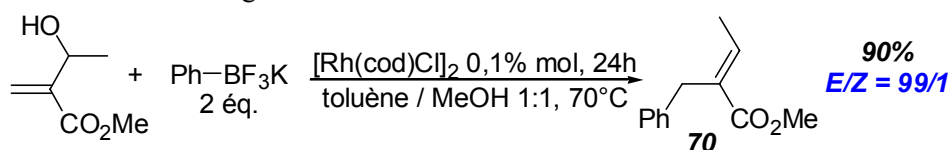


Schéma 168

B. Couplages avec les acides boroniques

Afin d'augmenter la diversité des organométalliques, nous avons évalué la réactivité des acides boroniques. Un essai préliminaire a été réalisé en présence du complexe dimère du rhodium dans un mélange toluène / eau à 55°C et à l'air, sur le substrat modèle précédemment employé (Schéma 169). L'oléfine se forme avec un rendement et une stéréosélectivité élevés, comparables à ceux obtenus avec le phényltrifluoroborate de potassium.

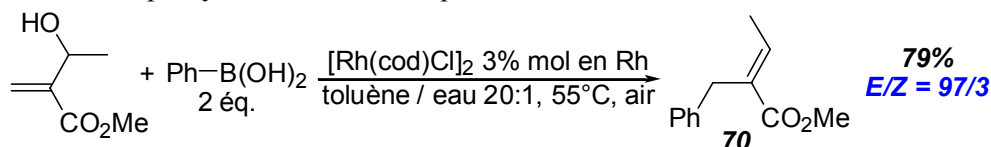


Schéma 169

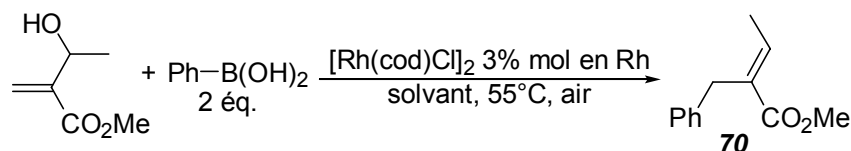
Ce résultat encourageant nous a conduit à poursuivre notre étude avec les dérivés du bore trivalent.

1. Optimisation des conditions expérimentales

Les conditions réactionnelles ont, tout d'abord, été optimisées afin d'obtenir de meilleurs rendements et stéréosélectivités.

Quelques solvants polaires protiques ont été testés puisque nous avons montré précédemment que lors de l'addition d'organotrifluoroborates de potassium, l'emploi de ce type de solvant conduisait à de bons résultats (Tableau 32).

Tableau 32 : Influence du solvant



Entrée	Solvant	Tps (h)	Conv. (%)	Rdt (%)	E/Z
1	toluène / eau 20:1	0,5	100	79	97/3
2	DMF / eau 20:1	0,5	7	-	-
3	eau	3	83	-	95/5
4	<i>i</i> PrOH	5	83	-	98/2
5	MeOH	0,5	100	90	99/1

L'utilisation d'un solvant plus polaire comme le DMF en présence d'eau comme cosolvant (entrée 2) conduit à une faible conversion par rapport au mélange de toluène / eau (entrée 1). En revanche, lorsque la réaction est menée en milieu protique, dans l'eau ou les alcools, de meilleures conversions sont obtenues (entrées 3 à 5). Dans le méthanol (entrée 5), la réaction est totale et la stéréosélectivité est augmentée jusqu'à 99/1 en faveur de l'isomère (*E*).

D'autres métaux de transition ont été évalués dans le méthanol à 55°C. Les dérivés du ruthénium (RuCl_3 ou $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$) et l'acétate de palladium se sont avérés peu actifs (conversions inférieures à 5%). En revanche, d'autres complexes du rhodium comme $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$ et $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ ont montré des réactivités comparables au complexe $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$. Ce complexe dimère commercial a été conservé en tant que catalyseur. Une diminution de la quantité de catalyseur de 1,5% à 0,5% molaire ne modifie ni le rendement ni le rapport *E/Z* en oléfine trisubstituée (Schéma 170).

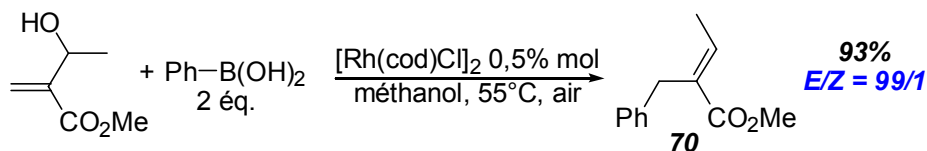


Schéma 170

Nous avons également employé des quantités moindres d'acide phénylboronique. Malheureusement, en dessous de deux équivalents d'organométallique, le rendement est affecté. Enfin, à température ambiante, même après 20 h de réaction, la réaction est incomplète (25%).

Les conditions expérimentales optimisées pour les acides boroniques sont donc très similaires à celle employées avec les organotrifluoroborates de potassium, mis à part l'emploi du méthanol comme solvant.

2. Applications

La généralité des conditions précédemment optimisées ont été évaluées lors du couplage de différents adduits de Baylis-Hillman avec une variété d'acides boroniques.

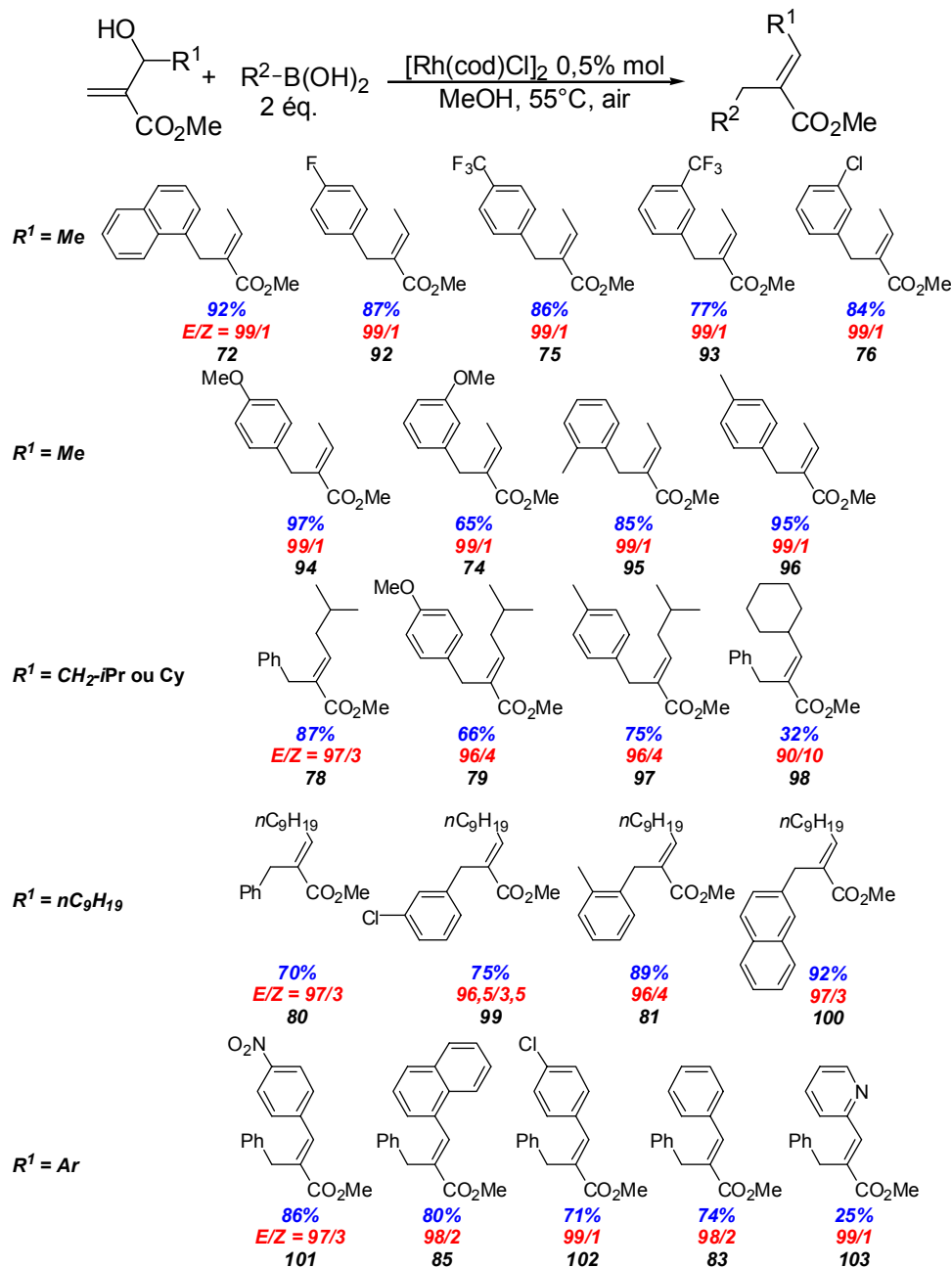


Schéma 171

Différents adduits de Baylis-Hillman, qu'ils soient substitués par des groupements aromatiques ou alkyles participent efficacement à cette réaction. Seuls les substrats comportant des groupements cyclohexyle et pyridyle conduisent à des rendements plus modestes. La stéréosélectivité est toujours supérieure à 96/4 avec l'ensemble des adduits de Baylis-Hillman testés (sauf le dérivé cyclohexyle). Les meilleures stéréosélectivités ont été obtenues avec les dérivés méthyliques et ne dépendent pas du substituant introduit lors de la réaction.

La diversité des acides arylboroniques compatibles est également riche. Ces dérivés peuvent aussi bien être substitués par des groupements électroattracteurs qu'électrodonneurs, sans qu'une différence significative de réactivité n'apparaisse.

Des adduits de Baylis-Hillman dérivés de cétone²⁷⁴, amide²⁷³ et cyano²⁷³ α,β -insaturés ont également été testés (Schéma 172). Avec la cyclohexénone α -substituée, aucune réaction d'addition n'a été observée²⁷⁵. Les dérivés de type amide ou cyano se sont montrés peu réactifs et mènent à de faibles conversions.

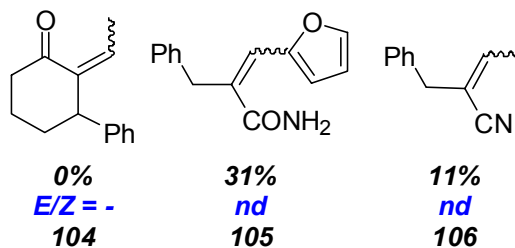


Schéma 172

D'autres adduits de Baylis-Hillman pourraient être testés afin d'étendre la gamme des substrats compatibles. Néanmoins, sur les dérivés de type esters, la réaction d'addition s'avère très générale.

²⁷⁴ Gatri, R.; El Gaied, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7835-7836.

²⁷⁵ Une faible conversion (34%, $E/Z = 86/14$) a été obtenue avec le phényltrifluoroborate de potassium en présence de 3% mol $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$ et de dppp, à 110°C dans un mélange de toluène et d'eau.

C. Réactivité comparée RBF_3K et $\text{RB}(\text{OH})_2$

Nous avons effectué une étude comparative de la réactivité des acides boroniques par rapport aux organotrifluoroborates de potassium. Un suivi de la conversion en fonction du temps a été effectué dans des conditions réactionnelles identiques, c'est-à-dire, dans un mélange de toluène / eau à 55°C (Figure 9).

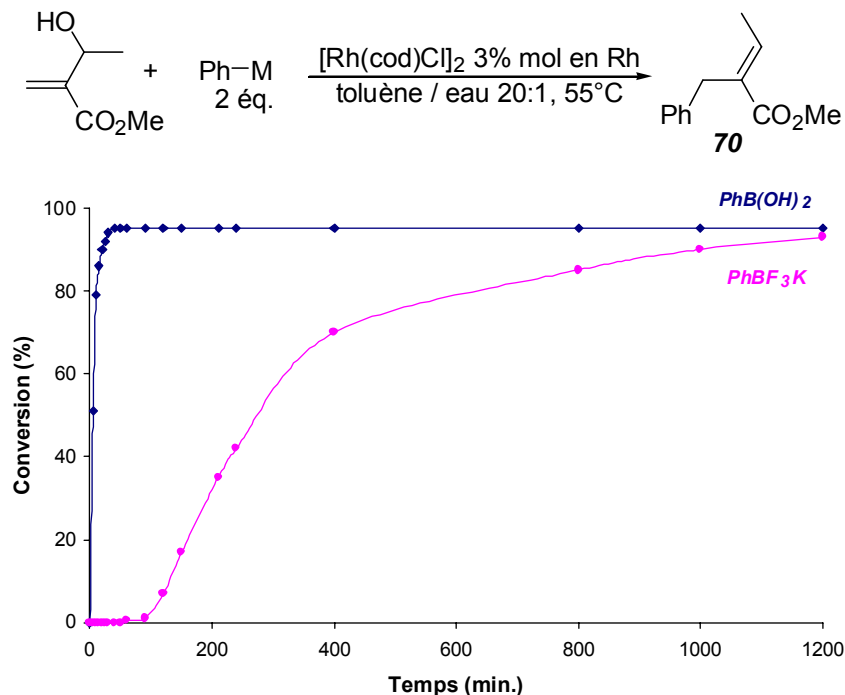
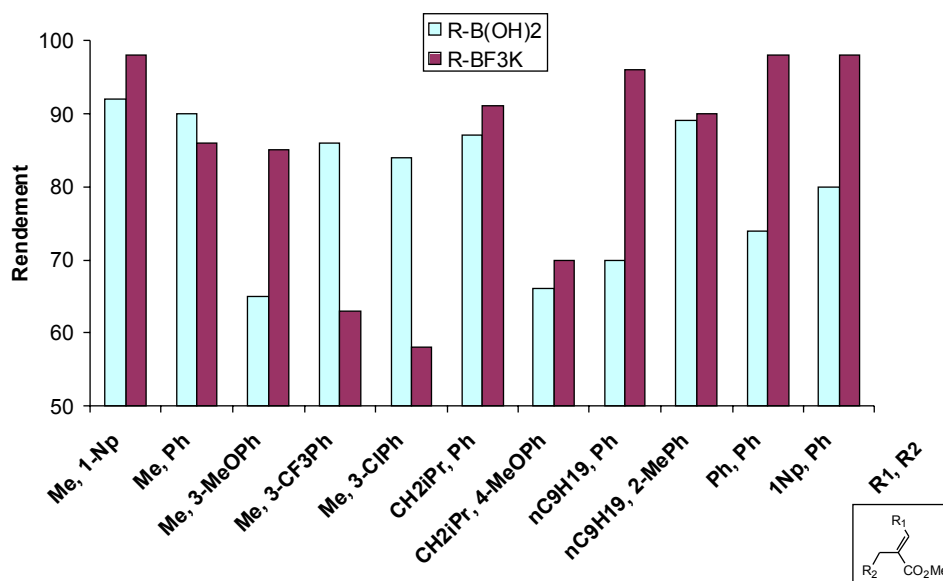


Figure 9 : Réactivité comparée entre PhBF_3K et $\text{PhB}(\text{OH})_2$

La réaction est beaucoup plus rapide avec l'acide phénylboronique qu'avec le phényltrifluoroborate de potassium. En effet, en trente minutes, la réaction est complète avec le dérivé trivalent du bore alors qu'avec le complexe ate du bore, vingt heures sont nécessaires. Dans ces conditions, les acides boroniques montrent donc une réactivité accrue par rapport aux organotrifluoroborates de potassium.

La comparaison des rendements et des stéréosélectivités obtenus lors de l'addition de ces organométalliques sur différents adduits de Baylis-Hillman a aussi été réalisée (Figure 10). Aucune différence n'a été observée entre les deux organométalliques au niveau des stéréosélectivités. En revanche, les organotrifluoroborates de potassium permettent souvent d'obtenir de meilleurs rendements en produit d'oléfin.

Figure 10 : Comparaison des rendements en oléfine (*E*) entre RB(OH)₂ et RBF₃K

D. Etude mécanistique

La réaction d'addition conjuguée sur les adduits de Baylis-Hillman en présence de dérivés du bore mène exclusivement aux alcènes (*E*). Pour comprendre cette préférence, nous nous sommes intéressés au mécanisme réactionnel.

L'adduit de Baylis-Hillman comporte à la fois une fonction alcool allylique, susceptible de conduire, via une addition oxydante, à un complexe π -allyle, et une fonction alcène activée capable de réagir selon un mécanisme d'addition conjuguée. En conséquence, deux mécanismes peuvent être formellement envisagés : un mécanisme de type π -allyle et un mécanisme de carbométallation suivie d'une β -hydroxyélimination (Figure 11).

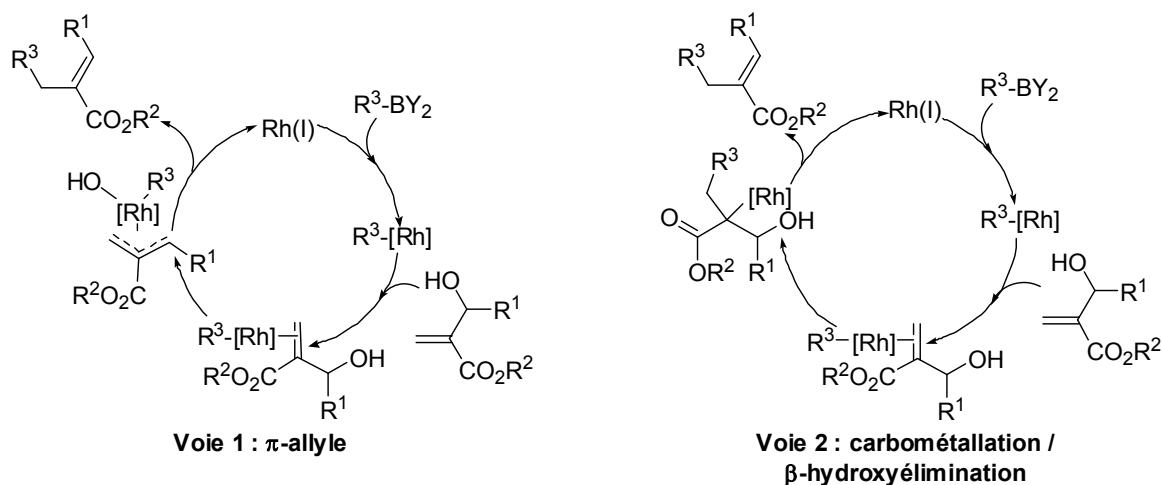


Figure 11 : Deux mécanismes possibles

Dans les deux mécanismes proposés, la première étape est une transmétallation entre le complexe du rhodium et le dérivé du bore formant un complexe arylrhodium sur lequel l'adduit de Baylis-Hillman se coordonne par la double liaison. Deux chemins réactionnels sont ensuite envisageables. Un complexe π -allyle²⁷⁶ peut être obtenu par une addition oxydante pour conduire à l'oléfine trisubstituée après une élimination réductrice (Figure 11). La formation d'un complexe π -allyle a été proposé par Kabalka lors de l'addition d'organotrifluoroborates de potassium sur les adduits de Baylis-Hillman activés en présence de palladium^{271a}.

L'autre chemin réactionnel possible comprend l'insertion de l'oléfine dans la liaison arylrhodium suivie d'une β -hydroxyélimination²⁷⁷ (Figure 11). Les mécanismes impliquant une β -hydroxyélimination²⁷⁷ sont peu nombreux dans la littérature. Ce type de processus a cependant été proposé par Murahashi²⁷⁸ lors d'un couplage catalysé par le palladium entre un adduit de Baylis-Hillman et un alcool (Schéma 173). Dans cette réaction, le mécanisme favorisé est une réaction de β -hydroxyélimination, bien que trois hydrogènes soient en position β du palladium. La β -élimination d'hydrure n'a pas lieu car les hydrogènes ne peuvent pas être en position *cis* par rapport au palladium du fait de la complexation des fonctions hydroxyle et ester.

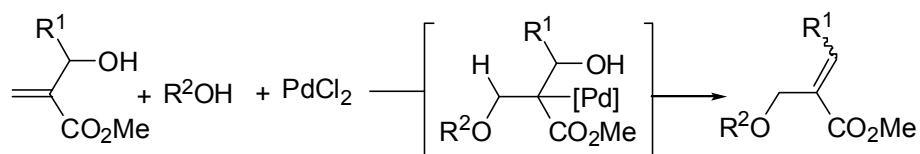


Schéma 173

Pour déterminer le mécanisme intervenant dans cette réaction, nous avons réalisé une étude avec un substrat deutéré en alpha par rapport à l'alcool (Schéma 174). Avec ce dérivé, la composition des produits deutérés obtenus ne doit pas être identique avec le mécanisme de type π -allyle ou le mécanisme d'addition-1,4 / β -hydroxyélimination. Selon le processus de type π -allyle, l'élimination réductrice peut se réaliser de manière équiprobable sur les deux atomes de carbone symétriques et deux régioisomères seront obtenus dans des proportions identiques. Par un mécanisme d'addition-1,4 / β -hydroxyélimination, l'insertion de la double liaison dans la liaison phénylrhodium est régiosélective et un seul produit sera obtenu après β -hydroxyélimination.

²⁷⁶ Pour un exemple de complexe π -allylrhodium : Evans, P. A.; Leahy, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8974-8975.

²⁷⁷ Exemples de processus catalytiques impliquant une β -hydroxyélimination sur un métal de transition : (a) Sorek, Y.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1986**, *82*, 3431-3438. (b) Sorek, Y.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1989**, *85*, 1169-1179. (c) Dumlao, C. M.; Francis, J. W.; Henry, P. M. *Organometallics* **1991**, *10*, 1400-1405. (d) Saito, S.; Hara, T.; Takahashi, N.; Hirai, M.; Moriwake, T. *Synlett* **1992**, 237-238. (e) Ma, S.; Lu, X. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 305-309. (f) Matsushima, Y.; Kikuchi, H.; Uno, M.; Takahashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2475-2482. (g) Kondo, T.; Kaneko, Y.; Tsunawaki, F.; Okada, T.; Shiotsuki, M.; Morisaki, Y.; Mitsudo, T. *Organometallics* **2002**, *21*, 4564-4567.

²⁷⁸ Hosokawa, T.; Sugafuji, T.; Yamanaka, T.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 253-255.

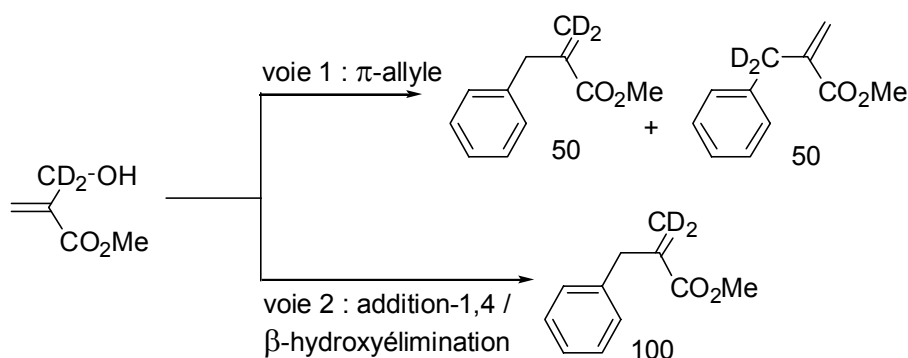


Schéma 174

La préparation du substrat deutéré a été effectuée par réaction entre le formaldéhyde deutéré et l'acrylate de méthyle en présence de DABCO avec un rendement de 51%. Ce substrat a ensuite été engagé dans la réaction d'addition avec le phényltrifluoroborate de potassium et avec l'acide phénylboronique, dans les conditions optimisées et adaptées à chacun des organométalliques (Schéma 175).

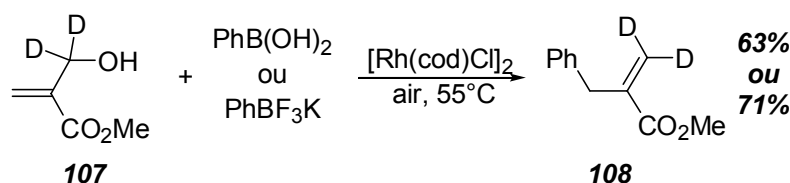


Schéma 175

Quelque soit le dérivé du bore, un seul produit deutéré en position terminale de la double liaison a été obtenu avec de bons rendements. Cette totale régiosélectivité ne peut être expliquée que par un mécanisme d'addition conjuguée / β -hydroxyélimination. De nouveaux éléments en faveur de ce mécanisme ont pu être apportés par l'emploi de substrats dont la fonction alcool est protégée ou activée (Schéma 176).

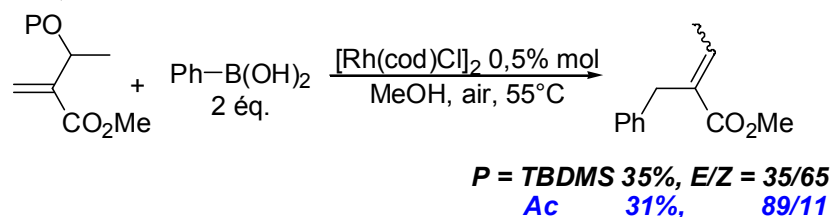


Schéma 176

Lorsque la fonction alcool est activée sous forme d'acétate, le rendement en oléfine est faible. Ce résultat n'est pas en faveur d'un mécanisme π -allyle puisque les alcools allyliques activés sous forme d'acétate sont généralement plus réactifs que les alcools non activés²⁷¹. Avec le dérivé protégé sous forme d'éther silylé (TBDMS), le rendement est identique (35%). Or ce type de substrat est généralement inerte dans les couplages de type π -allyle, ce qui conforte une nouvelle fois le mécanisme proposé.

Ainsi, d'après ces différentes expériences, le mécanisme réactionnel que nous proposons dans la réaction d'addition de dérivés du bore catalysée par le rhodium sur les adduits de Baylis-Hillman est un mécanisme, peu courant, d'addition-1,4 / β -hydroxyélimination.

III. Extensions et perspectives

Parmi les développements possibles de cette réaction, nous nous sommes particulièrement intéressés à la réalisation d'une di-addition sur les adduits de Baylis-Hillman et à la déracémisation de ces composés.

A. Double addition conjuguée

A l'issue de la réaction d'addition sur les adduits de Baylis-Hillman, le produit obtenu est un ester α,β -insaturé susceptible d'être engagé dans une seconde addition²⁰⁶. Nous avons cherché à réaliser cette double introduction de groupements aryles.

Un essai préliminaire a été effectué dans les conditions d'additions-1,4 développées sur les α -aminoacrylates en version non asymétrique, de manière à favoriser la seconde réaction d'addition. Dans ces conditions, un mélange de composés de mono-addition et de di-addition a été obtenu dans un rapport de 70/30²⁷⁹ (Schéma 177).

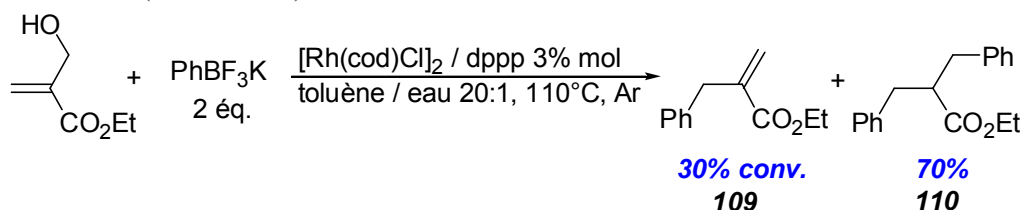


Schéma 177

A partir de ce résultat encourageant, nous avons essayé de déterminer s'il était possible de réaliser une mono addition avec un premier organométallique puis d'ajouter un second organométallique conduisant au composé de di-addition dissymétrique. Dans un premier temps, nous avons cherché à contrôler la mono addition avec le phényltrifluoroborate de potassium, en utilisant des conditions où la réaction est lente, soit à 70°C dans un mélange de toluène / eau (Schéma 178). L'oléfine a alors pu être majoritairement obtenue avec 92% de conversion en utilisant une quantité contrôlée de phényltrifluoroborate de potassium (1,1 équ.).

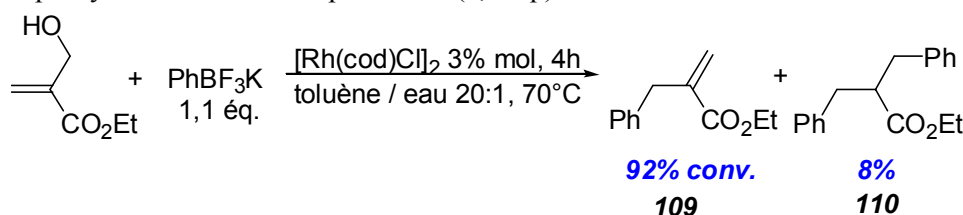


Schéma 178

L'ajout d'un second organométallique en fin de réaction a ensuite été tenté dans les mêmes conditions (Schéma 179). Malheureusement, l'addition conjuguée ne s'effectue pas efficacement et seulement 5% de produit de di-addition croisée est récupéré.

²⁷⁹ Sur un adduit de Baylis-Hillman α -substitué par rapport à la fonction hydroxyle, aucune réaction de di-addition n'a été observée.

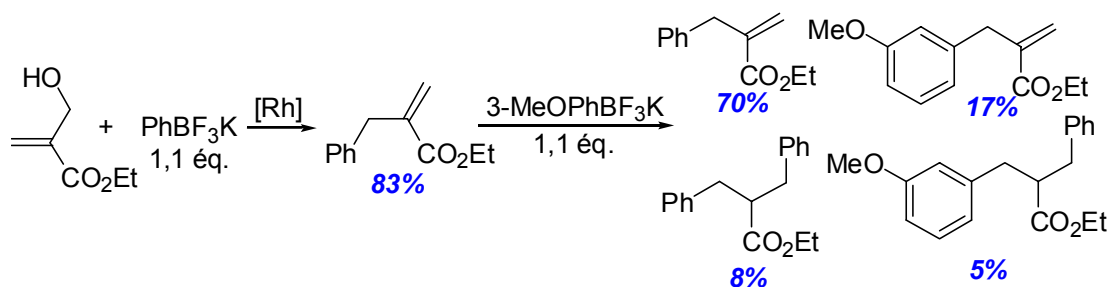


Schéma 179

Ainsi, dans ces conditions, il n'a pas été possible de réaliser une réaction de di-addition croisée. Cependant, la modification des paramètres réactionnels comme la température ou le solvant, devrait permettre d'atteindre cet objectif.

B. Déracémisation

1. Par addition catalysée par le rhodium

Nous avons également envisagé la déracémisation d'adduits de Baylis-Hillman en utilisant la réaction d'addition-1,4 / β -hydroxyélimination.

En effet, lors la réaction de Baylis-Hillman, le contrôle du centre asymétrique est encore délicat et peu d'exemples de réactions de Baylis-Hillman asymétriques^{262g} ont été décrits (Schéma 180).

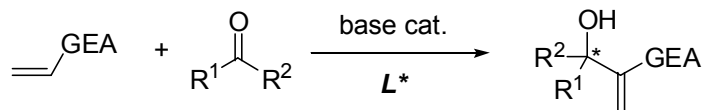


Schéma 180

En revanche, l'obtention d'adduits de Baylis-Hillman énantiopurs peut être réalisée par des processus enzymatiques²⁸⁰ via une résolution cinétique dynamique ou non (Schéma 181). Lors de cette résolution cinétique, un seul des deux énantiomères réagit avec l'enzyme, ce qui permet de séparer aisément l'adduit de Baylis-Hillman énantiopur et le produit protégé formé. Dans des conditions épimérisantes, il est possible de transformer la totalité du substrat, en adduit de Baylis-Hillman énantiopur protégé, la résolution est alors cinétique et dynamique.

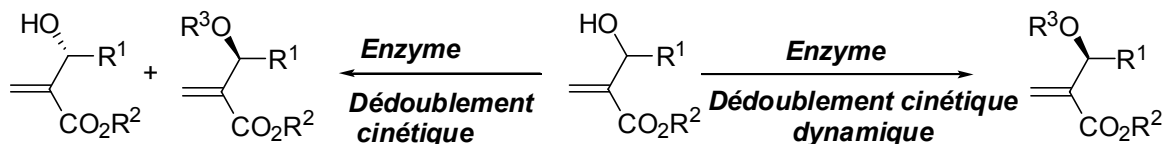


Schéma 181

Des méthodes de dédoublement sur des composés activés sous forme d'acétate ou de carbonate^{281,282} ont également été développées via des réactions de substitution avec des nucléophiles.

²⁸⁰ Revues sur les réactions de résolutions cinétiques enzymatiques : (a) Pamiès, O.; Bäckvall, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3262. (b) Garcia-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-384.

²⁸¹ Trost, B. M.; Hon-Chung, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534-3535.

²⁸² Cho, C. W.; Kong, J. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1337-1339.

Trost²⁸¹, par exemple, a décrit une réaction de substitution π -allylique asymétrique permettant une déracémisation efficace par un dédoublement cinétique. La réaction catalysée par le palladium est menée en présence d'un ligand de symétrie C_2 et de phénols à température ambiante et conduit aux dérivés de Baylis-Hillman avec des excès énantiomériques atteignant 92% (Schéma 182).

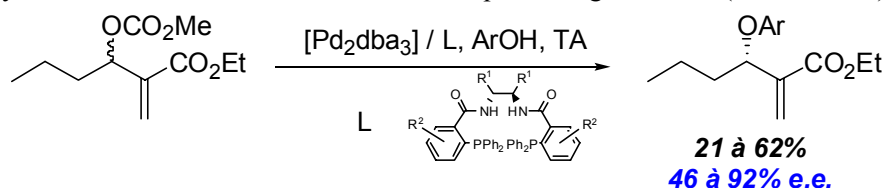


Schéma 182

En utilisant la réaction d'addition-1,4 / β -hydroxyélimination sur les adduits de Baylis-Hillman, nous avons essayé de réaliser une déracémisation par ajout d'un ligand chiral et en employant deux fois moins d'organométallique (Tableau 33).

Tableau 33 : Essais de déracémisation

Entrée	[M]	Solvant	T (°C)	Conv. 70 (%)	e.e. (%)
1	[Rh(=)Cl] ₂	méthanol	40	-	-
2	[Rh(=)Cl] ₂	méthanol	80	11	-
3	[Rh(cod)Binap]PF ₆	toluène / eau : 20/1	110	60	4

Nous avons testé des complexes du rhodium avec lesquels la cinétique de la réaction était plus lente. Avec le complexe [Rh(=)Cl]₂ (entrée 1 et 2), la réaction ne s'effectue presque pas. Avec un complexe du rhodium préformé (entrée 3), la conversion s'arrête par contre à 60%. Malheureusement, le produit de départ récupéré est presque racémique, ce qui indique que la déracémisation ne s'effectue pas dans ces conditions.

L'emploi d'autres ligands chiraux pourrait peut être conduire à la déracémisation de l'adduit de Baylis-Hillman.

2. Additions sur les aza-Baylis-Hillman

Nous avons également testé les substrats d'aza-Baylis-Hillman²⁸³ en espérant qu'il serait possible de créer et contrôler deux centres asymétriques par résolution cinétique dynamique ou non.

Sur le substrat d'aza-Baylis-Hillman testé comportant une fonction amine protégée par un tosyle, que ce soit avec un complexe cationique du rhodium ou un complexe dimère, à 55°C ou 110°C et en présence de phényltrifluoroborate de potassium ou d'acide phénylboronique, seul le produit d'addition-élimination est récupéré (Schéma 183). Aucune sélectivité n'est obtenue entre les isomères (*E*) et (*Z*) puisque les deux dérivés se forment dans des proportions similaires : 55/45.

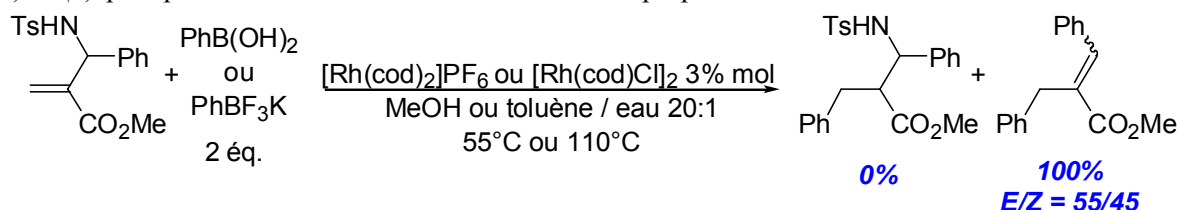


Schéma 183

Malgré tout, cette étude pourrait être approfondie en employant un substrat d'aza-Baylis-Hillman dont la fonction amine est protégée par un moins bon groupe partant que le tosyle, comme un groupement *tert*-butoxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl.

²⁸³ Pour la synthèse des aza-Baylis-Hillman : (a) Génisson, Y.; Massadier, C.; Gautier-Luneau, I.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2869-2872. (b) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6498-6501.

C. Conclusion

Nous avons développé une réaction d'addition conjuguée efficace sur les adduits de Baylis-Hillman en présence de dérivés du bore²⁸⁴ conduisant à des oléfines trisubstituées de stéréochimie (*E*) avec de bons rendements et stéréosélectivités. Le mécanisme de cette réaction est un processus original d'addition conjuguée / β -hydroxyélimination. Les conditions réactionnelles développées sont douces puisque la réaction est menée à des températures modérées, sans ligand et à l'air. Les acides boroniques et les organotrifluoroborates de potassium se sont montrés particulièrement réactifs. Par ailleurs, la réaction tolère une grande variété de substrats comportant en position α aussi bien un groupement alkyle qu'aryle et est donc plus générale que les méthodes décrites dans la littérature^{271a}.

Les oléfines *trans* trisubstituées sont des précurseurs²⁸⁵ de nombreuses molécules²⁸⁶ tels que les dérivés de l'indanone^{286d}. La réaction d'addition conjuguée catalysée par le rhodium sur les adduits de Baylis-Hillman pourrait donc constituer une nouvelle alternative dans la synthèse de ces produits.

²⁸⁴ (a) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1108-1109. (b) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Adv. Synth. Catal.* sous presse et resultats non publiés.

²⁸⁵ Nadin, A.; Owens, A. P.; Castro, J. L.; Harrison, T.; Shearman, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 37-41.

²⁸⁶ (a) Levai, A.; Patonay, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 747-753. (b) Dimmock, J. R.; Kandepu, N. M.; Nazarali, A. J.; Kowalchuck, Motaganahalli, N.; Quail, J. W.; Mykytiuk, P. A.; Audette, G. F.; Prasad, L.; Perjesi, P.; Allen, T. M.; Santos, C. L.; Szydlowski, J.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1358-1366. (c) Lee, H. J.; Kim, T. K.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, 22, 1063-1064. (d) Basavaiah, D.; Mallikarjuna Reddy, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3025-3027.

Chapitre 3 : Approche synthétique de la Biphénomycine A

La résistance aux antibiotiques, développée par des bactéries en milieu hospitalier, est un problème de santé publique majeur et fait toujours l'objet de nombreuses recherches²⁸⁷. La Vancomycine²⁸⁸ (Schéma 184) est un des antibiotiques qui a été longtemps considéré comme dernier recours contre les bactéries à Gram positif²⁸⁹, surtout contre les staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*).

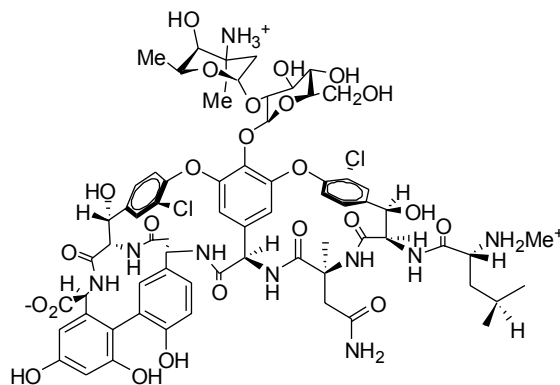


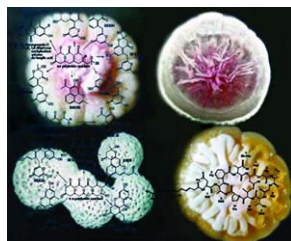
Schéma 184

En 1997 sont apparues de nouvelles souches de staphylocoques dorés présentant une résistance à la Vancomycine, ce qui accéléra la recherche de nouveaux antibiotiques²⁹⁰. En particulier, les molécules de la famille des cyclopeptides possédant une activité potentielle contre les bactéries à Gram positif comme les Biphénomycines ont été examinées.

I. Rappels bibliographiques

A. Isolement et identification

Les Biphénomycines A et B ont été isolées en 1985 de bouillon de culture de *Streptomyces griseorubiginosus* 43708 (Figure 12) par les laboratoires Fujisawa^{291a-c}.

Figure 12 : *Streptomyces*

²⁸⁷ (a) Carl, N. *Nature* **2004**, 431, 899-902. (b) Leeb, M. *Nature* **2004**, 431, 892-893.

²⁸⁸ Synthèse : (a) Evans, D. A.; Wood, M. R.; Trotter, B. W.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2700-2704. (b) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Wissinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096-2152. (c) Boger, D. L.; Mihazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Castle, S. L.; Loiseleur, O.; Jin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10004-10011.

²⁸⁹ Revues : (a) Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1172-1193. (b) Hubbard, B. K.; Walsh, C. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 730-765.

²⁹⁰ Levy, S. B. *Adv. Drug Del. Rev.* **2005**, 57, 1446-1450.

²⁹¹ (a) Ezaki, M.; Hashimoto, S.; Komori, T.; Umehara, K.; Kohsaka, M. Brevet Européen 0144238A2, 12 juin 1985. (b) Ezaki, M.; Iwami, M.; Yamashita, M.; Hashimoto, S.; Komori, T.; Umehara, K.; Mine, Y.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1453-1461. (c) Uchida, I.; Shigemastu, N.; Ezaki, M.; Hashimoto, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1462-1468. (d) Kannan, R.; Williams, D. H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5435-5437. (e) Brown, F. K.; Hempel, J. C.; Dixon, J. S.; Amato, S.; Mueller, L.; Jeffs, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7328-7333.

La biosynthèse de la paroi cellulaire s'effectue en plusieurs étapes : les sucres (MurNAc et GlcNAc) sont biosynthétisés et reliés entre eux dans le cytoplasme sachant que le sucre MurNAc comporte un pentapeptide de séquence L-Ala- γ -D-Glu-X-D-Ala-D-Ala (X = m-DAP : bactérie à Gram négatif, X = L-Lys : bactérie à Gram positif). Les disaccharides formés sont transférés à la surface de la cellule par un transporteur lipidique. La transglycosilation des résidus sucres par polymérisation conduit ensuite à l'élongation du peptidoglycane (Figure 14).

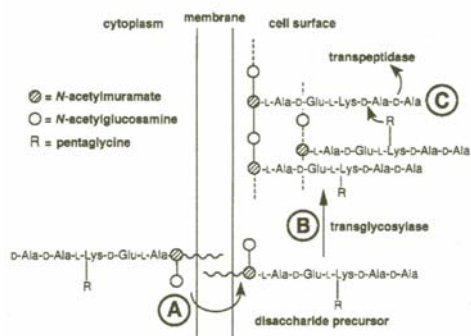


Figure 14 : Biosynthèse du peptidoglycane

Il a été montré²⁸⁹ que la Vancomycine bloquait l'action à la fois des transglycosylases et des transpeptidases par formation de liaisons hydrogènes avec la chaîne terminale du pentapeptide N-Acétyl-D-Ala-D-Ala (Figure 15). Les nouvelles souches de bactéries présentant une résistance à la Vancomycine possèdent une chaîne terminale transformée en N-Acétyl-D-Ala-D-Lactate. L'affinité avec la Vancomycine par la perte d'une liaison hydrogène est alors divisée par mille.

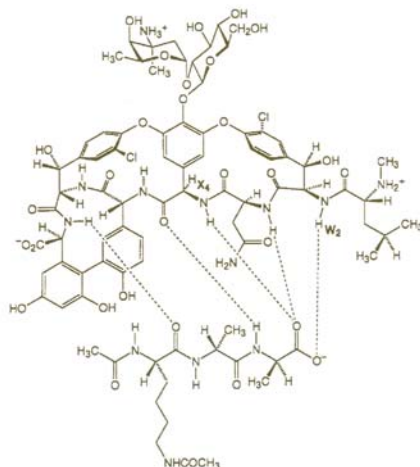


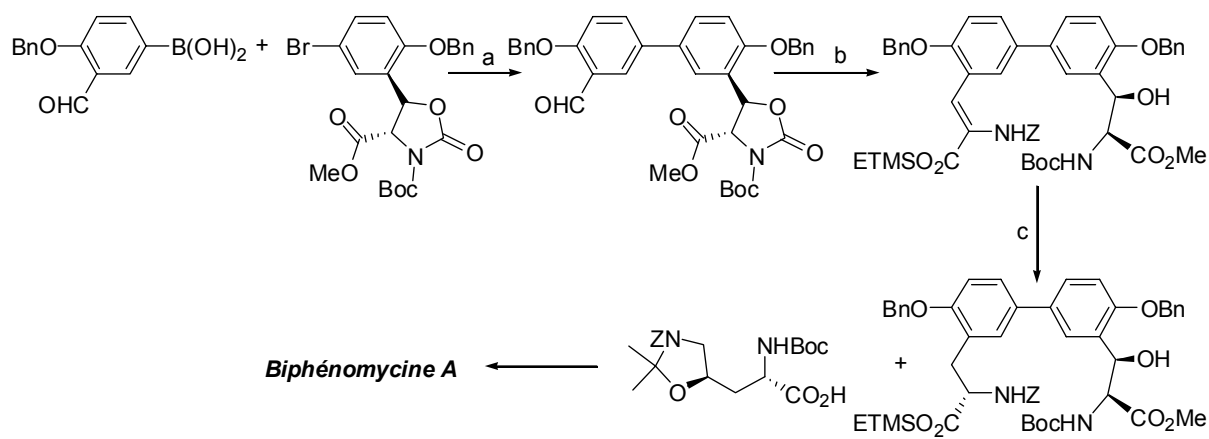
Figure 15 : Mode d'action de la Vancomycine

Dans le cas de la Biphénomycine A, différentes expériences RMN n'ont pas mis en évidence l'existence d'une interaction par liaison hydrogène entre la molécule et la chaîne terminale du pentapeptide N-Acétyl-D-Ala-D-Ala^{291d}. Il semble donc que cette molécule n'ait pas exactement le même mode d'action. A ce jour, aucune étude approfondie n'a permis d'apporter de nouveaux éléments de compréhension du mode d'action de la Biphénomycine A.

C. Synthèses totales

Les premières synthèses totales des Biphénomycines A²⁹² et B^{293,294} ont été publiées par Schmidt en 1991 (Biphénomycine B) et 1992 (Biphénomycine A) et reposent sur la réalisation du motif biaryle en début de synthèse suivie de fonctionnalisations avant de fermer le cycle par un double couplage peptidique avec l'acide aminé sud²⁹⁵.

Dans la première synthèse totale de la Biphénomycine A^{292a} (Schéma 186), le motif biaryle est formé par un couplage de Suzuki-Miyaura entre un acide boronique et un dérivé bromé comportant une oxazolidinone préparée selon la méthode d'Evans en quatre étapes avec un rendement de 55%. L'ouverture de cette oxazolidinone permet de libérer l'acide aminé β -hydroxylé présent sur la partie est de la molécule. L'acide aminé de la partie ouest de la molécule est introduit par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons²⁹⁶ avec un phosphonate approprié suivi d'une hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe du rhodium. Le cycle à quinze chaînons de la Biphénomycine A est ensuite synthétisé par un double couplage peptidique avec l'acide aminé sud. Par cette approche, la Biphénomycine A a été obtenue avec un rendement de 7% en 13 étapes.



(a) (i) THF, Pd(PPh₃)₄, reflux, 1h puis Na₂CO₃ 12 % mol, reflux, 24 h

(b) (i) Cs₂CO₃, MeOH, TA, 2 h (ii) N-Z(diméthoxyphosphoryl)glycinate de triméthylsilyléthyle, DBU, CH₂Cl₂, -78°C, 15h

(c) [Rh(cod)((R,R)-Dipamp)]BF₄, H₂, MeOH, TA, 72h

Schéma 186

²⁹² (a) Schmidt, U.; Leitenberger, V.; Meyer, R.; Griesser, H.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 951-953 (b) Schmidt, U.; Leitenberger, V.; Griesser, H.; Schmidt, J.; Meyer, R. *Synthesis* **1992**, 1248-1254.

²⁹³ (a) Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Lieberknecht, A.; Griesser, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 275-277.

(b) Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Griesser, H.; Lieberknecht, A. *Synthesis* **1992**, 1025-1030.

²⁹⁴ Une seconde synthèse totale de la Biphénomycine B a été brevetée par Bayer : Lampe, T.; Adelt, I.; Beyer, D.; Brunner, N.; Endermann, R.; Ehler, K.; Kroll, H. P.; Von Nussbaum, F.; Raddatz, S.; Rudolph, J.; Schiffer, G.; Schumacher, A. Brevet WO 012816, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, 140, 164239.

²⁹⁵ (a) Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Stäbler, F.; Lieberknecht, A. *Synthesis* **1991**, 409-413. (b) Rudolph, J.; Hannig, F.; Theis, H.; Wischnat, R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3153-3155. (c) Paintner, F. F.; Allmendinger, L.; Bauschke, G.; Klemann, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1423-1426.

²⁹⁶ Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1984**, 53-60.

Dans la seconde synthèse totale de la Biphénomycine A^{292b} (Schéma 187), le motif biaryle est formé par couplage de type Negishi, catalysé par le palladium, entre un dérivé zincique et un composé iodé aromatique. L'acide aminé de la partie est ensuite formé par une réaction d'addition-élimination d'un nucléophile carboné approprié sur un chlorure d'acide suivi d'une hydrogénation asymétrique basée sur un dédoublement cinétique dynamique^{297,298} (e.d. = 90% et e.e. = 95%). L'acide aminé (ouest) dérivé de la phénylalanine est à nouveau obtenu par une réaction d'oléfination de type Horner-Emmons-Wadsworth suivie d'une hydrogénation asymétrique de l' α -aminoacrylate formé. (e.e. = 90%). Un double couplage peptidique avec l'acide aminé sud mène ensuite à la Biphénomycine A. Par cette approche, la Biphénomycine A a été obtenue avec un rendement de 15% en 14 étapes.

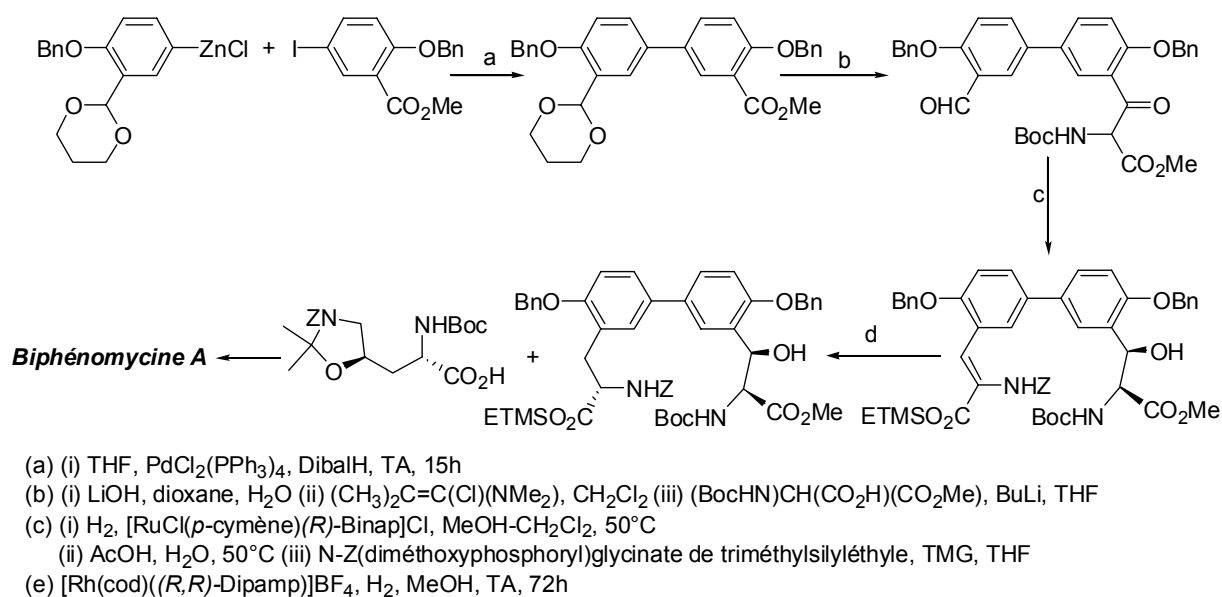


Schéma 187

Des analogues de Biphénomycines ont été préparés à partir d'un biaryle commercial²⁹⁹ ou bien par homocouplage intramoléculaire d'iodures³⁰⁰ aromatiques.

²⁹⁷ (a) Genet, J. P.; Mallart, S.; Jugé, S. *Brevet Français* n°8911159, **1989** (b) Noyori, R.; Ikeda, T.; Onkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketoni, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

²⁹⁸ Revues : (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56. (b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851. (c) Faber, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004-5010. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327. (e) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32.

²⁹⁹ Carlström, A. S.; Fredj, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 1216-1217.

³⁰⁰ Carboneille, A. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477-3480.

II. Approche synthétique développée

Les précédentes synthèses de la Biphénomycine A consistaient à réaliser un couplage biarylique et ensuite à aménager le biaryle obtenu. Nous envisageons une voie d'accès à la Biphénomycine A plus convergente, où la formation du biaryle sera effectuée à un stade plus avancé, c'est à dire après fonctionnalisation des différents acides aminés (est et ouest)³⁰¹. Selon cette approche, la molécule finale sera obtenue par un couplage de type Suzuki-Miyaura¹⁵ entre les dérivés **112** et **113** permettant la formation du pont biaryle, suivi d'un double couplage peptidique avec l'acide aminé **114**.

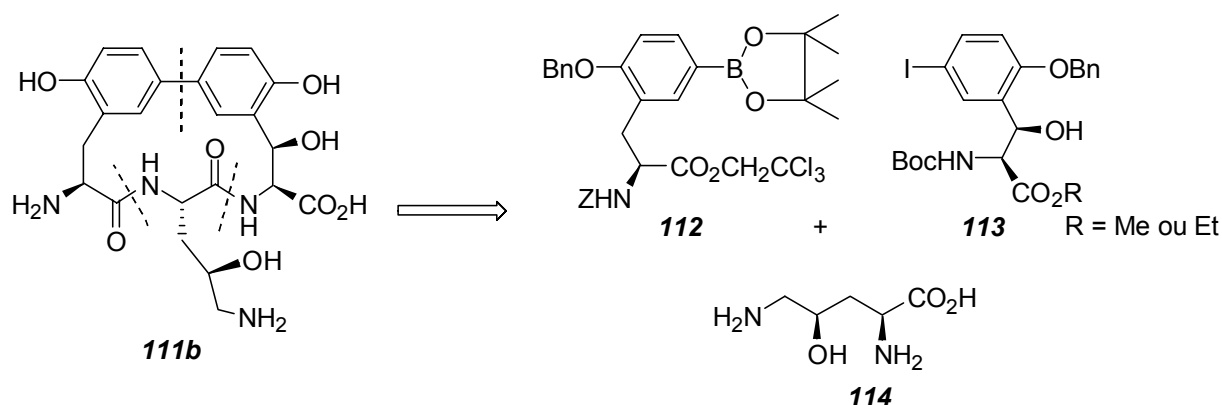


Schéma 188

Les groupements protecteurs choisis sont orthogonaux sur les composés **112** et **113** : un groupement benzyloxycarbonyl (Z) et *tert*-butoxycarbonyl (Boc) sur les fonctions amines et un ester trichloroéthyle et méthylique.

³⁰¹ Une approche synthétique similaire de la Biphénomycine B a été récemment décrite : Lépine, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2981-2984.

A. Synthèse de la boronophénylalanine

Les méthodes de synthèse les plus employées des dérivés de la phénylalanine convergent en quatre voies principales dont les deux premières visent à employer des réactions de type Heck²¹² ou Wittig-Horner²⁹⁶ suivies d'hydrogénations asymétriques catalytiques²¹³. Les méthodes type Shöllkopf³⁰² ou bien Strecker asymétrique^{211b} sont également efficaces (Schéma 189).

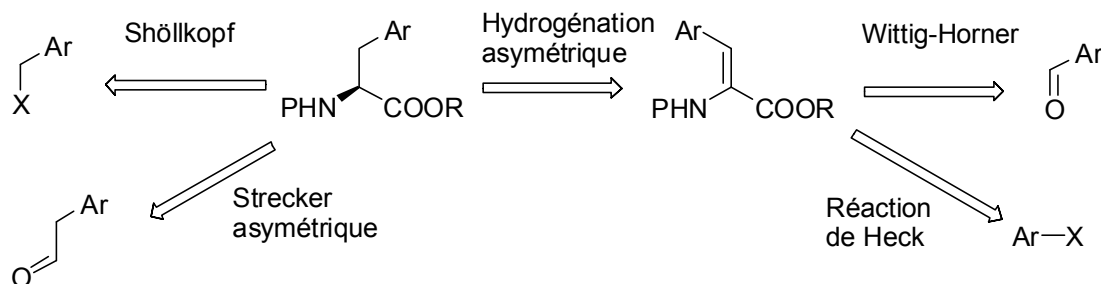


Schéma 189

Dans notre approche (Schéma 190), l'acide aminé **112** de la Biphénomycine A sera obtenu par hydrogénation asymétrique²¹³ de α -aminoacrylate correspondant, lui-même formé par une réaction d'oléfination de type Wadsworth-Emmons-Horner²⁹⁶ par condensation d'un phosphonate sur un aldéhyde aromatique. Le groupement pinacolborane sera introduit à partir du dérivé halogéné approprié.

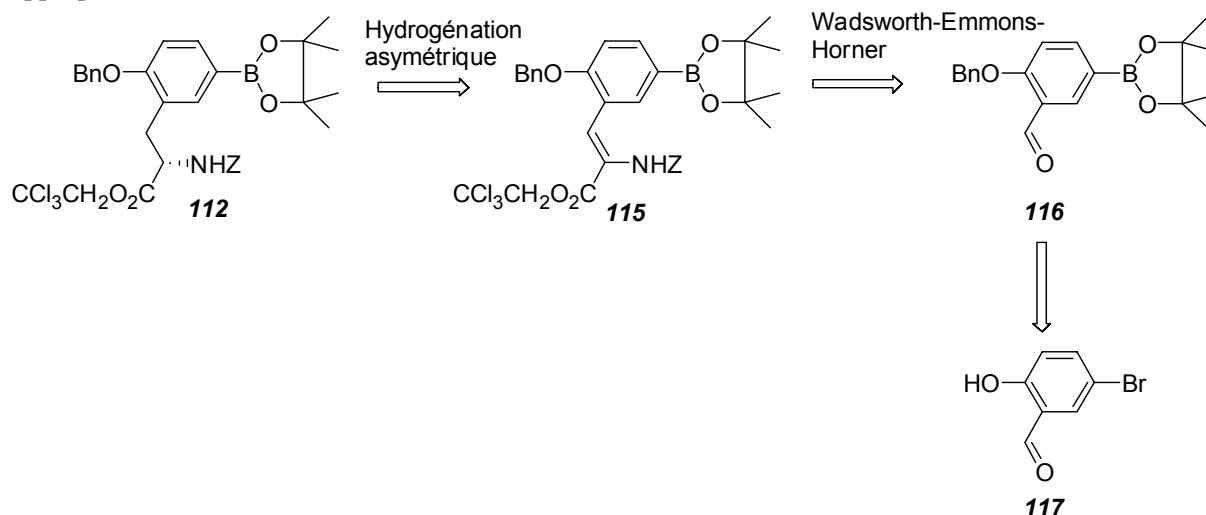


Schéma 190

³⁰² Schöllkopf, U.; Beulshausen, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 223-225.

La préparation du composé **116** a été réalisée à partir du 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde **117** commercial (Schéma 191). La fonction hydroxyle de ce composé est tout d'abord benzylée et la fonction aldéhyde est protégée sous forme d'acétal cyclique à l'aide du 1,3-propanediol avec des rendements de 92 et 94%. L'ester boronique **116** est ensuite obtenu par réaction de l'organolithien (formé par échange halogène-lithium) sur le triméthoxyborane suivi d'une hydrolyse et protection avec l'alcool pinacolique. Toutes ces étapes ont été réalisées à grande échelle (> 0,1 mole) et les produits ont tous été purifiés par simple recristallisation. Le composé **116** a ainsi été obtenu avec un rendement de 50% en trois étapes.

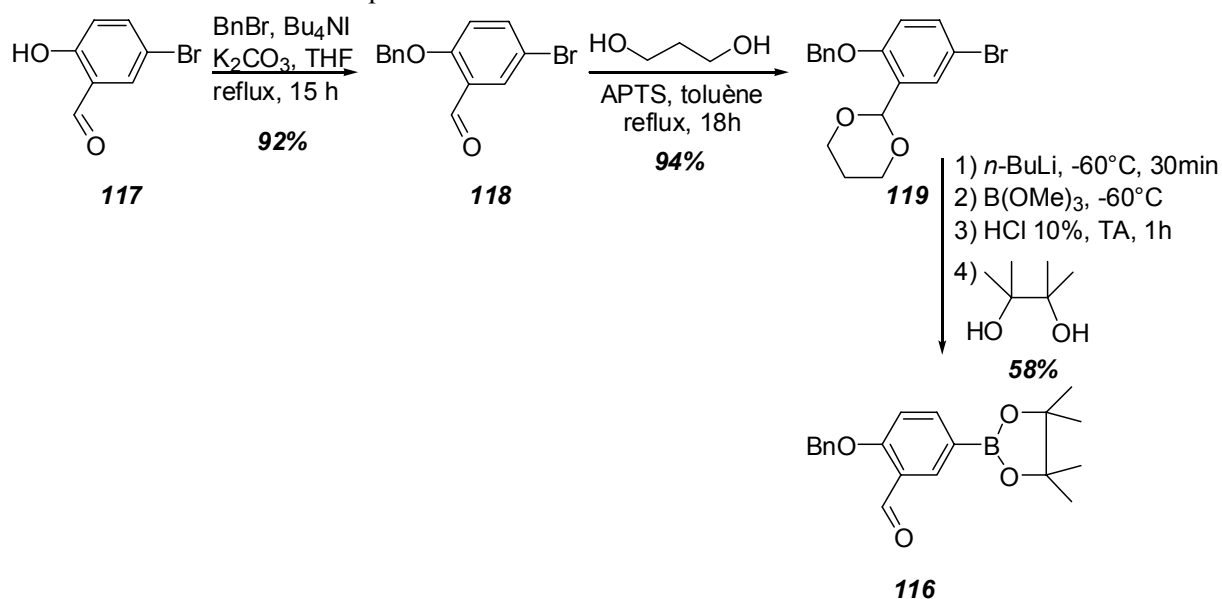


Schéma 191

L'étape d'oléfine de type Wadsworth-Emmons-Horner²⁹⁶ avec l'aldéhyde **116** a été effectuée à l'aide de deux phosphonates **120** et **121**, dérivés de la glycine. Le premier est commercial mais peut-être aisément préparé selon une voie de synthèse en trois étapes³⁰³ par addition de benzyloxycarbamate sur l'acide glyoxalique suivie d'une estérification et étherification puis d'une substitution avec la triméthylphosphite après activation sous forme de dichlorophosphane (Schéma 192). Ces réactions peuvent être menées à l'échelle d'une mole avec un rendement de 35%.

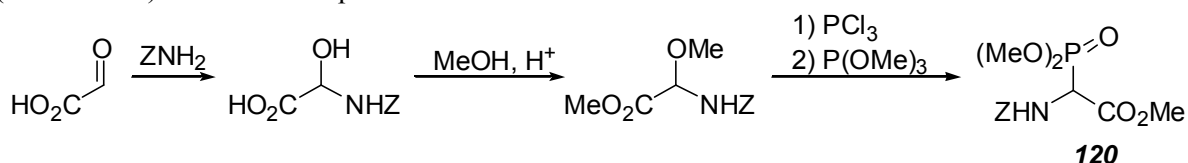


Schéma 192

³⁰³ Zoller, U.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 863-866.

Le phosphonate **121** est obtenu avec un rendement de 30% par saponification puis estérification du phosphonate méthylique **120**.

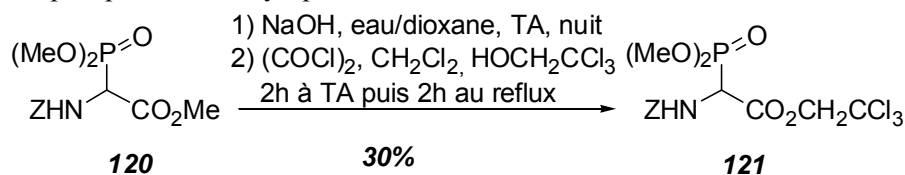
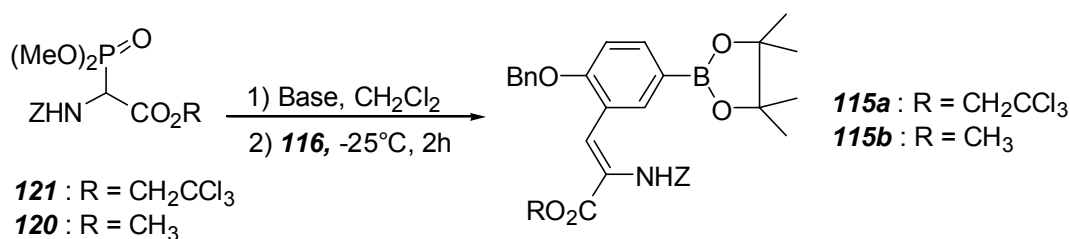


Schéma 193

Des essais d'oléfination (Tableau 34) précédemment réalisés au laboratoire³⁰⁴, utilisant la tétraméthylguanidine (TMG) comme base, ne conduisaient pas à des rendements satisfaisants avec le phosphonate **120** (entrée 1).

Tableau 34 : Oléfination de Wadsworth-Emmons-Horner



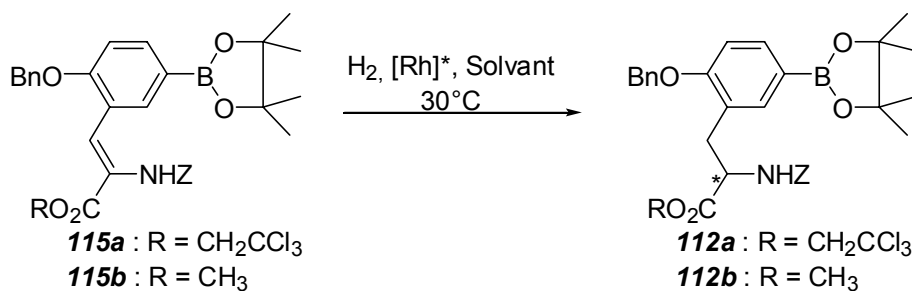
Entrée	Base	Phosphonate	Rdt (%)	Z/E ^(a)
1	TMG	120	66	96/4
2	DBU	120	85	99/1
3	DBU	121	78	97/3

(a) Déterminés par HPLC.

L'utilisation d'une base plus faible comme le DBU (entrées 2 et 3) a permis d'augmenter le rendement de la condensation de manière significative. Dans tous les cas, la stéréochimie de l'alcène est très majoritairement Z. Il est à noter que le pinacolborane **115** n'est pas stable sur silice et ne peut pas être purifié par chromatographie sur colonne. En effet, sur gel de silice, la déprotection du pinacol conduit, entre autre, à la formation de l'acide boronique libre.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'hydrogénation asymétrique²¹³ des composés **115a** et **115b**. Comme les deux isomères Z et E de ces composés ne sont pas toujours facilement séparables, les dérivés **115a** et **115b** ont été engagés respectivement, en mélange 97/3 et 99/1. Différentes conditions expérimentales ont été testées, les résultats les plus significatifs sont rassemblés dans le tableau ci-dessous. Le catalyseur est formé *in situ*, par addition du ligand chiral sur le complexe cationique $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$.

³⁰⁴ Kazmierski, I. *DEA de Chimie Organique, Paris VI*, 2001.

Tableau 35 : Hydrogénation des α -aminoacrylates **115a** et **115b**

Entrée	Substrat	Ligand	P (bars)	Tps (h)	Solvant	Conv. ^(a) (Rdt) (%)	e.e. ^(b) (%)
1	115a	(S,S)-Dipamp	10	48	MeOH	0	-
2	115a	(R,R)-Dipamp	65	72	MeOH / THF	20	-
3	115b	(S,S)-Dipamp	2	19	MeOH	100 (Quant.)	95 (R)
4	115b	(S,S)-Et-FerroTANE	5	40	MeOH	100 (Quant.)	95 (S)
5	115b	(R,R)-MeDuphos	3	18	MeOH	100 (Quant.)	89 (R)

(a) Conversions en produit d'hydrogénation, déterminées par HPLC : Colonne Nova-Pack C18. (b) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

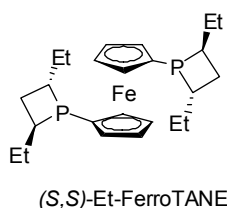


Schéma 194

Les configurations absolues ont été déterminées par comparaison avec les données de la littérature²⁹². Le sens de l'énantiosélectivité lors d'hydrogénations asymétriques d'énamides catalysées par les complexes du rhodium associés aux ligands MeDuphos ou Dipamp est expliqué par le modèle des quadrants^{230,305}.

Lorsque l'hydrogénation est menée à 3 bars dans du méthanol et à température ambiante, aucune conversion n'est observée après 36 h de réaction pour le composé **115a**. Différents essais ont alors été réalisés en variant le ligand chiral (MeDuphos, Dipamp, Josiphos, MeOBiphep), le solvant (méthanol, isopropanol, tétrahydrofurane, dichlorométhane, toluène), et la pression d'hydrogène (6, 10, 20, 65 bars). Seul l'essai à 65 bars conduit à une faible conversion (20%) après 72 h de réaction. Devant l'impossibilité d'hydrogéner le dérivé **115a**, nous nous sommes ensuite intéressés à l'hydrogénation de l'analogue **115b**, en sachant que l'interconversion de **115b** en **115a** peut être aisément réalisée (saponification puis estérification ou transestérification). A nouveau, différents essais ont été réalisés à basse pression dans le méthanol en variant le ligand chiral utilisé.

³⁰⁵ (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567-2568. (b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Wienkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les phosphines *(R,R)*-Dipamp (entrée 3) et *(S,S)*-Et-FerroTANE (entrée 4) qui conduisent aux produits d'hydrogénation avec de bons excès énantiomériques (95%). Avec le ligand *(R,R)*-MeDuphos (entrée 5), l'excès énantiomérique obtenu est légèrement inférieur (89%).

La synthèse du dérivé boronophénylalanine a donc été réalisée de manière efficace en 5 étapes avec un rendement global de 42%.

B. Synthèse de l'isotyrosine

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de l'acide aminé **3** dérivé de l'isotyrosine. Différentes voies de synthèse²⁸⁸ peuvent être envisagées pour former des motifs de type esters α -aminés- β -hydroxylés chiraux telles que les méthodes de dihydroxylations ou aminohydroxylations de Sharpless^{306,307}, Schöllkopf³⁰² et Evans³⁰⁸ ou bien par hydrogénation asymétrique^{298,297} d'un β -cétoester.

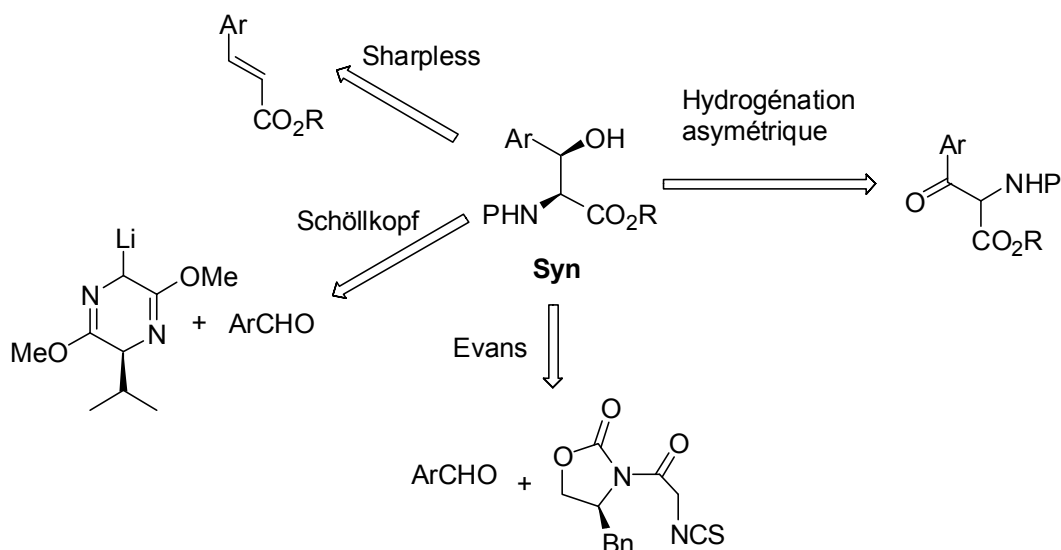


Schéma 195

La voie de synthèse envisagée (Schéma 196) pour l'acide aminé **113** de la Biphénomycine A utilisera une étape d'hydrogénation diastéreo-sélective et énantio-sélective de la fonction carbonylée de l' α -amino- β -cétoester approprié. Pour cela, une étape d'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe chiral du ruthénium, basée sur un dédoublement cinétique dynamique^{297,298}, sera mise en œuvre. L' α -amino- β -cétoester sera préparé par condensation du dianion d'un dérivé de l'ester malonique **124**^{309,310} sur l'acide **123** dont la fonction phénol a été préalablement protégée.

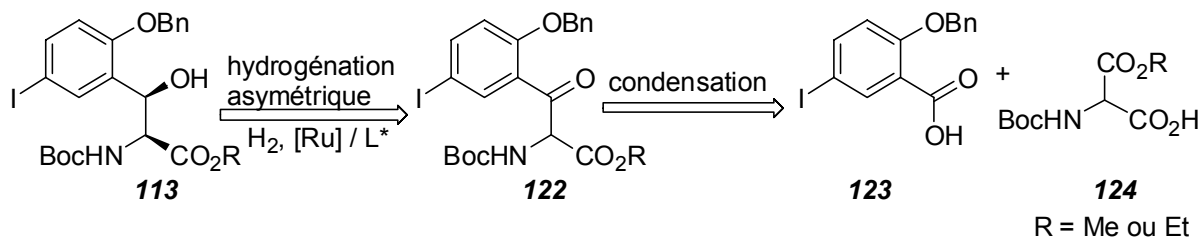


Schéma 196

³⁰⁶ Rao, R. A. V.; Chakraborty, T. K.; Reddy, K. L.; Rao, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5043-5046.

³⁰⁷ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennami, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.

³⁰⁸ Evans, D. A.; Ellmann, J. A.; DeVries, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8912-8914.

³⁰⁹ Krysan, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3303-3306.

³¹⁰ Schmidt, U.; Griesser, H.; Lieberknecht, A.; Schmidt, J.; Gräther, T. *Synthesis* **1993**, 765-766.

L'acide aminé **113** de la Biphénomycine A est synthétisé à partir de l'acide 5-iodosalicylique **125** commercial. Les groupements hydroxyles ont été benzylés, puis une étape de saponification conduit à l'acide **123** avec un rendement de 94% après recristallisation (Schéma 197).

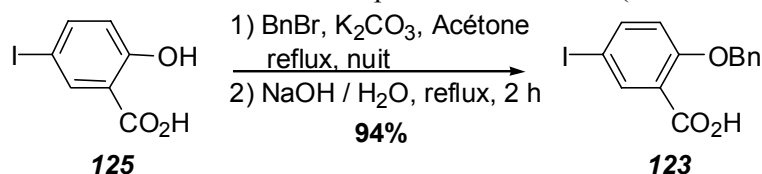
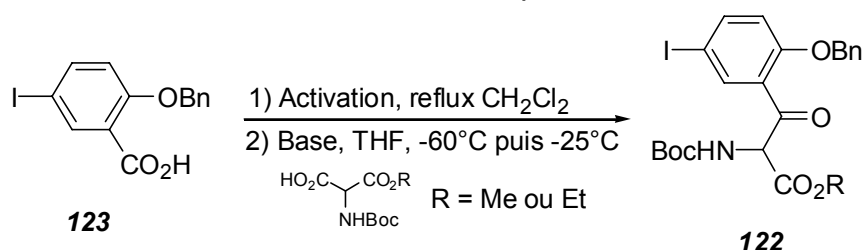


Schéma 197

Différentes conditions expérimentales ont été testées afin de réaliser l'étape de condensation du dérivé de la glycine sur l'acide **123**, notamment par modification de la base et de l'agent d'activation de la fonction acide selon des méthodes décrites par Krysan³⁰⁹, Schmidt³¹⁰ ou Masamune³¹¹ (Tableau 36).

Tableau 36 : "Préparation du β -cétoester **12**

Entrée	R	Produit	Activation	Base	Rdt (%)
1	Me	122a	SOCl ₂	MgCl ₂ , Et ₃ N	-
2	Me	122a	SOCl ₂	<i>n</i> -BuLi	56
3	Me	122a	SOCl ₂	Mg(OMe) ₂	63
4	Et	122b	(COCl) ₂	Mg(OMe) ₂	64
5	Et	122b	(COCl) ₂	<i>n</i> -BuLi	79
6	Me	122a	(Im) ₂ CO	Mg(OMe) ₂	-

En présence de chlorure de magnésium et de triéthylamine³⁰⁹ (entrée 1), la réaction n'a pas été observée. De bons résultats ont été obtenus par l'emploi de méthylate de magnésium³¹¹ ou de *n*-butyllithium³¹⁰ (entrées 2 à 6) sauf lors de l'activation de l'acide avec le *N,N*-carbonyldiimidazole (entrée 6). Il est probable que l'intermédiaire formé ne soit pas suffisamment réactif pour la condensation s'effectue.

Les meilleures conditions (entrée 5) correspondent à une activation de l'acide avec le chlorure d'oxalyle. Le chlorure d'acyle formé est ensuite lentement ajouté sur le dianion du dérivé de la glycine préparé par ajout de *n*-butyllithium. Le β -cétoester formé est obtenu avec un rendement de 79% ou de 55% après recristallisation directe sur le composé brut. La réaction a également pu être menée sur une dizaine de gramme avec un rendement de 76%.

³¹¹ Brooks, D. W.; Lu, L. D. L.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *1*, 72-74.

L'hydrogénation asymétrique du substrat **122** a ensuite été étudiée. Cette réaction d'hydrogénation est basée sur un dédoublement cinétique dynamique consistant à sélectionner un diastéréoisomère parmi les quatre diastéréoisomères (deux énantiomères *syn* et deux énantiomères *anti*) susceptibles de se former (Schéma 198).

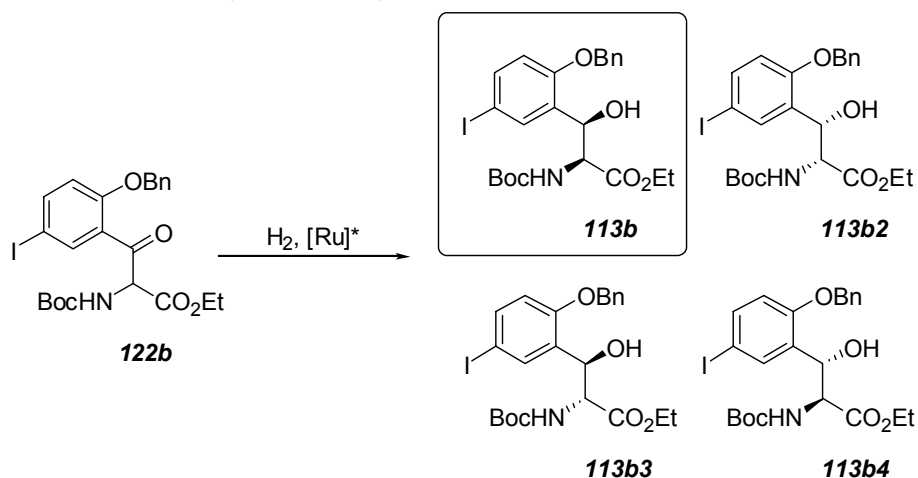


Schéma 198

Pour que la réaction s'effectue efficacement, il faut que la vitesse de racémisation entre les deux énantiomères du β -cétoester soit supérieure aux vitesses d'hydrogénation ($k_{\text{rac}} > k_{\text{H}_2}$ et $k_{\text{rac}} > k'_{\text{H}_2}$). Il est aussi nécessaire que l'un des deux énantiomères du substrat s'hydrogène plus rapidement que l'autre ($k_{\text{H}_2} > k'_{\text{H}_2}$) de façon à contrôler la stéréochimie du centre stéréogène en position α de la fonction ester et que le catalyseur chiral possède une haute reconnaissance énantiofaciale par rapport au substrat pour permettre la formation majoritaire du composé de stéréochimie contrôlée en β (*syn*) (Schéma 199). Différents modèles ont été proposés dans la littérature pour expliquer la sélectivité *syn* obtenue lors du dédoublement cinétique dynamique^{297,298}. Tous ces modèles reposent sur une chélation du groupement carbonyle au ruthénium et l'introduction de l'atome d'hydrogène sur la face la moins encombrée du substrat.

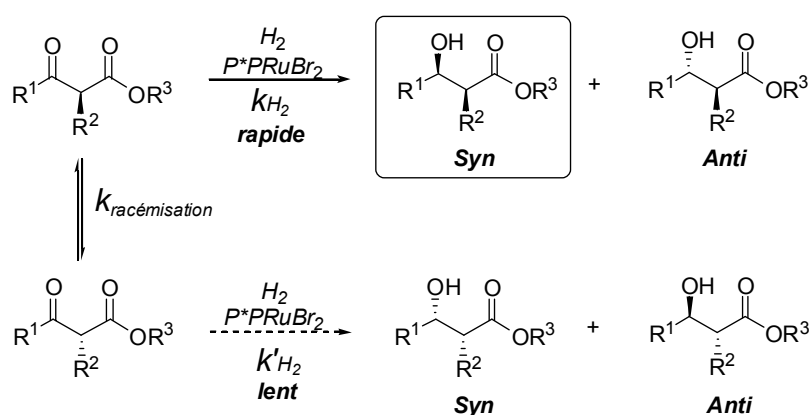
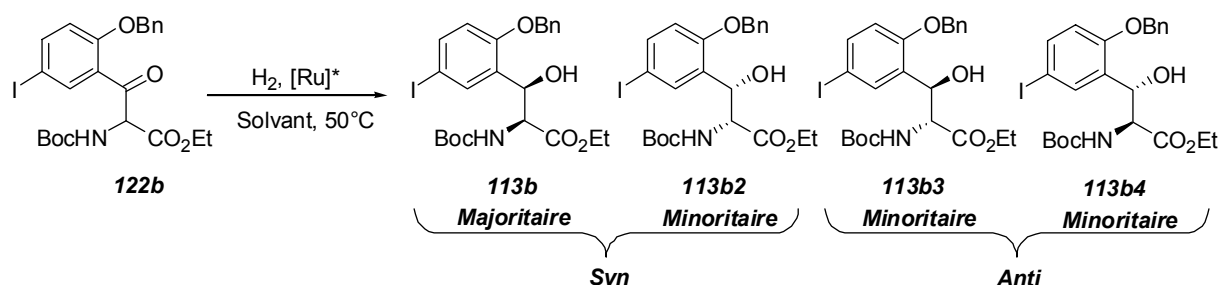


Schéma 199

Pour cette réaction, le sens de l'énantiosélectivité observé lors de l'hydrogénation de cétones fonctionnalisées avec des complexes du ruthénium associés à des ligands atropoisomères peut s'expliquer grâce au modèle des quadrants³¹².

³¹² Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, 566-569.

La réaction de dédoublement cinétique dynamique^{297,298} sur le composé **122b** a été réalisée en présence d'une quantité catalytique (2%) d'un complexe chiral du ruthénium(II), préparé préalablement par traitement du composé commercial [Ru(cod)(Met)₂] dans l'acétone par deux équivalents d'HBr en présence d'une diphosphine chirale³¹³. Les hydrogénations ont été effectuées dans différents solvants à 50°C sous différentes pressions (Tableau 37).

Tableau 37 : Dédoublement cinétique dynamique du β-cétoester **122b**

Entrée	L*	Solvant	P bars	Conv. ^(a) %	e.d. ^(a) (syn/anti)	e.e. ^(b) (syn)	e.e. ^(b) (anti)
1	(R)-MeOBiphep	CH ₂ Cl ₂	140	95	83	60	40
2	(R)-Binap	CH ₂ Cl ₂	150	100	85	18	91
3	(R,S)-Josiphos	CH ₂ Cl ₂	150	0	-	-	-
4	(R)-MeOBiphep	CH ₂ Cl ₂	100	100	79	49	80
5	(R)-MeOBiphep	THF	100	100	85	23	43
6	(R)-MeOBiphep	MeOH	50	100	77	72	nd

(a) Conversions en produit d'hydrogénation, déterminés par HPLC : Colonne Nova-Pack C18 et RMN¹H, produits syn majoritaires. (b) Déterminés par HPLC chirale : Daicel Chiralcel OD-H.

Détermination des excès diastéréomériques et énantiomériques :

La détermination des excès diastéréomériques a été effectuée par RMN du proton en comparant les spectres des produits d'hydrogénation avec ceux obtenus par réduction du substrat **122b** par le borohydrure de sodium. En effet, quelques exemples de réduction d'α-amino-β-cétoesters par le borohydrure de sodium ont été décrits dans la littérature et mènent aux diastéréoisomères *anti* très majoritairement³¹⁴. Cette diastéréosélectivité peut s'expliquer par un modèle de Cram chélaté (Figure 16).

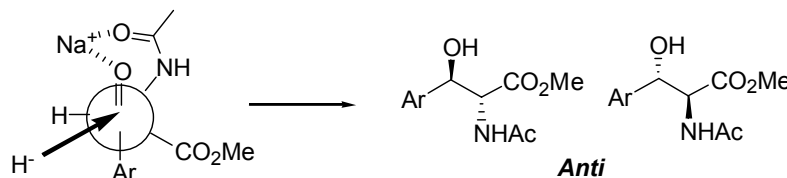


Figure 16 : Modèle de Cram chélaté

³¹³ Genet, J. P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff, L.; Caño De Andrade, M. C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 675-690.

³¹⁴ Pines, S. H.; Karady, S.; Sletzing, M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1758-1761.

En revanche, l'hydrogénation asymétrique catalysée par le ruthénium du composé **122b** conduit au diastéréoisomère *syn* majoritairement. Ainsi, les différences de déplacements chimiques observées sur les protons du groupement *tert*-butoxycarbonyl ($\delta_{syn} = 1,33$ ppm et $\delta_{anti} = 1,44$ ppm) des composés *syn* et *anti* ont permis de différencier aisément ces composés.

Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC chirale (Figure 17) en effectuant l'analyse des produits d'hydrogénation et de réduction puis en comparant les résultats avec ceux obtenus lors de mélanges de ces produits (*anti*, *syn* (*R*)-MeOBiphep, *syn* (*S*)-MeOBiphep). Les configurations absolues ont été déterminées en utilisant le modèle des quadrants³¹² et par comparaison avec les données de la littérature^{292b}.

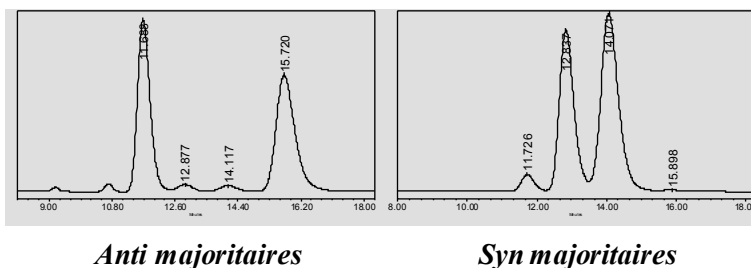


Figure 17 : HPLC chirale (Daicel Chiralcel OD-H)

Analyse des résultats du tableau 37 :

Les meilleurs excès diastéréomériques et énantiomériques ont été obtenus à haute pression dans du dichlorométhane, lors de l'emploi d'un catalyseur préformé³¹⁵ à partir de [Ru(cod)(Met)₂] dans l'acétone et deux équivalents d'HBr en présence du (*R*)-MeOBiphep (entrée 1). Malgré un excès diastéréomérique élevé de 83%, l'excès énantiomérique en faveur du composé *syn* est relativement modeste (60%). D'autres ligands comme le Binap ou le Josiphos n'ont pas permis d'améliorer ce résultat (entrées 2 et 3). Un abaissement de la pression (entrées 1, 4 et 6) ne conduit pas non plus à de meilleures énantiosélectivités *syn* (entrées 4 à 6). D'une manière générale, les excès diastéréomériques sont à peu près constants (environ 80-85%), sauf avec le Josiphos alors que les excès énantiomériques *syn* sont assez moyens, ce qui semble prouver que la vitesse d'hydrogénation est trop élevée par rapport à la vitesse d'épimérisation. Le dédoublement cinétique dynamique ne s'effectue donc pas efficacement dans ces conditions. Il sera alors nécessaire d'optimiser les paramètres de cette réaction d'hydrogénation asymétrique pour atteindre de meilleures diastéréosélectivités et énantiosélectivités. Malgré tout, l' α -amino- β -hydroxyester a pu être obtenu efficacement par cette approche synthétique avec un rendement de 53% en quatre étapes et une diastéréosélectivité élevée.

³¹⁵ D'autres catalyseurs formés *in situ* avaient été testés : DEA Navarre, L.

C. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura^{15,316} a ensuite été étudié entre les dérivés **112b** et **113b** (Schéma 200). Pour valider notre approche synthétique de la Biphénomycine A, nous avons engagé le composé **113b** sachant que l'autre énantiomère *syn* est présent en quantité non négligeable (e.e._{syn} = 60%), mais après avoir effectué la séparation des composés *syn* majoritaires des composés *anti* par HPLC préparative.

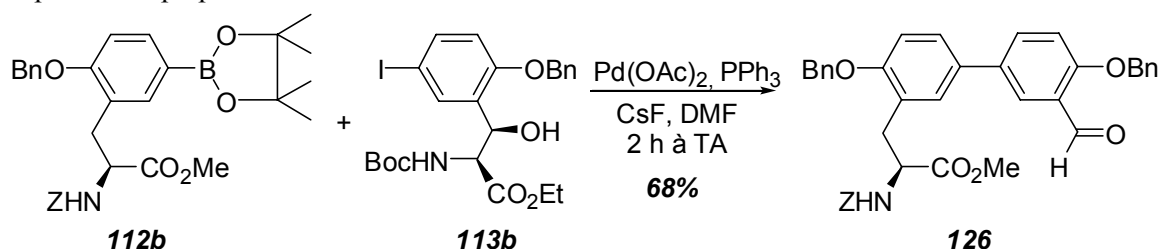


Schéma 200

L'emploi d'un complexe du palladium(II), de triphénylphosphine, et de fluorure de césium dans le diméthylformamide à 50°C a conduit au produit de couplage de Suzuki-Miyaura avec un rendement de 68%. Mais, le composé obtenu est le produit de rétroaldolisation de l' α -amino- β -hydroxyester soit l'aldéhyde **126**³¹⁷. D'autres conditions expérimentales par utilisation d'une base plus faible comme l'hydrogénocarbonate de sodium ont également été testées mais n'ont pas permis l'obtention du produit de couplage.

Nous avons alors envisagé d'effectuer la protection de la fonction hydroxyle de l'iodure aromatique **113b** avant de l'engager dans le couplage de Suzuki-Miyaura. Malheureusement, un essai de protection par l'addition de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole n'a pas conduit au dérivé iodé protégé (Schéma 201).

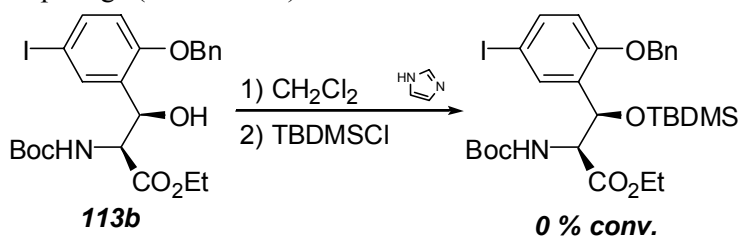


Schéma 201

Finalement, l'approche synthétique a été revue et nous avons envisagé une autre alternative (Schéma 202). Le produit pourrait être obtenu par couplage entre l' α -aminoacrylate et le β -cétoester suivi de l'hydrogénation des fonctions alcène et carbonyle.

³¹⁶ Yoburn, J. C.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2817-2820.

³¹⁷ Ce type de réactivité avait déjà été observé lors d'une réaction de S_NAr d'un β -cétoester : Poupardin, O.; Ferreira, F.; Genet, J. P.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1523-1526.

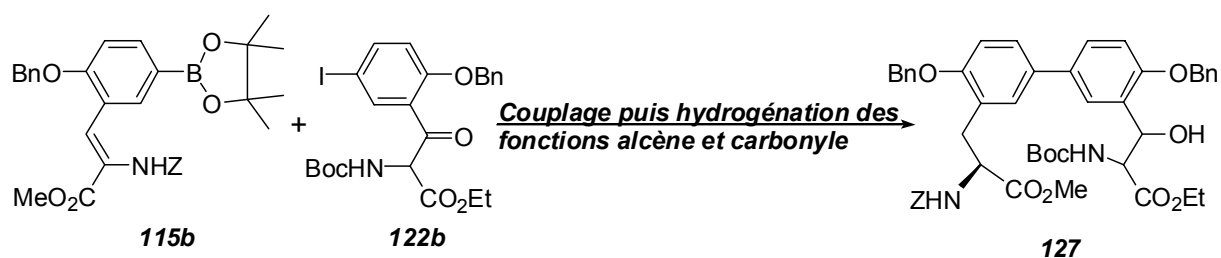


Schéma 202

Nous avons testé dans un premier temps la réaction de couplage sur les deux substrats non hydrogénés **115b** et **122b** (Schéma 203). En présence d'un complexe du palladium, de carbonate de césium dans un mélange de THF et d'eau, le produit de couplage a alors été obtenu avec un rendement quantitatif.

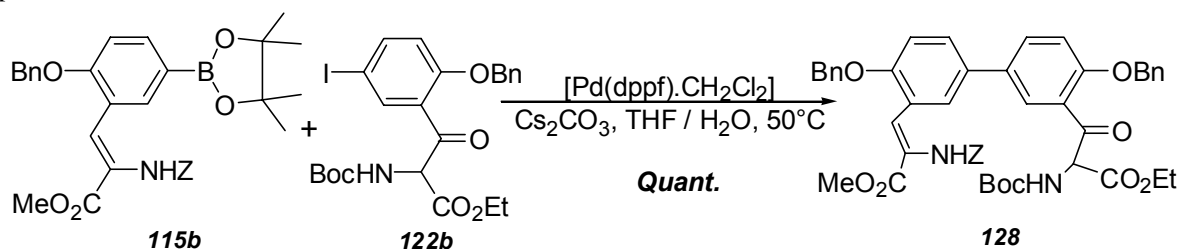


Schéma 203

Les réactions d'hydrogénations sur ce composé biaryl devraient conduire dans les conditions expérimentales proches de celles décrites précédemment, à la partie nord de la Biphénomycine A.

D. Synthèse d'un analogue d'hydroxyornithine

Différentes approches synthétiques du composé **114** (*syn*) ont été publiées²⁹⁵ dont une développée au laboratoire³¹⁸. L'une des synthèses décrites consiste à réaliser une réaction de Wittig sur un dérivé du glycéraldéhyde, suivie d'une réduction asymétrique de l' α -aminoacrylate obtenu^{295a} (Schéma 204).

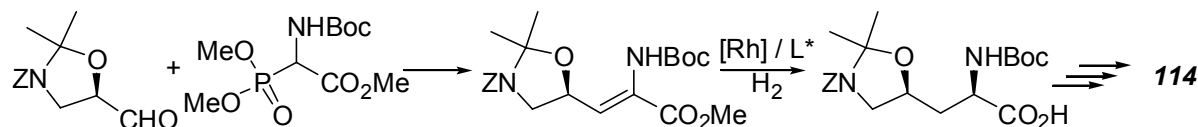


Schéma 204

L'autre voie³¹⁸ utilise une réaction de dihydroxylation sur un dérivé (S)- γ,δ -déhydro- α -aminoacide permettant l'introduction d'un centre chiral alors que l'autre était présent dans la molécule (Schéma 205). Malheureusement dans ce cas, la sélectivité pour le composé *syn* est assez modérée (70/30 : *syn* / *anti*).

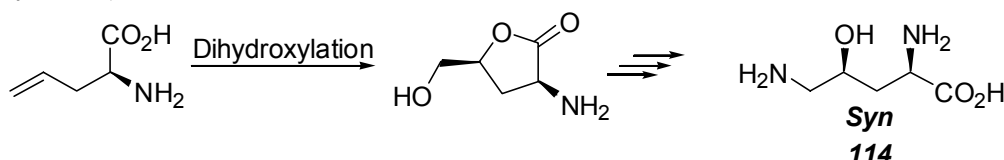


Schéma 205

Pour notre part, nous avons cherché à introduire en même temps les deux centres chiraux par une hydrogénation asymétrique d'un α -aminoacrylate β -carbonylé **129** (Schéma 206). Cette méthode s'appuierait sur une réduction des fonctions alcène et carbonyle avec un seul métal de transition bien qu'à ce jour aucun exemple n'a été décrit sur ce type de composé. Il serait également possible de réaliser deux hydrogénations successives avec des systèmes bimétalliques³¹⁹ en réduisant l'alcène par un complexe du rhodium à basse pression, puis la fonction carbonyle par un complexe du ruthénium à plus haute pression. A partir du dérivé **129**, l'approche envisagée consiste à effectuer une synthèse convergente via une réaction d'oléfination de type Wittig, en ayant préalablement préparé les deux partenaires : le phosphonate³²⁰ ou phosphonium **130** et le dérivé carbonylé³²¹ **131**.

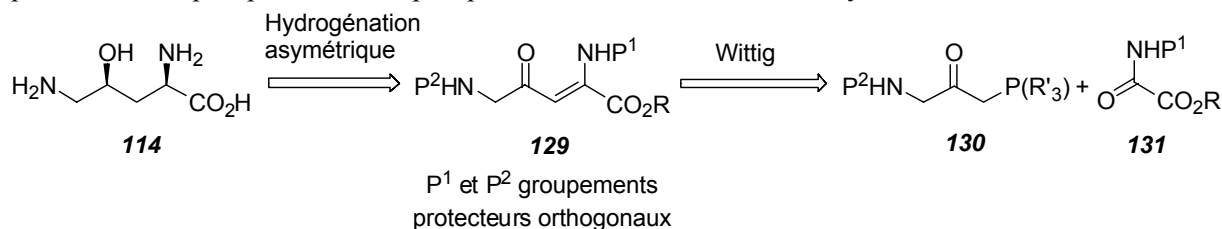


Schéma 206

³¹⁸ Girard, A.; Creck, C.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4259-4260.

³¹⁹ Doi, T.; Kokubo, M.; Yamamoto, K.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 428-429.

³²⁰ Verbruggen, C.; De Craecker, S.; Rajan, P.; Jiao, X. Y.; Borloo, M.; Smith, K.; Fairlamb, A. H.; Haemers, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 253-258.

³²¹ (a) Berrée, F.; Michelot, G.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8275-8276. (b) Czombos, J.; Aelterman, W.; Tkachev, A.; Martins, J. C.; Tourwé, D.; Péter, A.; Tóth, G.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5469-5475.

Le dérivé **131** devrait être obtenu en effectuant une réaction d'addition-élimination d'un nucléophile azoté sur un dérivé du chlorure d'oxalyle³²² (Schéma 207). L'emploi de triéthylamine dans de l'éther à température ambiante a permis la formation du dérivé **131a** avec un rendement de 23%. Avec le dérivé *tert*-butylique **131b**, un changement de solvant et de base (dichlorométhane et pyridine) à -20°C mène au produit désiré avec un rendement de 66%.

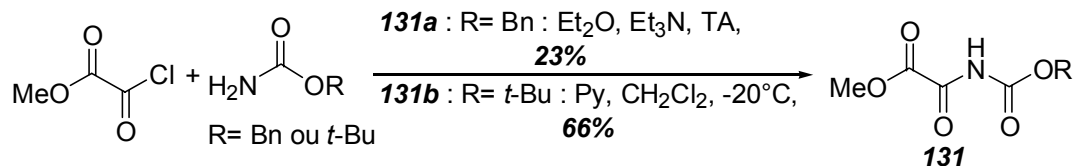


Schéma 207

Nous avons ensuite tenté de former le composé **130** en utilisant la 1,3-dichloroacétone commerciale comme substrat de départ puis en réalisant deux substitutions nucléophiles successives (Schéma 208). L'ordre de substitution par un dérivé aminé ou phosphoré a été étudié.

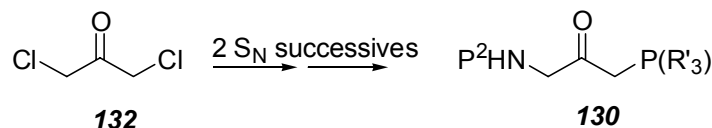
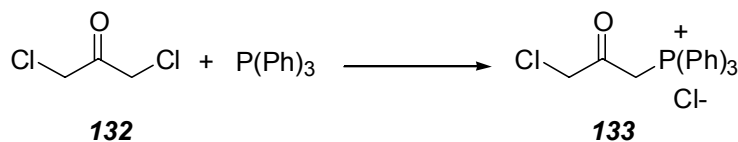


Schéma 208

Une substitution nucléophile avec la triphénylphosphine a tout d'abord été envisagée dans différentes conditions réactionnelles³²³ (Tableau 38).

Tableau 38 : Phosphorylation sur la dichloroacétone



Entrée	Solvant	T (°C)	Additif	Rdt (%)
1	toluène	reflux	-	52
2	THF	reflux	-	35
3	DMF	TA	-	33
4	Acétone	reflux	NBu ₄ I	-
5	THF	TA	NBu ₄ I	-

Le produit de substitution a été obtenu avec un rendement maximal de 52% au reflux du toluène (entrée 1). L'emploi d'autres solvants comme le THF ou le DMF n'a pas permis d'améliorer le rendement (entrée 2 et 3). Avec l'addition d'iodure de tetrabutylammonium, aucune réaction n'a été observée.

³²² Stachulski, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3789-3790.

³²³ (a) Katsura, Y.; Inoue, Y.; Nishino, S.; Tomoi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1424-1438. (b) Caballero, E.; Guilhot, F.; Lopez, J. L.; Medarde, M.; Sahagun, H.; Tome, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6951-6954.

Le composé **133** a ensuite été engagé en présence d'un amide afin d'obtenir le composé **130a** (Schéma 209). Quelques conditions expérimentales ont été testées en utilisant des bases telles que K_2CO_3 ³²⁴ ou NaHCO_3 ³²⁵ dans différents solvants et en chauffant, mais le dérivé **130a** n'a jamais été obtenu.

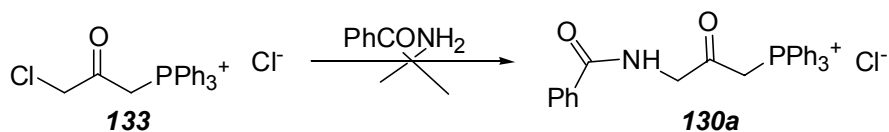


Schéma 209

Avant d'étudier l'ordre de substitution inverse, nous avons essayé d'effectuer la réaction de Wittig sur le dérivé monosubstitué **133** (Schéma 210). Malheureusement, le produit de la réaction n'a pas non plus été décelé.

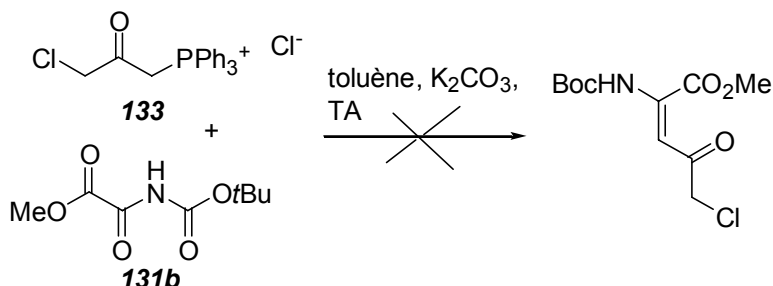


Schéma 210

La monosubstitution de la 1,3-dichloroacétone **132** par un dérivé azoté tel que le benzamide a été évaluée dans différentes conditions réactionnelles (Tableau 39).

Tableau 39 : Amination sur la dichloroacétone

Entrée	Solvant	T (°C)	Base / Additif	Rdt (%)
1	toluène	reflux	$\text{NaHCO}_3/-$	35
2	toluène	50°C	$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NEt}_4\text{Cl}$	-
3	dioxane	50°C	$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NBu}_4\text{Br}$	-
4	CH_3CN	50°C	$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NEt}_4\text{Cl}$	-
5	DMF	TA et -30°C	$\text{NaH}/-$	-
6	THF	-30°C	<i>n</i> -BuLi	-

³²⁴ Landini, D.; Penso, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 420-423.

³²⁵ Malamas, M. S.; Sredy, J.; Gunawan, I.; Mihan, B.; Sawicki, D. R.; Seestaller, L.; Sullivan, D.; Flam, B. R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 995-1010.

Le produit **134** n'a pu être obtenu qu'avec un rendement très moyen de 35% (entrée 1) dans du toluène au reflux. Ni, l'emploi d'additifs (entrées 2 à 4), ni l'utilisation de bases plus fortes (entrées 5 et 6), n'ont permis d'améliorer ce résultat. Mais, il est probable que dans ces conditions, la formation du dérivé oxazole (Schéma 211) soit un processus favorisé, bien que nous n'ayons pas pu réellement le mettre en évidence.

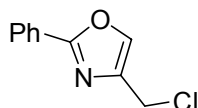


Schéma 211

La réaction de phosphorylation de type Arbuzov a ensuite été testée sur le composé **134** (Schéma 212). Malheureusement, le produit disubstitué ne se forme pas par réaction de ce composé avec la triméthylphosphite ou la triéthylphosphite à 140°C.

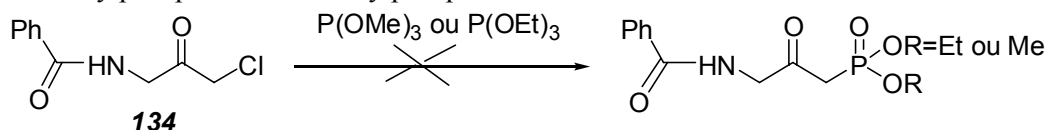


Schéma 212

Nous avons alors décidé d'employer un substrat bromé protégé, qui permettrait d'éviter la réaction de cyclisation lors de la substitution par le dérivé aminé (Schéma 213). Aucune réaction n'a été observée en présence de benzamide dans un mélange diméthylformamide / toluène à 140°C.

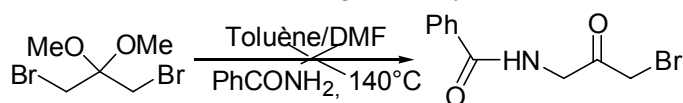


Schéma 213

Deux autres approches ont également été évaluées dont la condensation d'un anion phosphonate sur une forme activée et protégée de la glycine³²⁶ conduisant après décarboxylation au composé **130** (Schéma 214). L'addition d'un anion méthylphosphonate sur une forme activée d'un dérivé de la glycine³²⁷ a aussi été examinée. A nouveau, le produit **130** n'a pas pu être obtenu.

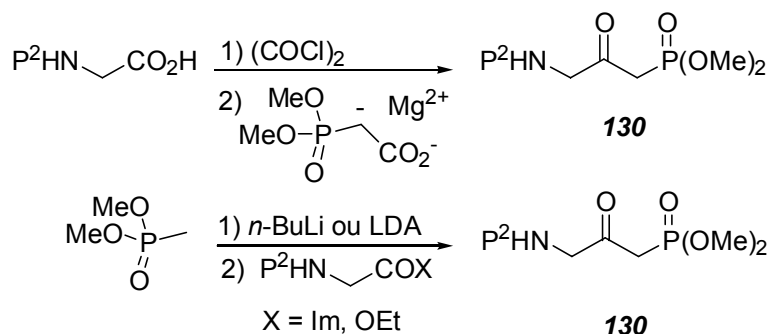


Schéma 214

D'autres études devront donc être réalisées afin de parvenir à synthétiser ce fragment puisque malheureusement les approches abordées se sont pour l'instant révélées infructueuses.

³²⁶ Corbel, B.; L'Hostis-Kervella, I.; Haelters, J. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 609-618.

³²⁷ Chakravarty, P. K.; Combs, P.; Roth, A.; Greenlee, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6, 611-612.

E. Conclusion

Nous avons synthétisé les deux acides aminés précurseurs de la partie nord de la Biphénomycine A³²⁸. La synthèse du dérivé de la phénylalanine a été accomplie efficacement avec un rendement de 42% en cinq étapes et de bons excès énantiomériques sous la forme d'ester méthylique **2'** (l'ester trichloroéthylique semblant résistant à l'hydrogénation). La synthèse du dérivé d'isotyrosine **3** a été réalisée avec un rendement de 52% en quatre étapes, mais les conditions d'hydrogénation restent à optimiser puisque le dédoublement cinétique dynamique n'a pas encore permis d'obtenir l'énantiomère attendu avec une excellente diastéréosélectivité et énantiosélectivité. Il est à noter que ces deux acides aminés ont été préparés à grande échelle (> 0,2 mole) et ne font intervenir que des purifications par recristallisation. L'approche synthétique retenue pour l'acide aminé dérivé de l'hydroxyornithine reste par contre à poursuivre. Enfin, nous avons montré que le couplage de Suzuki-Miyaura pouvait être réalisée avec un bon rendement sur les produits non hydrogénés, ce qui devrait permettre d'obtenir rapidement après hydrogénation, le dérivé désiré. Les approches synthétiques développées pour la synthèse de la partie nord de la Biphénomycine A se révèlent donc efficaces.

³²⁸ Simon, M. O. *Stage de licence de l'ENS Cachan*, **2004**; Martin, A. *Stage 2A ENSCP*, **2004**; Bentaouza, S. *Stage de maîtrise Paris XII*, **2005**.

Conclusion générale

Nous nous sommes particulièrement intéressés au développement de réactions de formation de liaison carbone-carbone catalysées par les complexes du rhodium utilisant les organotrifluoroborates de potassium. Employés pour la première fois en catalyse en 1997 au laboratoire, ces composés tétravalents du bore possèdent de nombreux avantages par rapport aux acides boroniques : facilité de préparation et purification, stabilité et réactivité accrue.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons montré que les organotrifluoroborates pouvaient s'additionner sur les *esters* α,β -insaturés. L'emploi d'un complexe cationique du rhodium associé au ligand Binap dans un mélange de toluène et d'eau à 110°C a permis d'obtenir les produits d'addition-1,4 (Schéma 215) avec des rendements (50 à 96%) et des énantiosélectivités (86 à 96%) élevés.

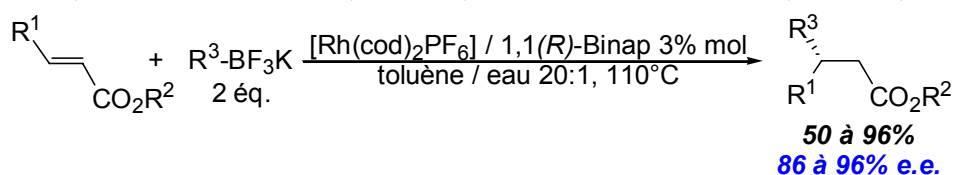


Schéma 215

Une voie d'accès originale aux esters α -aminés par addition de Michael d'organotrifluoroborates de potassium sur des α -aminoacrylates catalysée par le rhodium en présence de ligands chiraux a été développée (Schéma 216). La réaction semble procéder selon un mécanisme de transfert d'hydruire intramoléculaire. Les produits d'additions conjuguées se forment avec des rendements satisfaisants (44 à 95%) et de hautes énantiosélectivités (81 à 95%) obtenues par l'emploi du guaiacol comme agent de protonation de l'énolate de rhodium intermédiaire. Ce phénol est non seulement performant mais également non toxique, peu cher et récupérable. Cette nouvelle réaction tandem d'addition conjuguée / protonation énantiosélective est de plus générale quant à la diversité des α -aminoacrylates compatibles et la variété des organométalliques puisque les dérivés de l'étain, les aryl- et alcényltrifluoroborates de potassium sont adaptés.

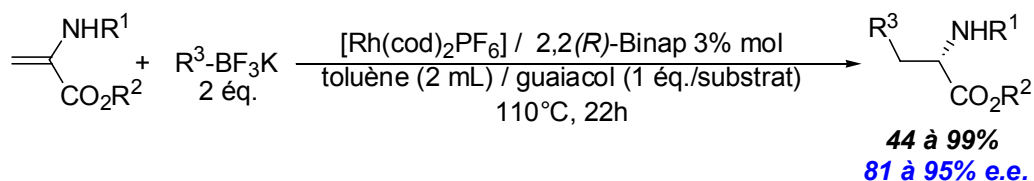


Schéma 216

Nous avons également montré que les *adduits de Baylis-Hillman*, aisément accessibles à partir d'aldéhydes et d'accepteurs de Michael, possédaient une réactivité tout à fait particulière dans les réactions catalysées par le rhodium. Ainsi, la réaction entre ces adduits et les organotrifluoroborates de potassium ou les acides boroniques conduit à la formation d'alcènes trisubstitués avec d'excellents rendements et une stéréochimie (*E*) très bien contrôlée. Par des études de deutération, la formation exclusive de ces oléfines a pu être expliquée par un mécanisme original impliquant une étape de carbométallation suivie d'une β -hydroxyélimination (Schéma 217).

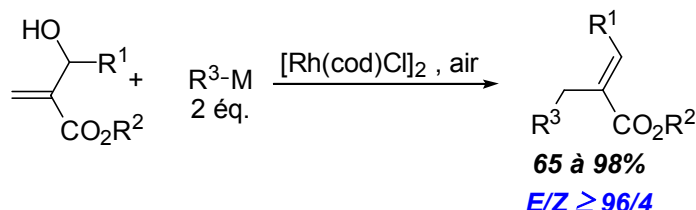


Schéma 217

La synthèse de la *Biphénomycine A* (Schéma 218) via un couplage de Suzuki-Miyaura, catalysé par le palladium a aussi été envisagée. Une approche convergente de la partie nord de la *Biphénomycine A* a été développée. Cependant, certaines étapes doivent encore être optimisées comme la réaction de dédoublement cinétique dynamique et le couplage de Suzuki-Miyaura. Les précurseurs de la partie nord ont été synthétisés efficacement avec de bons rendements de 42% en cinq étapes pour le dérivé de la phénylalanine et de 52% en quatre étapes pour l'analogue de l'isotyrosine. Ces réactions peuvent être menées sur large échelle (200 mmol) et les produits sont purifiés uniquement par recristallisation.

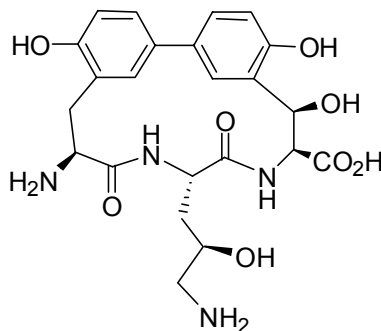


Schéma 218

Partie Expérimentale

I. Généralités

Analyses

RMN

Les spectres RMN ^1H ont été réalisés sur les appareils Brucker AC 200, Avance 300 et Avance 400 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (tétraméthylsilane) et la multiplicité est donnée comme suit :

s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qi = quintuplet, sextuplet = sxt, heptuplet = h, ... , m = multiplet, l = signal large, app = apparent.

Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à 50, 75 et 100 MHz sur les mêmes appareils.

Les spectres RMN ^{31}P ont été enregistrés à 121 ou 162 MHz sur les spectromètres Brucker Avance 300 et Avance 400 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à une solution à 85% de H_3PO_4 (référence externe).

Les spectres RMN ^{11}B ont été enregistrés à 80 MHz sur un spectromètre Brucker Avance 400 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (référence externe).

Les spectres RMN ^{19}F ont été enregistrés à 176 ou 235 MHz sur les spectromètres Brucker Avance 300 et Avance 400 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou CFCl_3 (référence externe).

SM

Les spectres de masse (SM) ont été réalisés au laboratoire de spectrométrie de masse de l'ENSCP. Les analyses de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisées au service de spectrométrie de masse de l'Ecole normale supérieure.

F, IR, α_D et Analyse élémentaire

Les points de fusion ont été mesurés sur banc de Köfler ou un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1.

Les spectres IR (infrarouge) ont été réalisés sur un appareil FT-IR (transformée de Fourier) Nicolet 210.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 589 nm à température ambiante.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC).

Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Merck 60 F₂₅₄ (Art. 5554). Les plaques ont été révélées à l'aide d'une lampe UV à 254 nm et le révélateur utilisé est une solution de permanganate de potassium (KMnO₄ : 6 g, K₂CO₃ : 40 g, acide acétique : 0.5 mL, eau : 600 mL) ou une solution de ninhydrine (ninhydrine : 1g, acide acétique : 3.0 mL, *n*-butanol : 100 mL).

Les chromatographies éclair sur colonne de silice ont été réalisées sur gel de silice 40-60 (Merck 11567).

Les chromatographies *en phase gazeuse* (CPG) ont été effectuées :

- sur un appareil HP 5890 série II relié à un intégrateur Merck D-2500 et équipé d'un détecteur à par ionisation de flamme (T = 260°C). La colonne utilisée est une colonne capillaire J&W Scientific DB-1701 (15 m, Ø = 0.25 µm). La pression en tête de colonne est fixée à 50 kPa, l'injecteur est de type split / splitless (T = 250°C).
- sur un chromatographe Agilent 6850A équipé d'une colonne capillaire HP-1 (30 m, Ø = 0.25 µm, 4 mL/min), relié à un intégrateur Merck D-2000 et équipé d'un détecteur à par ionisation de flamme (T = 260°C). L'injecteur est de type split/splitless (T = 250°C).

Les analyses *GC / MS* ont été effectuées sur un chromatographe Thermo de type Focus GC Finnigan équipé d'une colonne capillaire RTX-5MS (15 m, Ø = 0.25 µm, 1.2 mL/min).

Trois programmes ont été utilisés pour les chromatographies en phase gazeuse :

- *Programme A : 70°C pendant une minute puis un gradient de 20°C par minute jusqu'à 210°C.*
- *Programme B : 70°C pendant une minute puis un gradient de 20°C par minute jusqu'à 250°C.*
- *Programme C : 150°C pendant une minute puis un gradient de 20°C par minute jusqu'à 250°C.*

Les chromatographies en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été réalisées sur un appareil Waters série 600. La colonne utilisée en phase inverse est de type Nova-Pack C18 (3.9x150 mm, 60 Å, T = 30°C) et le gradient utilise initialement un mélange méthanol/eau : 70/30 pour atteindre en 15 min 100% de méthanol avec un débit de 1 mL/min. Le détecteur est de type DDL (détecteur à diffusion de lumière) Eurosep Instruments.

Les analyses sur HPLC chirale ont été effectuées sur un appareil Waters 600 relié à un passeur d'échantillon Waters 717 et un détecteur UV (Waters 486). Les colonnes chirales (250x4.6 mm, T = 30°C) Daicel Chiralcel OD-H, OJ, ou Chiralpak AS-H ont été utilisées. L'éluant est un mélange isopropanol/hexane.

Les purifications par HPLC préparative ont été réalisées sur un appareil DYNAMAX.

Purification des solvants et réactifs

Le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique sont distillés sur sodium en présence de benzophénone sous argon. Le méthanol est distillé sur méthylate de sodium. L'acétone, le dichlorométhane, le toluène, la triéthylamine, la pyridine, DBU sont distillés sur hydruure de calcium. Le triméthylborate est distillé sur sodium avant utilisation.

Les réactifs commerciaux sont employés généralement sans purification. Lorsqu'une purification s'est avérée nécessaire, les méthodes employées sont décrites dans la littérature³²⁹. Les complexes des métaux de transition commerciaux sont utilisés sans purification préalable. Les réactions catalysées par les métaux de transition, employant des substrats sensibles à l'air ou à l'humidité, sont effectuées sous argon, avec des solvants dégazés, par des cycles successifs vide / argon. La verrerie employée lors des réactions avec les organotrifluoroborates de potassium est nettoyée par un mélange sulfochromique ($K_2Cr_2O_7$: 40 g, H_2O : 50 mL, H_2SO_4 cc : 1 L).

II. Préparation des organotrifluoroborates de potassium

Mode opératoire 1 : Préparation des organotrifluoroborates de potassium par fluoration directe d'acides boroniques

Une solution aqueuse de KHF_2 (3.5 éq.) est ajoutée à 0°C à une solution saturée d'acide boronique dans du méthanol. Le mélange réactionnel blanchâtre est agité quelques minutes (15 à 30 min) puis concentré à l'évaporateur rotatif et séché à la pompe à palette. Le solide obtenu est extrait à l'acétone PPS (pure pour synthèse) à chaud (éventuellement avec un Soxhlet) ou à froid selon la solubilité du produit dans l'acétone, puis filtré sur verre fritté et concentré sous pression réduite.

La procédure est répétée jusqu'à l'extraction complète de l'organotrifluoroborate de potassium des résidus de sels de bore. Le solide est ensuite dissous dans une quantité minimale d'acétone PPS puis précipité par addition lente d'éther diéthylique. Le précipité est alors récupéré par filtration puis lavé avec de l'éther diéthylique et séché sous vide.

³²⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd, Pergamon Press Ed., 1998.

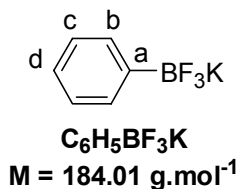
Mode opératoire 2 : Préparation des aryltrifluoroborates de potassium *in situ* à partir des réactifs de grignards correspondants

Dans un tricol muni d'une agitation mécanique et d'une ampoule à addition isobare, sous argon, le réactif de Grignard préalablement préparé est additionné lentement à une solution de triméthylborate distillé (1.5 éq.) dans du THF (1 mL/mmol), de manière à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas -60°C . Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation jusqu'à atteindre la température de 0°C . Une solution aqueuse saturée de KHF_2 (5.5 éq.) est ajoutée sous agitation vigoureuse. Le mélange réactionnel blanchâtre est agité une heure puis concentré à l'évaporateur rotatif et séché à la pompe à palette. Le solide obtenu est extrait à l'acétone PPS (pure pour synthèse) à chaud (éventuellement avec un Soxhlet) ou à froid selon la solubilité du produit dans l'acétone, puis filtré sur verre fritté et concentré sous pression réduite. La procédure est répétée jusqu'à l'extraction complète de l'organotrifluoroborate de potassium des résidus de sels de bore. Le solide est ensuite dissous dans une quantité minimale d'acétone PPS puis précipité par addition lente d'éther diéthylique. Le précipité est alors récupéré par filtration puis lavé avec de l'éther diéthylique et séché sous vide.

Mode opératoire 3 : Préparation des alcényltrifluoroborates de potassium

Dans un tricol muni d'un thermomètre et d'une ampoule à addition isobare, sous argon, le catécholborane préalablement préparé est additionné lentement à l'alcyne, de manière à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 65°C . Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à 65°C , pendant deux heures. Une solution aqueuse saturée de KHF_2 (3.5 éq.) est ajoutée sous agitation vigoureuse. Le mélange réactionnel blanchâtre est agité une heure puis concentré à l'évaporateur rotatif et séché à la pompe à palette. Le solide obtenu est extrait à l'acétone PPS (pure pour synthèse) à chaud (éventuellement avec un Soxhlet) ou à froid selon la solubilité du produit dans l'acétone, puis filtré sur verre fritté et concentré sous pression réduite. La procédure est répétée jusqu'à l'extraction complète de l'organotrifluoroborate de potassium des résidus de sels de bore. Le solide est ensuite dissout dans une quantité minimale d'acétone PPS puis précipité par addition lente d'éther diéthylique. Le précipité est alors récupéré par filtration puis lavé avec de l'éther diéthylique et séché sous vide.

Phényltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 1, 13.7 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 91%. Selon le mode opératoire 2, 18 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 77%.

F > 260°C.

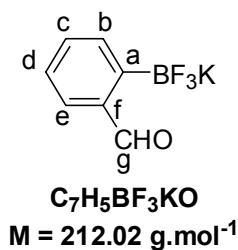
RMN ¹H (Acétone D₆, 300 MHz, δ) : 5.20 (3H, m, Hc et Hd), 7.38 (2H, dl, ³J = 6.6 Hz, Hb).

RMN ¹³C (Acétone D₆, 50 MHz, δ) : 126.0 (Cd), 127.0 (Cc), 132.4 (Cb).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 6.7 (q, J = 54 Hz).

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFC₃) : -142.5 (q, J = 54 Hz).

2-Formylphényltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 2, 3.1 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 78%.

F > 260°C.

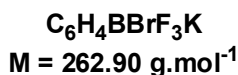
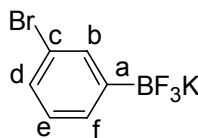
RMN ¹H (Acétone D₆, 200 MHz, δ) : 7.20 (1H, t, ³J = 7.6 Hz, Hd ou Hc), 7.36 (1H, t, ³J = 7.6 Hz, Hd ou Hc), 7.74 (2H, m, Hb et He), 10.58 (1H, s, Hg).

RMN ¹³C (Acétone D₆, 50 MHz, δ) : 125.4 (Cd), 126.4 (Cb et Ce), 132.4 (Cc), 133.9 (Cf), 197.9 (Cg).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 6.4 (q, J = 53 Hz)

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFC₃) : -135.5 (q, J = 53 Hz)

3-Bromophényltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 1, 9 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 45%.
 Selon le mode opératoire 2, 3.6 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 98%.

F > 260°C.

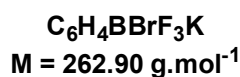
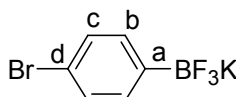
RMN ¹H (Acétone D₆, 200 MHz, δ) : 7.05 (1H, t, ³J = 7.4 Hz, He), 7.20 (1H, dl, ³J = 7.4 Hz, Hf), 7.43 (1H, d, ³J = 7.4 Hz, Hd), 7.59 (1H, s, Hb).

RMN ¹³C (Acétone D₆, 50 MHz, δ) : 122.1 (Cc), 128.9 (Cf), 129.4 (Cd), 131.1 (Ce), 135.2 (Cb).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 6.1 (q, J = 51 Hz).

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFCl₃) : -143.1 (q, J = 51 Hz).

4-Bromophényltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 1, 1.3 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 76%.

F > 260°C.

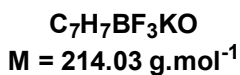
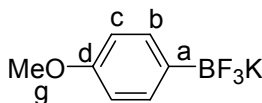
RMN ¹H (Acétone D₆, 200 MHz, δ) : 7.24 (2H, d, ³J = 7.8 Hz, Hb), 7.39 (2H, d, ³J = 7.8 Hz, Hc).

RMN ¹³C (Acétone D₆, 50 MHz, δ) : 119.7 (Cd), 129.9 (Cb), 134.6 (Cc).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 6.4 (q, J = 53 Hz).

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFCl₃) : -143.1 (q, J = 53 Hz).

4-Méthoxyphényltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 1, 15 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 83%.

F > 260°C.

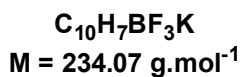
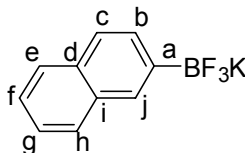
RMN ¹H (Acétone D₆, 300 MHz, δ) : 3.69 (3H, s, Hg), 6.69 (2H, d, ³J = 8.2 Hz, Hc), 7.38 (2H, d, ³J = 8.2 Hz, Hb).

RMN ¹³C (Acétone D₆, 100 MHz, δ) : 54.8 (Cg), 112.5 (Cc), 133.2 (Cb), 158.6 (Cd).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 6.8 (q, J = 53 Hz).

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFCl₃) : -141.8 (q, J = 53 Hz).

2-Naphtyltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 1, 15 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 83%.

F > 260°C.

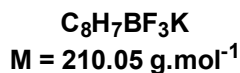
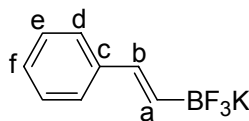
RMN ¹H (Acétone D₆, 300 MHz, δ) : 7.33-7.45 (2H, m, Hb et Hj), 7.67-7.86 (4H, m, He, Hf, Hg, Hh), 8.11 (1H, s, Hc) .

RMN ¹³C (Acétone D₆, 50 MHz, δ) : 125.1 (Cf ou Cg), 125.4 (Cg ou Cf), 126.3 (Cj), 128.2 (Cc ou Ce), 128.8 (Ce ou Cc), 131.2 (Ch ou Cb), 131.6 (Cb ou Ch), 133.8 (Cd), 134.4 (Ci).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 7.41 (m).

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFCl₃) : -142.1 (m).

(E)-2-Phényléthén-1-yltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 3, 12.3 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 64%.

F > 260°C.

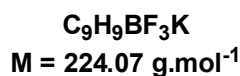
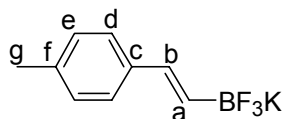
RMN ¹H (Acétone D₆, 300 MHz, δ) : 6.32 (1H, dq, ³J = 18.3 Hz, ³J = 3.7 Hz, Ha), 6.88 (1H, d, ³J = 18.3 Hz, Hb), 7.08 (1H, dd, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, Hf), 7.21 (2H, t, ³J = 7.3 Hz, He), 7.33 (2H, dd, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, Hd).

RMN ¹³C (Acétone D₆, 50 MHz, δ) : 126.5 (Cd ou Cf), 126.6 (Cf ou Cd), 128.9 (Ce), 135.0 (Cb), 141.7 (Cc).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 6.0 (q, J = 58 Hz).

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFCl₃) : -141.6 (q, J = 58 Hz).

(E)-2-(4-Tolyl)éthényltrifluoroborate de potassium



Selon le mode opératoire 3, 8.9 g d'un solide blanc ont été obtenus avec un rendement de 56%.

F > 260°C.

RMN ¹H (Acétone D₆, 300 MHz, δ) : 2.25 (3H, s, Hg), 6.24 (1H, dq, ³J = 18.2 Hz, ³J = 3.7 Hz, Ha), 6.60 (1H, d, ³J = 18.2 Hz, Hb), 7.01 (2H, d, ³J = 7.9 Hz, He), 7.21 (2H, d, ³J = 7.9 Hz, Hd).

RMN ¹³C (Acétone D₆, 50 MHz, δ) : 21.0 (Cg), 126.4 (Cd), 129.6 (Ce), 134.5 (Cb), 135.8 (Cc), 139.2 (Cf).

RMN ¹¹B (Acétone D₆, 128 MHz, δ) : 6.2 (m).

RMN ¹⁹F (Acétone D₆, 235 MHz, δ, CFCl₃) : -141.4 (m).

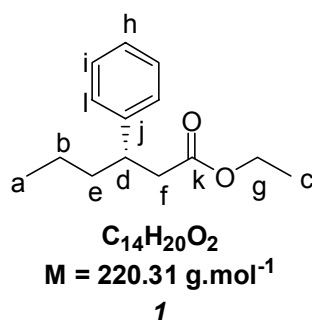
III. Additions conjuguées catalysées par le rhodium

A. Esters α,β -insaturés

Mode opératoire 4 : Addition conjuguée énantiosélective catalysée par le rhodium sur des esters α,β -insaturés

Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, 0.5 mmol de substrat α,β -insaturé, 3% molaire de $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6$, 3,3% molaire de ligand et 2 équivalents de RBF_3K sont introduits. 2 mL de toluène dégazé et la quantité d'eau nécessaire (100 μL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est plongé dans un bain préchauffé à 110°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CPG (DB 1701). Une chromatographie sur silice fournit le produit d'addition conjuguée.

(S)-3-Phénylhexasanoate d'éthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 90% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : $R_f = 0.37$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/1.

$[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}} = +22.4$ ($c = 1$; CHCl_3).

CPG : $t_R = 7.3 \text{ min}$ (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

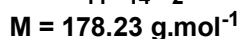
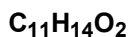
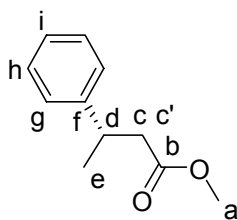
HPLC : $t_R = 10.2_{\text{min}}$ et $11.3_{\text{maj min}}$ (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 99/1, 0.5 mL/min).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 1.06-1.15 (2H, m, Hb), 1.21 (3H, d, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$, Hc), 1.45-1.52 (2H, m, He), 2.53 (1H, dd, $^2J = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$, Hf), 2.55 (1H, dd, $^2J = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J = 4.3 \text{ Hz}$, Hf'), 3.08 (1H, m, Hd), 4.88 (1H, q, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$, Hg), 7.15-7.26 (5H, m, Hi, Hh et Hl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 13.7 (Ca), 20.3 (Cb), 21.8 (Cc), 34.2 (Cd), 38.5 (Ce), 42.1 (Cf), 67.3 (Cg), 126.3 (Ch), 127.5 (Ci ou Cl), 128.2 (Cl ou Ci), 142.1 (Cj), 166.4 (Ck).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 220 (M^+ , 32), 91 (100).

***(S)*-3-Phénylbutanoate de méthyle³³⁰**



2

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 97% et un excès énantiomérique de 84% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : $R_f = 0.20$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

$[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}} = +17.6$ ($c = 1$; CHCl_3) ; $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ litt. = $+29.6$ ($c = 1.31$; CHCl_3)³³⁰.

CPG : $t_R = 6.3$ min (70°C pendant 1 min puis $20^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 210°C).

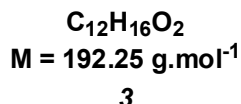
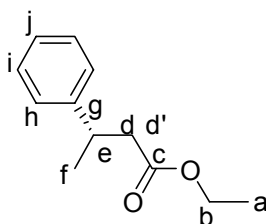
HPLC : $t_R = 6.1_{\text{min}}$ et 8.6_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 95/5).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 1.34 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, He), 2.57 (1H, dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, Hc), 2.67 (1H, dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, Hc'), 3.23-3.41 (1H, m, Hd), 3.65 (3H, s, Ha), 7.18-7.39 (5H, m, Hg, Hh et Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 21.7 (Ce), 36.3 (Cd), 42.6 (Cc), 51.4 (Ca), 126.3 (Ci), 126.6 (Cg), 128.4 (Ch), 145.6 (Cf), 172.7 (Cb).

³³⁰ Hirose, K.; Naka, H.; Yano, M.; Ohashi, S.; Naemura, K.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1199-1210.

(S)-3-Phénylbutanoate d'éthyle³³¹



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 86% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.23 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

[α]_D^{21°C} = +29.3 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{25°C}** litt. = +29.0³³¹.

CPG : t_R = 6.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

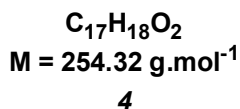
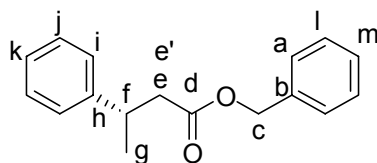
HPLC : t_R = 5.4_{min} et 6.3_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.20 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, Ha), 1.32 (3H, d, ³J = 6.9 Hz, Hf), 2.54 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.1 Hz, Hd), 2.64 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, Hd'), 3.21-3.37 (1H, m, He), 4.09 (2H, q, ³J = 7.1 Hz, Hb), 7.18-7.35 (5H, m, Hh, Hi et Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 14.1 (Ca), 21.7 (Cf), 36.4 (Ce), 42.9 (Cd), 60.1 (Cb), 126.3 (Cj), 126.6 (Ch), 128.4 (Ci), 145.7 (Cg), 172.3 (Cc).

³³¹ Piccolo, O.; Azzena, U.; Melloni, G.; Delogu, G.; Valoti, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 183-187.

(S)-3-Phénylbutanoate de benzyle¹¹⁸



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 85% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.62 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

[α]_D^{21°C} = +15.0 (c=1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{25°C}** litt. = +14.5 (c=1.02 ; CHCl₃)¹¹⁸.

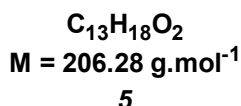
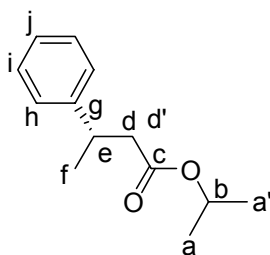
CPG : t_R = 12.5 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 6.5_{min} et 8.6_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.35 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, Hg), 2.65 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.0 Hz, He), 2.75 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 7.2 Hz, He'), 3.27-3.45 (1H, m, Hf), 5.11 (2H, s, Hc), 7.20-7.45 (10H, m, Hi, Hj, Hk, Ha, Hl et Hm).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 21.8 (Cg), 36.5 (Cf), 42.8 (Ce), 66.1 (Cc), 126.3, 126.7, 128.0, 128.4 (Ci, Cj, Ck, Ca, Cl, et Cm), 135.9 (Cb), 145.5 (Ch), 172.1 (Cd).

(S)-3-Phénylbutanoate d'isopropyle³³²



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 93% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : $R_f = 0.26$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

$[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}}$ = +18.0 ($c = 1$; CHCl_3).

CPG : $t_R = 7.0$ min (70°C pendant 1 min puis $20^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 210°C).

HPLC : $t_R = 14.6_{\text{min}}$ et 16.3_{maj} min (Chiralcel AS-H, hexane).

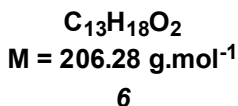
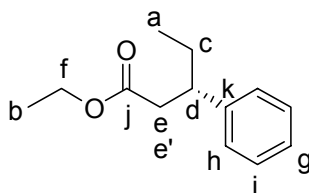
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 1.15 (3H, d, $^3J = 6.3$ Hz, Ha), 1.20 (3H, d, $^3J = 6.3$ Hz, Ha'), 1.31 (3H, d, $^3J = 6.9$ Hz, Hf), 2.53 (1H, dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, Hd), 2.62 (1H, dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, Hd'), 3.21-3.29 (1H, m, He), 4.97 (1H, h, $^3J = 6.3$ Hz, Hb), 7.17-7.37 (5H, m, Hh, Hi et Hj).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ) : 21.6, 21.7 et 21.8 (Ca, Ca' et Cf), 36.6 (Ce), 43.2 (Cd), 67.4 (Cb), 126.3 (Cj), 126.7 (Ch), 128.4 (Ci), 145.7 (Cg), 171.9 (Cc).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 206 (M^+ , 42), 91 (100).

³³² Tsuchiya, Y.; Kanazawa, Y.; Shiomi, T.; Kobayashi, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2004**, 14, 2493-2496.

(S)-3-Phénylpentanoate d'éthyle³³³



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique de 86% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.34 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

[α]_D^{21°C} = +22.7 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 7.1 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 10.5_{min} et 13.0_{maj} min (Chiralcel OH-H, hexane/isopropanol : 90/10, 0.5 mL/min).

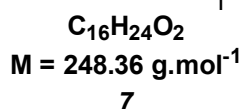
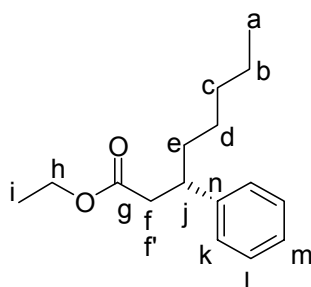
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 0.79 (3H, t, ³J = 7.3 Hz, Ha), 1.13 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, Hb), 1.86 (2H, m, Hc), 2.53 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 5.5 Hz, He), 2.55 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 4.4 Hz, He'), 3.08 (1H, m, Hd), 4.00 (2H, q, ³J = 7.3 Hz, Hf), 7.15-7.33 (5H, m, Hg, Hh et Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 11.8 (Ca), 14.1 (Cb), 29.1 (Cc), 41.5 (Cd), 43.9 (Ce), 60.1 (Cf), 126.3 (Cg), 127.5 (Ch), 128.3 (Ci), 138.8 (Ck), 172.1 (Cj).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 206 (M⁺, 50), 91 (100).

³³³ Lipschutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.

(S)-3-Phényloctanoate d'éthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 86% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : $R_f = 0.37$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

$[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}} = +24.6$ ($c = 1$; CHCl_3).

CPG : $t_R = 8.8 \text{ min}$ (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

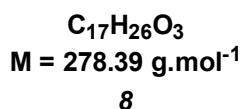
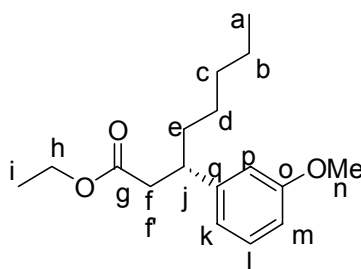
HPLC : $t_R = 5.7_{\text{min}}$ et $8.8_{\text{maj min}}$ (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 99/1, 1.0 mL/min).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 0.84 (3H, t, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, Ha), 1.13 (3H, t, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, Hi), 1.13-1.16 (6H, m, Hb, Hc et Hd), 1.57 (2H, m, He), 2.57 (1H, dd, $^2J = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J = 5.2 \text{ Hz}$, Hf), 2.62 (1H, dd, $^2J = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J = 5.2 \text{ Hz}$, Hf'), 3.10 (1H, qi app, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, Hj), 4.00 (2H, q, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, Hh), 7.13-7.33 (5H, m, Hk, Hl, et Hm).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 14.0 (Ci), 14.1 (Ca), 22.4 (Cb), 26.9 (Cd), 31.7 (Ce), 36.1 (Cj), 41.9 (Ce), 42.2 (Cf), 60.1 (Ch), 126.3 (Cm), 127.4 (Ck ou Cl), 128.3 (Ck ou Cl), 144.2 (Cn), 172.5 (Cg).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 248 (M^+ , 75), 203 (100).

(S)-3-(3-Méthoxyphényl)octanoate d'éthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 88% et un excès énantiomérique de 87% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : $R_f = 0.36$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

$[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}} = +26.8$ ($c = 1$; CHCl_3).

CPG : $t_R = 11.0$ min (70°C pendant 1 min puis $20^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 210°C).

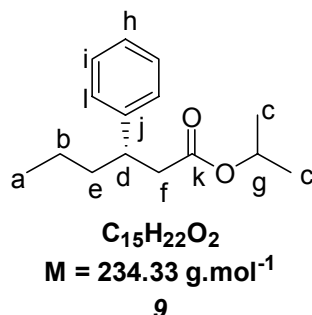
HPLC : $t_R = 5.5_{\text{min}}$ et 6.9_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.84 (3H, t, $^3J = 7.2$ Hz, Ha), 1.13 (3H, t, $^3J = 7.2$ Hz, Hi), 1.13-1.16 (6H, m, Hb, Hc et Hd), 1.57 (2H, m, He), 2.57 (1H, dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, Hf), 2.62 (1H, dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, Hf'), 3.10 (1H, q, app, $^3J = 7.2$ Hz, Hj), 3.73 (3H, s, Hn), 4.00 (2H, q, $^3J = 7.22$ Hz, Hh), 6.62-6.72 (3H, m, Hk, Hm, Hp), 7.13 (1H, t, $^3J = 7.9$ Hz, Hl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.0 (Ca ou Ci), 14.1 (Ci ou Ca), 22.4 (Cb), 26.9 (Cd), 31.7 (Cc), 36.1 (Cj), 41.9 (Ce), 42.2 (Cf), 56.6 (Cn), 60.1 (Ch), 111.3 (Cm), 113.9 (Cp), 120.6 (Ck), 129.3 (Cl), 140.4 (Cq), 161.8 (Co), 172.5 (Cg).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 278 (M^+ , 72), 134 (100).

(S)-3-Phénylhexanoate d'isopropyle¹¹⁷



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 96% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.40 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/1.

[α]_D^{23°C} = +21.4 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C}** litt. = +18.0 (c=1.09 ; CHCl₃)¹¹⁷.

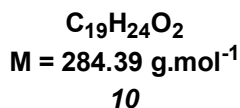
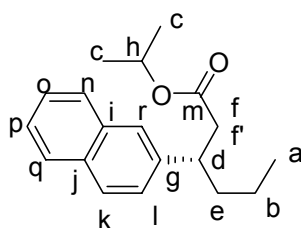
CPG : t_R = 7.7 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 10.8_{min} et 11.9_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 99/1, 0.5 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 0.96 (3H, t, ³J = 7.2 Hz, Ha), 1.06-1.15 (2H, m, Hb), 1.26 (6H, d, ³J = 5.6 Hz, Hc), 1.45-1.52 (2H, m, He), 2.53 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf), 2.55 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 4.3 Hz, Hf'), 3.08 (1H, m, Hd), 4.88 (1H, h, ³J = 5.6 Hz, Hg), 7.15-7.26 (5H, m, Hi, Hh et Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 13.6 (Ca), 20.4 (Cb), 21.6 (Cc), 34.1 (Cd), 38.5 (Ce), 42.1 (Cf), 67.3 (Cg), 126.3 (Ch), 127.5 (Ci ou Cl), 128.2 (Cl ou Ci), 142.1 (Cj), 166.4 (Ck).

***(S)*-3-(2-Naphtyl)hexanoate d'isopropyle¹¹⁷**



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 90% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.30 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 93/7.

[α]_D^{23°C} = +15.4 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C}** litt. = +16.0 (c = 0.94 ; CHCl₃)¹¹⁷.

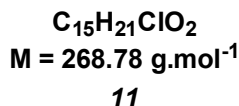
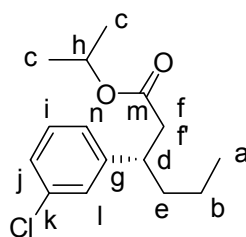
CPG : t_R = 13.4 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 10.0_{min} et 12.1_{maj} min (Chiralcel OH-H, hexane/isopropanol : 99/1, 0.5 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 0.74 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, Ha), 0.96 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, Hc), 1.04 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, Hc'), 1.08-1.18 (2H, m, Hb), 1.62 (2H, q app, ³J = 7.0 Hz, He), 2.53 (1H, dd, ²J = 12.6 Hz, ³J = 6.6 Hz, Hf), 2.55 (1H, dd, ²J = 12.6 Hz, ³J = 6.6 Hz, Hf'), 3.17 (1H, qi app, ³J = 7.0 Hz, Hd), 4.79 (1H, h, ³J = 6.3 Hz, Hh), 7.32 (1H, dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, Hl), 7.34-7.38 (2H, m, Ho et Hp), 7.53 (1H, s, Hr), 7.68-7.72 (3H, m, Hk, Hn et Hq).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 13.9 (Ca), 20.5 (Cb), 21.6 (Cc), 21.7 (Cd), 38.4 (Ce), 42.1 (Cf), 67.5 (Ch), 125.3 (Cp), 125.8 (Co), 125.9 (Cr), 126.2 (Ck), 127.6 (Cn et Cq), 128.0 (Cl), 132.4 (Cj), 133.5 (Ci), 141.6 (Cg), 171.9 (Cm).

(S)-3-(3-Chlorophényl)hexanoate d'isopropyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 66% et un excès énantiomérique de 90% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.20 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

[α]_D^{22°C} = +21.9 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 8.9 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

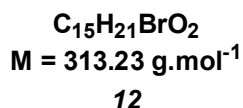
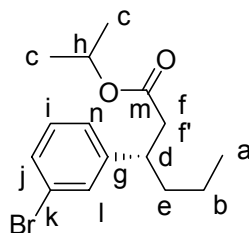
HPLC : t_R = 13.8_{min} et 14.7_{maj} min (Chiralcel OH-H, hexane/isopropanol : 99.5/0.5, 0.5 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 0.84 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, Ha), 1.16 (3H, d, ³J = 5.6 Hz, Hc), 1.22 (3H, d, ³J = 5.6 Hz, Hc'), 1.20 (2H, m, Hb), 1.57 (2H, m, He), 2.49 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, Hf), 2.55 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, Hf'), 3.03 (1H, m, Hd), 4.89 (1H, h, ³J = 5.6 Hz, Hh), 6.80 (1H, dt, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, Hn), 7.07-7.16 (3H, m, Hi, Hj et Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 13.9 (Ca), 20.3 (Cb), 21.6 (Cc), 38.2 (Cd), 41.9 (Ce et Cf), 67.6 (Ch), 125.8 (Cj), 126.5 (Cn), 127.7 (Cl), 129.5 (Ci), 134.1 (Ck), 158.0 (Cg), 172.1 (Cm).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 268 (M⁺, 27), 125 (100).

(S)-3-(3-Bromophényl)hexanoate d'isopropyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 50% et un excès énantiomérique de 91% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.15 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15.

[α]_D^{22°C} = +22.9 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 9.7 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

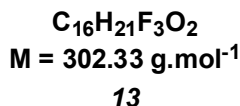
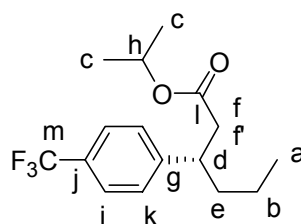
HPLC : t_R = 16.0_{min} et 17.5_{maj} min (Chiralcel OH-H, hexane/isopropanol : 99/1, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 0.84 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, Ha), 1.14 (3H, d, ³J = 6.0 Hz, Hc), 1.18 (3H, d, ³J = 6.0 Hz, Hc), 1.18-1.22 (2H, m, Hb), 1.57 (2H, m, He), 2.53 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, Hf), 2.55 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, Hf'), 3.08 (1H, m, Hd), 4.90 (1H, h, ³J = 6.0 Hz, Hh), 7.10-7.15 (2H, m, Hi et Hn), 7.30-7.37 (2H, m, Hj et Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 13.9 (Ca), 20.4 (Cb), 21.7 (Cc), 38.3 (Cd), 41.9 (Ce et Cf), 67.6 (Ch), 122.4 (Ck), 126.3 (Cn), 129.5 (Cj), 129.9 (Ci), 130.6 (Cl), 146.6 (Cg), 171.6 (Cm).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 312 et 314 (M⁺, 15), 169 et 171 (100).

***(S)*-3-(3-Trifluorométhylphényl)hexanoate d'isopropyle¹¹⁷**



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 54% et un excès énantiomérique de 89% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.18 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15.

[α]_D^{22°C} = +11.9 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C}** litt. = +14.0 (c=1.0 ; CHCl₃)¹¹⁷.

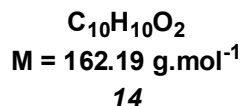
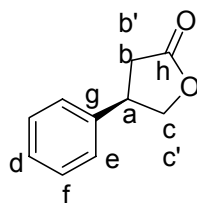
CPG : t_R = 7.5 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 12.5_{min} et 13.1_{maj} min (Chiralcel OH-H, hexane/isopropanol : 99.5/0.5, 0.5 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 0.84 (3H, t, ³J = 7.0 Hz, Ha), 1.14 (3H, d, ³J = 6.0 Hz, Hc), 1.18 (3H, d, ³J = 6.0 Hz, Hc), 1.20-1.24 (2H, m, Hb), 1.60 (2H, m, He), 2.51 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, Hf), 2.61 (1H, dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, Hf'), 3.17 (1H, m, Hd), 4.88 (1H, h, ³J = 6.0 Hz, Hh), 7.28 (2H, d, ³J = 8.1 Hz, Hk), 7.51 (2H, d, ³J = 8.1 Hz, Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 13.8 (Ca), 20.3 (Cb), 21.7 (Cc), 38.3 (Cd), 41.8 (Ce et Cf), 67.6 (Ch), 124.0 (q, J = 272 Hz, Cm), 125.2 (q, J = 3.5 Hz, Ci), 127.9 (Ck), 128.7 (q, J = 35 Hz, Cj), 148.3 (Cg), 171.5 (Cl).

***(R)*-4-Phényldihydrofuran-2-one**³³³



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire général (quatre équivalents de phényltrifluoroborate de potassium) avec un rendement de 55% et un excès énantiomérique de 93% (ligand *(R)*-Binap).

CCM : R_f = 0.43 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 45°C.

[α]_D^{22°C} = +32.2 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C}** litt. = +46.0 (c = 0.95 ; CHCl₃)¹¹⁷.

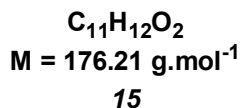
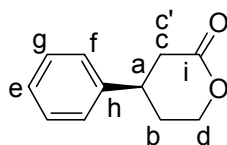
CPG : t_R = 8.9 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 13.5_{maj} et 14.4_{min} min (Chiralcel AS-H, hexane/isopropanol : 70/30, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 2.66 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 9.1 Hz, Hb), 2.92 (1H, dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 8.6 Hz, Hb'), 3.82 (1H, qi app, ³J = 8.6 Hz, Ha), 4.27 (1H, dd, ²J = 8.5 Hz, ³J = 7.9 Hz, Hc), 4.67 (1H, dd, ²J = 8.5 Hz, ³J = 7.9 Hz, Hc'), 7.21-7.42 (5H, m, Hd, He et Hf).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 35.7 (Ca), 41.1 (Cb), 74.0 (Cc), 126.6 (Cd), 127.7 (Ce), 129.1 (Cf), 139.4 (Cg), 176.3 (Ch).

(R)-4-Phényltétrahydropyran-2-one¹¹⁷



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire général avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 50% (ligand (*R*)-Binap).

CCM : R_f = 0.26 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 75/25.

CPG : t_R = 10.7 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

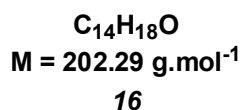
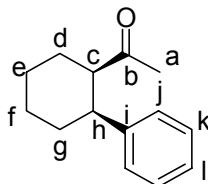
HPLC : t_R = 19.8_{maj} et 22.4_{min} min (Chiralcel AS-H, hexane/isopropanol : 70/30, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.76-2.14 (2H, m, H_b), 2.62 (1H, dd, ²J = 17.6 Hz, ³J = 10.6 Hz, H_c), 2.92 (1H, ddd, ²J = 17.6 Hz, ³J = 5.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, H_{c'}), 3.18-3.28 (1H, m, H_a), 4.32-4.53 (2H, m, H_d), 7.19-7.39 (5H, m, H_e, H_f et H_g).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 30.3 (C_a), 37.4 (C_b ou C_c), 37.5 (C_c ou C_b), 68.6 (C_d), 126.4 (C_f), 127.2 (C_e), 129.0 (C_g), 142.8 (C_h), 170.7 (C_i).

B. Systèmes trisubstitués

*1-Acétyl-2-phénylcyclohexane*³³⁴



Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, 0.5 mmol d'acétylecyclohexène, 3% molaire de Rh(cod)₂PF₆, 3.3% molaire de ligand, 2 équivalents de RBF₃K et 2 mL de toluène dégazé sont introduits. Le mélange réactionnel est plongé dans un bain préchauffé à 110°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CPG (DB 1701). Une chromatographie sur silice fournit une huile incolore avec un rendement de 23%.

CCM : R_f = 0.37 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

CPG : t_R C_{is} = 8.0 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1.34-1.90 (7H, m, Hd, He, Hf, Hg éq., Hh éq. et Hc ax.), 1.68 (3H, s, Ha), 2.34 (1H, dt, ²J = 15.0 Hz, ³J = 11.3 Hz, Hg ax.), 2.93 (1H, dt, ²J = 11.3 Hz, ³J = 4.3 Hz, Hh ax.), 3.10 (1H, q, ³J = 4.3 Hz, Hc éq.), 7.09-7.22 (5H, m, Hj, Hk et Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 21.8 (Cd), 25.5 (Cf), 27.0 (Ce), 27.9 (Cg), 31.4 (Ca), 44.7 (Ch), 52.5 (Cc), 126.1 (Cl), 127.7 (Cj), 128.2 (Ck), 148.2 (Ci), 212.1 (Cb).

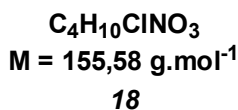
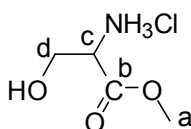
SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 202 (M⁺, 76), 91 (100).

³³⁴ (a) Zimmerman, H. E. *J. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6554-6558. (b) Ohe, T.; Wakita, T.; Motofusa, S. I.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2000**, 73, 2149-2155.

C. α -Aminoacrylates

1. Synthèse des α -aminoacrylates

*(±)-Chlorhydrate de 3-hydroxy-1-méthoxycarbonylprop-2-anamine*²¹⁹



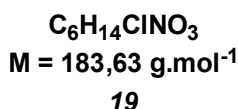
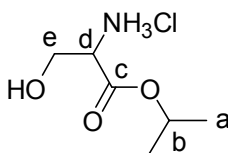
Dans un tricol de 500 mL, muni d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant, 230 mL de méthanol sont introduits. 34.1 mL (3 éq.) de chlorure d'acétyle sont ajoutés lentement par l'ampoule de coulée à 0°C. 17.6 g (168 mmol) de sérine sont ensuite additionnés au mélange réactionnel en une fois. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux du méthanol pendant 2 h puis le solvant est évaporé et le résidu séché sous vide. 25 g d'un solide blanc sont isolés avec un rendement de 96%.

CCM : R_f = 0.27 (méthanol/NH₄OAc sat. : 7/3, révélation ninhydrine).

RMN ¹H (MeOD, 300 MHz, δ) : 3.85 (3H, s, Ha), 3.98 (1H, dd, ²J = 11.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, Hd), 4.02 (1H, dd, ²J = 11.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, Hd'), 4.17 (1H, t app, ³J = 7.7 Hz, Hc), 8.61 (sl, NH₂ ou OH).

RMN ¹³C (MeOD, 75 MHz, δ) : 53.8 (Ca), 56.2 (Cc), 60.7 (Cd), 169.4 (Cb).

(±)-Chlorhydrate de 3-hydroxy-1-isopropoxycarbonylprop-2-anamine



Dans un tricol de 250 mL, muni d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant, 300 mL d'isopropanol sont introduits. 43 mL (3 éq.) de chlorure d'acétyle sont ajoutés lentement par l'ampoule de coulée à 0°C. 21 g (200 mmol) de sérine sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel en une fois.

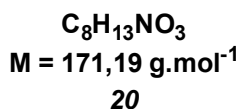
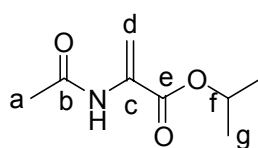
Le mélange réactionnel est chauffé au reflux du méthanol pendant 22 h puis le solvant est évaporé et le résidu séché sous vide. 35.9 g d'un solide blanc sont isolés avec un rendement de 98%.

CCM : $R_f = 0.37$ (isopropanol/ NH_4OAc sat. : 7/3, révélation ninhydrine).

RMN ^1H (D_2O , 300 MHz, δ) : 1.21 (6H, d, $^3J = 6.3$ Hz, Ha), 3.91 (1H, dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, He), 4.00 (1H, dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, He'), 4.17 (1H, t app, $^3J = 4.1$ Hz, Hd), 5.04 (1H, h, $^3J = 6.3$ Hz, Hb).

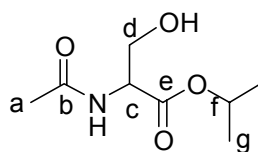
RMN ^{13}C (D_2O , 75 MHz, δ) : 20.8 (Ca), 54.8 (Cd), 59.3 (Ce), 72.5 (Cb), 169.4 (Cc).

2-Acétylaminoacrylate d'isopropyle



Protection sous forme de dérivé N-acétyl :

Dans un ballon de 250 mL, sous argon, 5.5 g de chlorhydrate **19** (30 mmol) et 150 mL de dichlorométhane distillé sont introduits. 1.7 mL (1 équ.) d'acide acétique, 6.8 g (1.1 équ.) de DCC et 4.2 g (1.1 équ.) de triéthylamine sont ajoutés à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite laissé la nuit à température ambiante puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 20 mL d'acétate d'éthyle et filtré sur verre fritté. Le produit brut est analysé par RMN ^1H (restes d'urée) et engagé sans purification dans l'étape d'élimination.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.27 (6H, d, $^3J = 6.2$ Hz, Hg), 2.05 (3H, s, Ha), 3.71 (1H, dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, Hd), 3.74 (1H, dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, Hd'), 4.17 (1H, dt app, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, Hc), 5.07 (1H, h, $^3J = 6.3$ Hz, Hf), 6.60 (1H, d, $^3J = 6.7$ Hz, NH).

Elimination :

Dans un ballon de 500 mL, sous argon, muni d'une ampoule à addition, 5.7 g (30 mmol) de dérivé N-acétyl et 200 mL de dichlorométhane anhydre sont introduits. 2.9 mL (1.25 équ.) de chlorure de mésyle sont ajoutés puis 12.6 mL (3 équ.) de triéthylamine sont introduits goutte à goutte pendant 15 minutes à 0°C. Le mélange réactionnel est laissé 20 minutes à 0°C puis une heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite transvasé dans une ampoule de coulée puis lavé trois fois avec 150 mL d'eau et une fois avec 200 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium.

La phase organique est ensuite séchée, filtrée puis concentrée. 5.1 g de produit brut sont isolés puis purifiés par chromatographie sur silice puis recristallisation (éther de pétrole). 2.0 g d'un solide blanc sont obtenus avec un rendement de 58% en deux étapes.

CCM : $R_f = 0.23$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

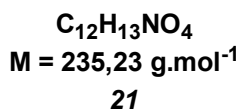
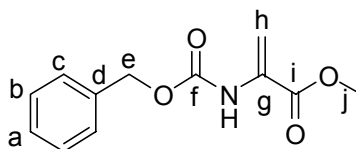
CPG : $t_R = 5.8$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C, DB 1701).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.31 (6H, d, $^3J = 6.3$ Hz, Hg), 2.12 (3H, s, Ha), 5.11 (1H, h, $^3J = 6.3$ Hz, Hf), 5.85 (1H, s, Hd), 6.55 (1H, s, Hd'), 7.81 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 21.6 (Cg), 24.6 (Ca), 70.1 (Cf), 108.0 (Cd), 131.3 (Cc), 163.6 (Ce), 168.8 (Cb).

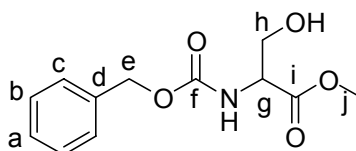
SM (IC, NH_3) $m/z = 189$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

2-Benzylloxycarbonylaminoacrylate de méthyle³³⁵



Protection sous forme de dérivé NHZ :

Dans un ballon de 50 mL, muni d'une ampoule de coulée, 1.0 g de chlorhydrate **18** (6.4 mmol) et 10 mL d'acétate d'éthyle sont introduits. 0.9 mL (1 éq.) de chlorocarbonate de benzyle puis une solution de carbonate de potassium (1 éq.) dans 10 mL d'eau sont ajoutés à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite laissé à réagir une nuit à température ambiante. 0.5 mL de pyridine sont alors ajoutés et le mélange réactionnel est transvasé dans une ampoule de coulée et dilué avec 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 20 mL d'eau puis avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (10% molaire) et enfin avec 20 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée et concentrée. Le produit brut est analysé par RMN ^1H et engagé sans purification dans l'étape d'élimination.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 2.36 (1H, s, OH), 3.77 (3H, s, Hj), 3.92 (1H, dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, Hh), 3.97 (1H, dd, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, Hh'), 4.40-4.45 (1H, m, Hg), 5.12 (2H, s, He), 5.74 (1H, d, $^3J = 6.7$ Hz, NH), 7.31-7.39 (5H, m, Ha, Hb et Hc).

³³⁵ Ottenheijm, H. C. J.; Liskamp, R. M.; Van Nispen, S. P. J. M.; Boots, H. A.; Tijhuis, M. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3273-3283.

Elimination :

Le protocole expérimental est identique à celui réalisé pour obtenir le composé **20**. 1.3 g de produit brut sont isolés puis purifiés par chromatographie sur silice. 1.1 g d'un solide blanc sont obtenus avec un rendement de 78% en deux étapes.

CCM : $R_f = 0.55$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

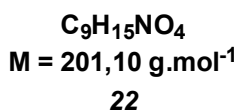
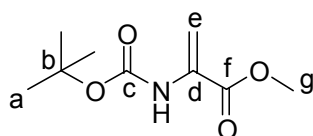
CPG : $t_R = 5.6$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C, DB 1701).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.84 (3H, s, H_j), 5.17 (2H, s, H_e), 5.78 (1H, s, H_h), 6.25 (1H, s, H_{h'}), 7.35-7.39 (5H, m, H_a, H_b et H_c).

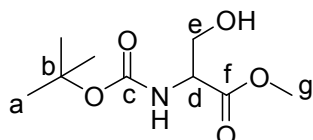
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 52.9 (C_j), 67.0 (C_e), 106.1 (C_h), 128.2 (C_c), 128.4 (C_a), 128.6 (C_b), 131.0 (C_g), 135.8 (C_d), 153.1 (C_f), 164.2 (C_i).

SM (IC, NH_3) $m/z = 253$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

2-Tert-butoxycarbonylaminoacrylate de méthyle³³⁶

**Protection sous forme de dérivé NHBoc :**

Dans un ballon de 250 mL, muni d'une ampoule de coulée, 4.7 g de chlorhydrate **18** (30 mmol) et 100 mL de THF anhydre sont introduits. 9.3 mL (2.2 éq.) de triéthylamine sont ajoutés à 0°C puis une solution de ditertbutyldicarbonate (1 éq.) dans 50 mL de THF est additionnée pendant 20 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite laissé à réagir à température ambiante pendant 5 h. Le mélange réactionnel est ensuite transvasé dans une ampoule de coulée et dilué avec 200 mL d'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (3% molaire) puis 100 mL d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (5% molaire) et enfin avec 100 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée et concentrée. Le produit brut est analysé par RMN ^1H et engagé sans purification dans l'étape d'élimination.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.45 (9H, s, H_a), 3.78 (3H, s, H_g), 3.92-3.98 (2H, m, H_e), 4.41-4.46 (1H, m, H_d), 5.45 (1H, s, NH).

³³⁶ Adams, L. A.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; De Vicente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9433-9440.

Elimination :

Le protocole expérimental est identique à celui réalisé pour obtenir le composé **20**. 5.0 g de produit brut sont isolés puis purifiés par chromatographie sur silice. 4.6 g d'une huile incolore sont obtenus avec un rendement de 76% en deux étapes.

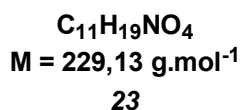
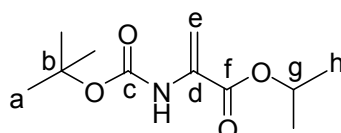
CCM : $R_f = 0.2$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

CPG : $t_R = 5.9$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C, DB 1701).

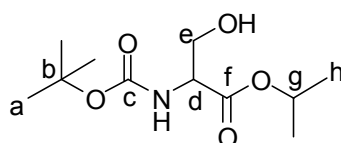
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.45 (9H, s, Ha), 3.79 (3H, s, Hg), 5.69 (1H, s, He), 6.12 (1H, s, He'), 6.89 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 28.2 (Ca), 52.8 (Cg), 80.6 (Cb), 105.1 (Ce), 131.3 (Cd), 152.5 (Cc), 164.4 (Cf).

2-Tert-butoxycarbonylaminoacrylate d'isopropyle

**Protection sous forme de dérivé NHBoc :**

Le protocole expérimental est identique à celui réalisé pour obtenir le composé **22** mais en employant le chlorhydrate **19** (30 mmol). Le produit brut est analysé par RMN ^1H et engagé sans purification dans l'étape d'élimination.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.27 (6H, d, $^3J = 6.2$ Hz, Hh), 1.45 (9H, s, Ha), 3.90 (1H, dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, He), 3.92 (1H, dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, He'), 4.31 (1H, sl, OH), 5.09 (1H, h, $^3J = 6.2$ Hz, Hg), 5.43 (1H, s, NH).

Elimination :

Le protocole expérimental est identique à celui réalisé pour obtenir le composé **20**. 5.0 g de produit brut sont isolés puis purifiés par chromatographie sur silice. 4.5 g d'une huile incolore sont obtenus avec un rendement de 74% en deux étapes.

CCM : $R_f = 0.4$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

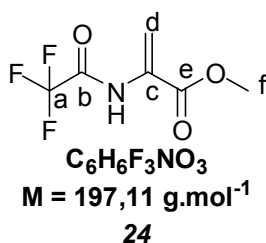
CPG : $t_R = 6.5$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C, DB 1701).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.27 (6H, d, $^3J = 6.2$ Hz, Hh), 1.45 (9H, s, Ha), 5.09 (1H, h, $^3J = 6.2$ Hz, Hg), 5.69 (1H, s, He), 6.12 (1H, s, He'), 6.89 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 20.7 (Ch), 27.2 (Ca), 68.8 (Cg), 79.5 (Cb), 103.5 (Ce), 130.8 (Cd), 151.6 (Cc), 162.5 (Cf).

SM (IC, NH_3) $m/z = 247$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

*2-Trifluoroacétylaminoacrylate de méthyle*³³⁷



Dans un tricol de 100 mL, muni d'une ampoule de coulée, d'un thermomètre et d'un septum, 3.5 g (22.5 mmol) de chlorhydrate **18** et 35 mL de dichlorométhane anhydre sont introduits. 11 mL de pyridine (6 éq.) sont additionnés à 0°C pendant 10 minutes puis 16 mL d'anhydride trifluoroacétique sont ajoutés goutte à goutte pendant 30 minutes (exothermie). Le mélange réactionnel est ensuite laissé à température ambiante pendant 5 h. 300 mL de dichlorométhane sont ajoutés puis le mélange réactionnel est transvasé dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée avec 100 mL d'eau puis deux fois 100 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée puis concentrée. 2.9 g de produit brut sont purifiés par chromatographie sur silice. 2.5 g d'une huile incolore sont obtenus avec un rendement de 61%.

CCM : $R_f = 0.4$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

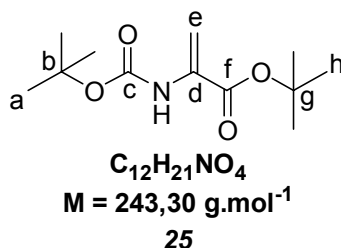
CPG : $t_R = 2.9$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C, DB 1701).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.87 (3H, s, Hf), 6.10 (1H, s, Hd), 6.69 (1H, s, Hd'), 8.67 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 53.3 (Cf), 112.2 (Cd), 115.1 (q, $^2J = 290$ Hz, Ca), 129.4 (Cc), 155.0 (q, $^3J = 38$ Hz, Cb), 163.4 (Ce).

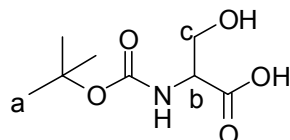
³³⁷ Srinivasan, A.; Stephenson, R. W.; Olsen, R. K. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2253-2256.

2-Tert-butoxycarbonylaminoacrylate de tertbutyle



Protection sur forme de dérivé NHBoc :

Dans un ballon de 500 mL, muni d'une ampoule de coulée, 10.5 g (100 mmol) de sérine sont introduits. 125 mL de THF et 125 mL d'eau sont ajoutés, puis 28 mL (10 éq.) de triéthylamine et 7.7 g (2 éq.) de tertbutyldicarbonate sont successivement introduits. Le mélange réactionnel est laissé à réagir sous agitation à température ambiante une nuit. 250 mL d'acétate d'éthyle sont ensuite ajoutés et le mélange réactionnel est tranvasé dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée avec deux fois 150 mL d'eau. La phase aqueuse est récupérée puis acidifiée jusqu'à pH = 1 avec une solution d'acide chlorhydrique à 15% molaire. 150 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés puis la phase organique est séchée, filtrée et concentrée. 18.0 g d'une huile visqueuse sont isolés avec un rendement de 88%. Le produit brut est analysé par RMN ^1H et engagé sans purification dans l'étape d'estérification.



RMN ^1H (Acétone, 300 MHz, δ) : 1.41 (9H, s, Ha), 3.84 (1H, dd, $^2J = 11.0 \text{ Hz}$, $^3J = 4.1 \text{ Hz}$, Hc), 3.92 (1H, dd, $^2J = 11.0 \text{ Hz}$, $^3J = 4.1 \text{ Hz}$, Hc'), 4.23 (1H, m, Hb), 5.89 (1H, sl, OH ou NH).

Estérification avec l'O-tert-butyl-N,N'diisopropylurée :

1) Préparation de l'O-tert-butyl-N,N'diisopropylurée :

Dans un ballon de 100 mL, sous argon, 25.2 g (200 mmol) de diisopropylcarbodiimide, 34.2 mL (360 mmol) de *tert*-butanol et 200 mg (1% mol) de chlorure de cuivre(I) sont introduits. Le mélange réactionnel est laissé à réagir sous agitation deux jours à température ambiante puis concentré. 35 g d'une huile visqueuse sont récupérés et employés sans purification préalable.

2) Protocole d'estérification :

Dans un ballon de 500 mL, muni d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, 14 g (68 mmol) de sérine N-protégée et 70 mL de THF sont ajoutés. 27.4 g (2 éq.) d'O-tert-butyl-N,N'diisopropylurée sont ajoutés pendant 20 minutes (exothermie). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé 3 h au reflux du THF puis filtré sur verre fritté et concentré. Une chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/1) permet d'obtenir 9.4 g d'ester avec un rendement de 53%.

Elimination :

Le protocole expérimental est identique à celui réalisé pour obtenir le composé **20**. 7.8 g de produit brut sont isolés puis purifiés par chromatographie sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). 7.4 g d'une huile incolore sont obtenus avec un rendement de 86%.

CCM : $R_f = 0.67$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

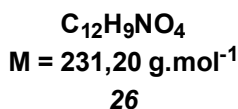
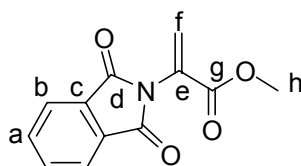
CPG : $t_R = 7.0$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C, DB 1701).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.45 (9H, s, Ha ou Hh), 1.49 (9H, s, Hh ou Ha), 5.61 (1H, s, He), 6.05 (1H, s, He'), 6.82 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 27.7 (Ca ou Ch), 28.2 (Ch ou Ca), 80.4 (Cb), 82.5 (Cg), 103.9 (Ce), 132.4 (Cd), 152.6 (Cc), 163.0 (Cf).

SM (IC, NH_3) $m/z = 261$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

2-Phthalimidoacrylate de méthyle



2.1 g d'un solide blanc ont été obtenus selon le protocole décrit dans la littérature²²⁵ avec un rendement de 83%.

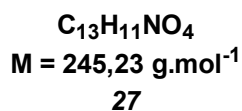
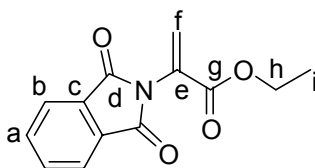
CCM : $R_f = 0.42$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

CPG : $t_R = 6.5$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C, DB 1701).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 4.25 (3H, s, Hh), 5.97 (1H, s, Hf), 6.67 (1H, s, Hf'), 7.74-7.81 (2H, m, Ha), 7.93-7.87 (2H, m, Hb).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 60.0 (Ch), 123.9 (Cb), 127.7 (Cf), 129.4 (Ce), 131.8 (Cc), 134.4 (Ca), 162.2 (Cd), 166.4 (Cg).

2-Phthalimidoacrylate d'éthyle²²⁵



2.5 g d'un solide blanc ont été obtenus selon le protocole décrit dans la littérature²²⁵ avec un rendement de 85%.

CCM : R_f = 0.46 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

CPG : t_R = 6.7 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C, DB 1701).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.29 (3H, t, ³J = 7.7 Hz, Hi), 4.25 (2H, q, ³J = 7.7 Hz, Hh), 5.97 (1H, s, Hf), 6.67 (1H, s, Hf'), 7.74-7.81 (2H, m, Ha), 7.93-7.87 (2H, m, Hb).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 14.0 (Ci), 60.0 (Ch), 123.9 (Cb), 127.7 (Cf), 129.4 (Ce), 131.8 (Cc), 134.4 (Ca), 162.2 (Cd), 166.4 (Cg).

2. Additions conjuguées sur les α -aminoacrylates

Mode opératoire 5 : Addition conjuguée catalysée par le rhodium sur des α -aminoacrylates

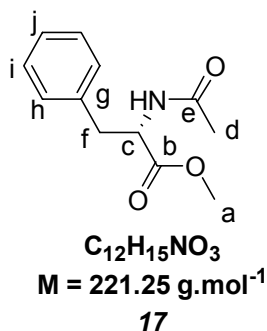
Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, 0.5 mmol d' α -aminoacrylate, 3% molaire de $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6$, 3.3% molaire de dppp et 2 équivalents de RBF_3K sont introduits. 2 mL de toluène dégazé et un équivalent de guaiacol sont ajoutés. Le mélange réactionnel est plongé dans un bain préchauffé à 110°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CPG (DB 1701). Une chromatographie sur silice fournit le produit d'addition conjuguée.

Mode opératoire 6 : Addition conjuguée énantiosélective catalysée par le rhodium sur des α -aminoacrylates

Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, 0.5 mmol d' α -aminoacrylate, 3% molaire de $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{PF}_6$, 6.6% molaire de Binap ou de Difluorophos et 2 équivalents de RBF_3K sont introduits. 2 mL de toluène dégazé et un équivalent de guaiacol sont ajoutés. Le mélange réactionnel est plongé dans un bain préchauffé à 110°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CPG (DB 1701). Une chromatographie sur silice fournit le produit d'addition conjuguée.

NB : Les produits obtenus avec les ligands de configuration (*R*) sont de configuration (*S*)²³⁰ et correspondent généralement au temps de rétention le plus long en HPLC chirale.

(S)-2-Acétylamino-3-phénylpropanoate de méthyle²³⁰



Solide blanc obtenu avec un rendement de 91% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 89% et un excès énantiomérique de 90% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.22 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 88°C ; **F_{litt}** = 87-88°C²³⁰.

[α]_D^{25°C} = +96.3 (c = 1 ; CHCl₃, 25°C°) ; **[α]_D^{25°C} litt.** = +101.5 (c=1.0 ; CHCl₃)³³⁸.

CPG : t_R = 10.2 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

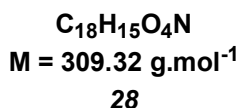
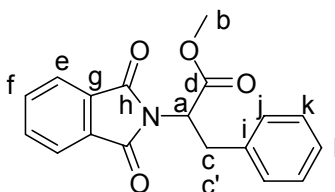
HPLC : t_R = 11.6_{min} et 14.3_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1.99 (3H, s, Hd), 3.10 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hf), 3.15 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hf'), 3.73 (3H, s, Ha), 4.89 (1H, dt app, ³J = 6.8 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hc), 5.90 (1H, dl, ³J = 6.8 Hz, NH), 7.08 (2H, d, ³J = 8.2 Hz, Hh), 7.25-7.30 (3H, m, Hi et Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 22.9 (Cd), 37.7 (Cf), 52.2 (Cc), 53.1 (Ca), 127.0 (Cj), 128.5 (Ch), 129.1 (Ci), 135.7 (Cg), 169.9 (Ce), 172.0 (Cb).

³³⁸ Glaser, R.; Vainas, B. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 121, 249-260.

2-Phthalimido-3-phénylpropanoate de méthyle³³⁹



Solide blanc obtenu avec un rendement de 94% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 10% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.71 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 90°C ; **F_{lit}** = 89-91°C³³⁹.

CPG : t_R = 10.6 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

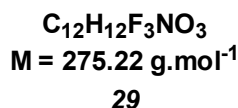
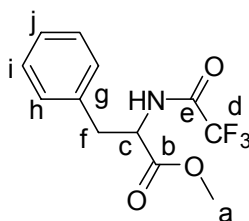
HPLC : t_R = 15.2 et 17.9 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 3.54 (1H, dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 9.4 Hz, Hc), 3.59 (1H, dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 6.0 Hz, Hc'), 3.78 (3H, s, Hb), 5.15 (1H, dd, ³J = 10.5 Hz, ³J = 6.0 Hz, Ha), 7.11-7.18 (5H, m, Hj, Hk et Hl), 7.66-7.80 (4H, m, He et Hf).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 34.6 (Cc), 52.8 (Ca ou Cb), 53.2 (Cb ou Ca), 123.4 (Cl), 126.8 (Ce), 128.5 (Cj et Ck), 131.6 (Cf), 134.0 (Cg), 136.7 (Ci), 167.4 (Ck), 169.3 (Cd).

³³⁹ Agular, N.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synthesis* **1998**, 313-316.

2-Trifluoroacétylamino-3-phénylpropanoate de méthyle³⁴⁰



Solide blanc obtenu avec un rendement de 96% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 15% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.25 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8.5/1.5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 92°C ; **F_{lit}** = 90-91°C³⁴⁰.

CPG : t_R = 7.9 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

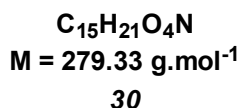
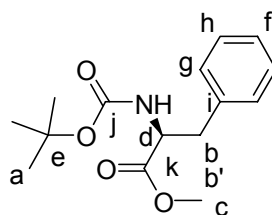
HPLC : t_R = 7.2 et 8.2 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 3.18 (1H, dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hf), 3.21 (1H, dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hf'), 3.73 (3H, s, Ha), 4.89 (1H, dt, ³J = 7.7 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hc), 6.83 (1H, sl, NH), 7.06 (2H, m, Hh), 7.26-7.32 (3H, m, Hi et Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 37.2 (Cf), 52.8 (Ca), 53.5 (Cc), 115.0 (q, J = 290 Hz, Cd), 127.6 (Cj), 128.8 (Ch), 129.1 (Ci), 134.5 (Cg), 156.5 (q, J = 52 Hz, Ce), 170.3 (Cb).

³⁴⁰ Jass, P. A.; Rosso, V. W.; Racha, S.; Soundararajan, N.; Venit, J. J.; Rusowicz, A.; Swaminathan, S.; Livshitz, J.; Delaney, E. J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9019-9029.

***(S)*-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-phénylpropanoate de méthyle³⁴¹**



Solide blanc obtenu avec un rendement de 70% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 90% (ligand *(R)*-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.35 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 46°C ; **F_{litt}** = 41-42°C³⁴¹.

[α]_D^{28°C} = +44.3 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C}** litt. = +46.9 (c = 3.43 ; CH₂Cl₂)³⁴¹.

CPG : t_R = 10.5 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

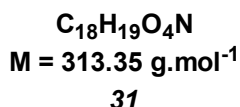
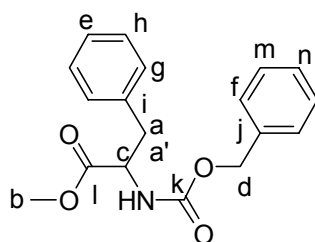
HPLC : t_R = 16.2_{min} et 17.8_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 95/5, 0.5 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.44 (9H, s, Ha), 3.07 (1H, dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hb), 3.08 (1H, dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hb'), 3.72 (3H, s, Hc), 4.60 (1H, m, Hd), 5.00 (1H, sl, NH), 7.10-7.30 (5H, m, Hf, Hg et Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 28.5 (Ca), 38.3 (Cb), 52.2 (Cc), 54.4 (Cd), 79.9 (Ce), 127.0 (Cf), 128.5 (Cg), 129.3 (Ch), 136.0 (Ci), 154.6 (Cj), 172.3 (Ck).

³⁴¹ Jackson, R. F. W.; Moore, R. J.; Dexter, C. S.; Elliott, J.; Mowbray, C. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7875-7884.

2-Benzoyloxycarbonylamino-3-phénylpropanoate de méthyle³⁴²



Solide blanc obtenu avec un rendement de 88% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 92% et un excès énantiomérique de 43% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.47 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 86°C ; **F_{lit}** = 87-90°C³⁴².

CPG : t_R = 11.1 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 14.9_{min} et 16.5_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

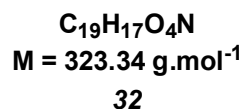
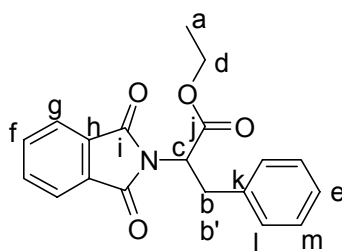
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 3.07 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.3 Hz, Ha), 3.11 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.3 Hz, Ha'), 3.72 (3H, s, Hb), 4.67 (1H, dd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 4.3 Hz, Hc), 5.10 (2H, s, Hd), 5.24 (1H, d, ³J = 7.7 Hz, NH), 7.08-7.13 (3H, m, He et Hg), 7.24-7.34 (7H, m, Hf, Hh, Hm et Hn).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 38.2 (Ca), 52.3 (Cb), 54.8 (Cc), 67.0 (Cd), 127.1 (Ce), 128.1 (Cf et Cn), 128.2 (Cg), 128.6 (Ch et Cm), 135.7 (Ci), 136.2 (Cj), 155.6 (Ck), 171.9 (Cl).

SM (IC, NH₃) m/z = 331 (M+NH₄⁺).

³⁴² Ambazhagan, M.; Reddy, T. T.; Rajappa, S. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1997**, 11, 1623-1628.

2-Phtalimido-3-phénylpropanoate d'éthyle³⁴³



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 92%.

CCM : R_f = 0.11 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 72°C.

CPG : t_R = 11.4 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

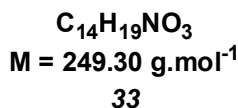
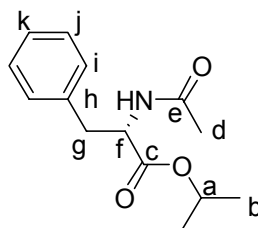
HPLC : t_R = 11.5 et 13.0 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.26 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, Ha), 3.53 (1H, dd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 10.6 Hz, Hb), 3.59 (1H, dd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 5.9 Hz, Hb'), 4.24 (2H, q, ³J = 7.1 Hz, Hd), 5.14 (1H, dd, ³J = 10.6 Hz, ³J = 5.9 Hz, Hc), 7.14-7.18 (5H, m, He, Hl et Hm), 7.66-7.80 (4H, m, Hf et Hg).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 14.1 (Ca), 34.6 (Cb), 53.4 (Cc), 62.0 (Cd), 123.4 (Cg), 126.8 (Ce), 128.5 (Cl ou Cm), 128.8 (Cm ou Cl), 131.6 (Ch), 134.0 (Cf), 136.6 (Ck), 167.4 (Ci), 168.8 (Cj).

³⁴³ Greenlee, W. J.; Thorsett, E. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5351-5353.

(S)-2-Acétylamino-3-phénylpropanoate d'isopropyle³⁴⁴



Solide blanc obtenu avec un rendement de 94% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 91% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.22 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 77°C.

[α]_D^{28°C} = +74.2 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{25°C}** litt. = +76.1 (c = 3.43 ; CHCl₃)³⁴⁴.

CPG : t_R = 9.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 7.3_{min} et 9.1_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

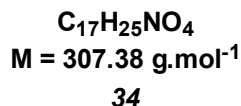
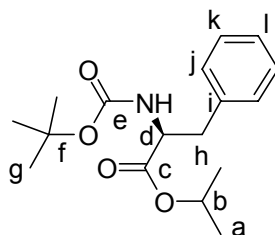
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.20 (3H, d, ³J = 6.6 Hz, Hb), 1.22 (3H, d ³J = 6.6 Hz, Hb'), 1.98 (3H, s, Hd), 3.09 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 4.8 Hz, Hg), 3.11 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.1 Hz, Hg'), 4.82 (1H, dt app, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hf), 5.00 (1H, h, ³J = 6.6 Hz, Ha), 5.94 (1H, dl, ³J = 7.8 Hz, NH), 7.09-7.30 (5H, m, Hi, Hj et Hk).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 21.7 (Cb), 21.8 (Cb'), 23.2 (Cd), 37.9 (Cg), 53.2 (Cf), 69.4 (Ca), 127.0 (Ck), 128.5 (Ci), 129.4 (Cj), 135.9 (Ch), 169.5 (Ce), 172.0 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 267 (M+NH₄⁺).

³⁴⁴ Glaser, R.; Geresh, S.; Blumenfeld, J.; Twaik, M. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2405-2408.

***(S)*-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-phénylpropanoate d'isopropyle**



Solide blanc obtenu avec un rendement de 93% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 76% et un excès énantiomérique de 93% (ligand *(R)*-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.36 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8.5/1.5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 93°C.

[α]_D^{28°C} = +32.8 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 9.1 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 7.4_{min} et 8.4_{maj} min (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

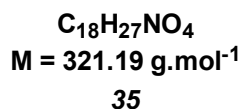
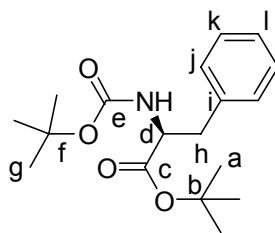
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.18 (3H, d, ³J = 6.3 Hz, Ha), 1.21 (3H, d, ³J = 6.3 Hz, Ha'), 1.42 (9H, s, Hg), 3.03-3.11 (2H, m, Hh), 4.47-4.60 (1H, m, Hd), 4.89 (1H, m, NH), 5.00 (1H, h, ³J = 6.3 Hz, Hb), 7.13-7.31 (5H, m, Hj, Hk et Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 21.7 (Ca), 28.3 (Cg), 38.4 (Ch), 54.5 (Cd), 69.1 (Cb), 79.7 (Cf), 126.9 (Cl), 128.4 (Cj), 129.4 (Ck), 136.1 (Ci), 155.1 (Ce), 171.3 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 325 (M+NH₄⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₇H₂₆NO₄ : 308.1862. Trouvé : 308.1853.

(S)-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-phénylpropanoate de tert-butyle³⁴⁵



Solide blanc obtenu avec un rendement de 71% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 70% et un excès énantiomérique de 95% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.36 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 91°C.

[α]_D^{22°C} = +30.3 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{24°C}** litt. = +32.0 (c=1.08 ; CHCl₃)³⁴⁵.

CPG : t_R = 10.6 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

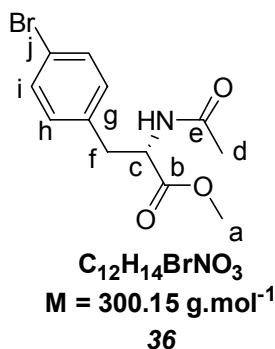
HPLC : t_R = 10.5_{min} et 11.7_{maj} min (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol : 95/5, 0.5 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.40 (9H, s, Ha ou Hg), 1.42 (9H, s, Hg ou Ha), 3.04-3.09 (2H, m, Hh), 4.45 (1H, dt, ³J = 6.1 Hz, ³J = 7.2 Hz, Hd), 5.00 (1H, d, ³J = 7.2 Hz, NH), 7.10-7.30 (5H, m, Hj, Hk et Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 27.9 (Ca ou Cg), 28.3 (Cg ou Ca), 38.5 (Ch), 54.8 (Cd), 79.6 (Cb ou Cf), 82.0 (Cf ou Cb), 126.8 (Cl), 128.3 (Cj), 129.5 (Ck), 136.4 (Ci), 155.1 (Ce), 170.9 (Cc).

³⁴⁵ Konda, Y.; Takahashi, Y.; Arima, S.; Sato, N.; Takeda, K.; Dobashi, K.; Baba, M.; Harigaya, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4311-4322.

(S)-2-Acétylamino-3-(4-bromophényl)propanoate de méthyle³⁴⁶



Solide blanc obtenu avec un rendement de 35% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 81% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.42 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 88°C.

[α]_D^{22°C} = +79.0 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 8.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 11.9_{min} et 14.9_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

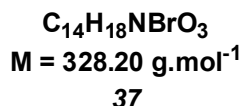
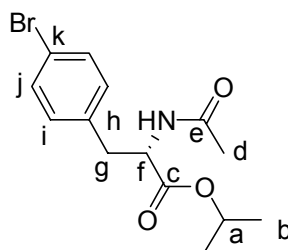
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.99 (3H, s, Hd), 3.05 (1H, dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf), 3.09 (1H, dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf'), 3.75 (3H, s, Ha), 4.89 (1H, dt, ³J = 7.6 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hc), 5.90 (1H, dl, ³J = 7.6 Hz, NH), 6.94 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, Hh), 7.43 (2H, d, ³J = 8.5 Hz, Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 23.1 (Cd), 37.3 (Cf), 52.4 (Cc ou Ca), 52.9 (Ca ou Cc), 121.1 (Cj), 130.9 (Ch), 131.6 (Ci), 134.9 (Cg), 169.6 (Ce), 171.8 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 301 et 299 (M⁺, 6), 242 et 240 (72), 88 (100).

³⁴⁶ Gulavita, N. K.; Gunasekera, S. P.; Pomponi, S. A.; Robinson, E. V. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1767-1772.

(S)-2-Acétylamino-3-(4-bromophényl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 56% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 88% et un excès énantiomérique de 88% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.16 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 99°C.

[α]_D^{20°C} = +56.0 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 4.82 (RTX 5MS, 150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 7.5_{min} et 10.8_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.19 (3H, d, ³J = 6.6 Hz, Hb), 1.23 (3H, d, ³J = 6.6 Hz, Hb'), 1.98 (3H, s, Hd), 3.05 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, Hg), 3.11 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, Hg'), 4.81 (1H, dt, ³J = 7.7 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf), 5.00 (1H, h, ³J = 6.6 Hz, Ha), 6.00 (1H, dl, ³J = 7.7 Hz, NH), 7.01 (2H, dl, ³J = 8.2 Hz, Hi), 7.39 (2H, dl, ³J = 8.2 Hz, Hi).

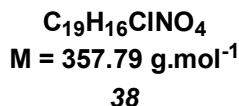
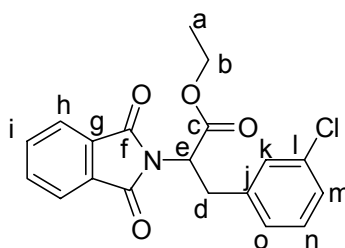
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 22.0 (Cb), 23.5 (Cd), 37.6 (Cg), 53.3 (Cf), 69.9 (Ca), 128.7 (Ck), 131.3 (Ci ou Cj), 131.8 (Cj ou Ci), 135.2 (Ch), 169.9 (Ce), 171.5 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 329 (M+H⁺).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 327 et 329 (M⁺, 1), 268 et 270 (43), 116 (55), 74 (100).

HRMS : Calculé pour C₁₄H₁₉BrNO₃: 328.0548 et 330.0529. Trouvé : 328.0546 et 330.0526.

2-Phtalimido-3-(3-chlorophényl)propanoate d'éthyle



Solide jaune obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 75%.

CCM : $R_f = 0.20$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 68°C.

CPG : $t_R = 14.6$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

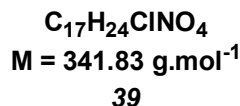
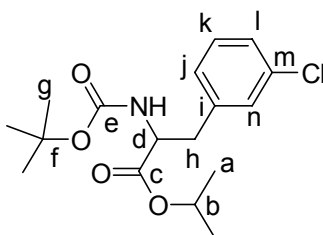
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 1.26 (3H, t, $^3J = 7.1$ Hz, Ha), 3.50 (1H, dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, Hd), 3.55 (1H, dd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, Hd'), 4.25 (2H, q, $^3J = 7.1$ Hz, Hb), 5.11 (1H, dd, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, He), 7.06-7.17 (4H, m, Hk, Hm, Hn, Ho), 7.67-7.72 (2H, m, Hi), 7.73-7.82 (2H, m, Hh).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 12.7 (Ca), 33.0 (Cd), 51.7 (Ce), 60.8 (Cb), 122.2 (Ch), 125.6 (Co ou Cm), 125.7 (Cm ou Co), 127.7 (Ck), 128.4 (Cn), 130.2 (Ci), 132.8 (Cl et Cg), 137.5 (Cj), 166.1 (Cf), 167.1 (Cc).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 357 (M^{+} , 6), 210 (100).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$: C 63.78, H 4.51, N 3.91. Trouvé : C 63.61, H 4.51, N 4.00.

2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(3-chlorophényl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 35%.

CCM : R_f = 0.12 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15.

F = 90°C.

CPG : t_R = 14.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.18 (3H, d, ³J = 6.1 Hz, Ha), 1.21 (3H, d, ³J = 6.1 Hz, Ha'), 1.43 (9H, s, Hg), 3.01 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.1 Hz, Hh), 3.06 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.1 Hz, Hh'), 4.52 (1H, q app, ³J = 6.6 Hz, Hd), 5.00 (1H, h, ³J = 6.3 Hz, Hb), 5.02 (1H, m, NH), 7.03 (1H, dd, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, Hj), 7.06 (1H, dd, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, Hl), 7.14 (1H, sl, Hn), 7.19-7.23 (1H, m, Hk).

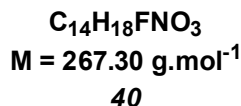
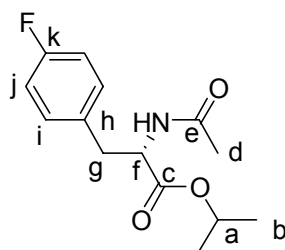
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 22.0 (Ca), 30.0 (Cg), 38.4 (Ch), 54.6 (Cd), 69.7 (Cb), 80.2 (Cf), 127.4, 127.9 (Cj et Cl), 129.9 (Cn et Ck), 134.4 (Cm), 138.5 (Ci), 155.3 (Ce), 171.3 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 343 (M+H⁺).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 285 (4), 154 (26), 116 (29), 74 (31), 57 (100).

HRMS : Calculé pour C₁₇H₂₅ClNO₄: 342.1472 et 344.1449. Trouvé : 342.1469 et 344.1454.

(S)-2-Acétylamino-3-(4-fluorophényl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 68% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 63% et un excès énantiomérique de 90% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.22 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 77°C.

[α]_D^{20°C} = +66.0 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 9.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 7.2_{min} et 9.4_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1mL/min).

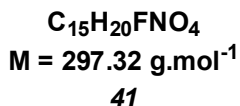
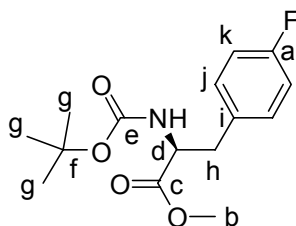
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.20 (3H, d, ³J = 6.6 Hz, Hb), 1.22 (3H, d ³J = 6.6 Hz, Hb'), 1.99 (3H, s, Hd), 3.04 (1H, dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 5.5 Hz, Hg), 3.10 (1H, dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 6.2 Hz, Hg'), 4.79 (1H, dt, ³J = 7.7 Hz, ³J = 5.9 Hz, Hf), 5.00 (1H, h, ³J = 6.4 Hz, Ha), 6.04 (1H, dl, ³J = 7.7 Hz, NH), 6.93-6.98 (2H, m, Hi), 7.05-7.10 (2H, m, Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 21.7 (Cb), 23.2 (Cd), 37.2 (Cg), 53.2 (Cf), 69.5 (Ca), 115.3 (d, J = 21.3 Hz, Cj), 130.9 (d, J = 7.9 Hz, Ci), 131.7 (Ch), 162.0 (d, J = 246 Hz, Ck), 169.5 (Ce), 171.1 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 268 (M+H⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₄H₁₉FNO₃: 268.1349. Trouvé : 268.1355.

(S)-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(4-fluorophényl)propanoate de méthyle³⁴¹



Solide blanc obtenu avec un rendement de 68% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 84% et un excès énantiomérique de 81% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.23 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8.5/1.5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 41°C ; **F_{litt}** = 38-41°C³⁴¹.

[α]_D^{22°C} = +38.0 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C} litt.** = +30.5 (c = 0.1 ; CH₂Cl₂)³⁴¹.

CPG : t_R = 10.4 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

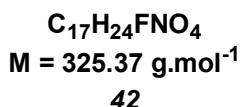
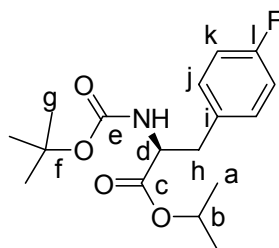
HPLC : t_R = 14.3_{min} et 15.6_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 95/5, 0.5 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.42 (9H, s, Hg), 3.00 (1H, dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 6.1 Hz, Hh), 3.09 (1H, dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 6.1 Hz, Hh), 3.72 (3H, s, Hb), 4.52 (1H, q app, ³J = 6.1 Hz, Hd), 5.00 (1H, dl, NH), 6.94-7.00 (2H, m, Hk), 7.07-7.11 (2H, m, Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 28.2 (Cg), 37.6 (Ch), 52.2 (Cb), 54.4 (Cd), 80.0 (Cf), 115.3 (d, J = 21 Hz, Ck), 130.7 (d, J = 8 Hz, Cj), 131.8 (Ci), 154.9 (Ce), 162.0 (d, J = 246 Hz, Ca), 172.1 (Cc).

IR : ν_{CO ester} 1742 cm⁻¹, ν_{CO amide} 1685 cm⁻¹, δ_{CH hp arom.} 825 cm⁻¹.

***(S)*-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(4-fluorophényl)propanoate d'isopropyle**



Solide blanc obtenu avec un rendement de 38% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 44% et un excès énantiomérique de 95% (ligand *(R)*-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.19 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 70°C.

[α]_D^{28°C} = +33.1 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 10.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 17.9_{min} et 19.0_{maj} min (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol : 99/1, 0.5 mL/min).

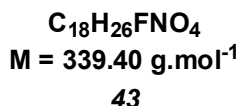
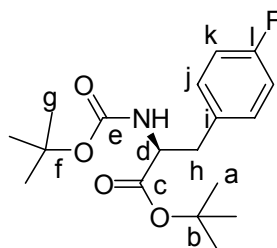
RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.20 (3H, d, ³J = 6.2 Hz, Ha), 1.23 (3H, d, ³J = 6.3 Hz, Ha'), 1.43 (9H, s, Hg), 3.01 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.1 Hz, Hh), 3.09 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.1 Hz, Hh'), 4.47-4.53 (1H, m, Hd), 5.01 (1H, h, ³J = 6.1 Hz, Hb), 5.03 (1H, m, NH), 6.97 (2H, t app, ³J = 8.5 Hz, Hk), 7.11 (2H, t app, ³J = 8.5 Hz, Hj).

RMN 13C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 21.7 (Ca), 28.3 (Cg), 37.7 (Ch), 54.5 (Cd), 69.2 (Cb), 79.9 (Cf), 115.2 (d, J = 21.0 Hz, Ck), 130.9 (d, J = 7.9 Hz, Cj), 131.9 (Ci), 155.0 (Ce), 162.0 (d, J = 244 Hz, Cl), 171.2 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 326 (M+H⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₇H₂₅FNO₄ : 326.1768. Trouvé : 326.1772.

(S)-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(4-fluorophényl)propanoate de tert-butyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 53% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 52% et un excès énantiomérique de 95% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.38 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 74°C.

[α]_D^{28°C} = +36.6 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 11.0 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 10.6_{min} et 11.7_{maj} min (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol : 95/5, 0.5 mL/min).

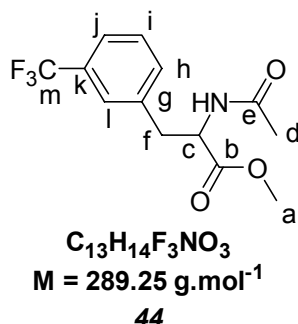
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.40 (9H, s, Ha ou Hg), 1.42 (9H, s, Hg ou Ha), 3.00-3.06 (2H, m, Hh), 4.37-4.43 (1H, m, Hd), 4.96-5.02 (1H, sl, NH), 6.94-7.00 (2H, t app, ³J = 8.7 Hz, Hk), 7.13 (2H, dd, ³J = 8.2 Hz et J = 5.8 Hz, Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 27.9 (Ca ou Cg), 28.3 (Cg ou Ca), 37.8 (Ch), 54.8 (Cd), 79.7 (Cf), 82.2 (Cb), 115.1 (d, J = 21.1 Hz, Ck), 131.0 (d, J = 8.0 Hz, Cj), 131.1 (Ci), 155.0 (Ce), 161.5 (d, J = 233 Hz, Cl), 170.8 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 340 (M+H⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₈H₂₇FNO₄: 340.1924. Trouvé : 340.1922.

2-Acétylamino-3-(3-trifluorométhylphényl)propanoate de méthyle³⁴⁷



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 35%.

CCM : $R_f = 0.42$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 70°C ; **F_{litt}** = 63-65°C³⁴⁷.

CPG : $t_R = 9.7$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : $t_R = 9.7$ et 10.4 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

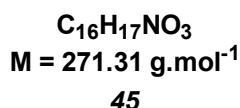
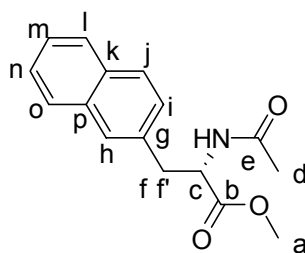
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.99 (3H, s, Hd), 3.15 (1H, dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf), 3.19 (1H, dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf'), 3.72 (3H, s, Ha), 4.88 (1H, dt, ³J = 7.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hc), 6.05 (1H, dl, ³J = 7.6 Hz, NH), 7.27 (1H, d, ³J = 7.7 Hz, Hh), 7.31 (1H, s, Hl), 7.41 (1H, t, ³J = 7.7 Hz, Hi), 7.51 (1H, d, ³J = 7.7 Hz, Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 23.1 (Cd), 37.6 (Cf), 52.4 (Cc ou Ca), 53.1 (Ca ou Cc), 123.1 (q, J = 258 Hz, Cm), 123.9 (Cj), 126.0 (Cl), 128.9 (Ci), 130.8 (q, J = 32 Hz, Ck), 132.6 (Ch), 136.9 (Cg), 169.6 (Ce), 171.7 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 289 (M^{+} , 1), 230 (35), 88 (100).

³⁴⁷ Nestor, J. J.; Ho, T. L.; Simpson, R. A.; Horner, B. L.; Jones, G. H. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 795-801.

(S)-2-Acétylamino-3-(naph-2-yl)propanoate de méthyle²³⁰



Solide blanc obtenu avec un rendement de 82% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 86.5% et un excès énantiomérique de 86.5% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.23 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6)

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 82°C.

[α]_D^{22°C} = +91.5 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C}** litt. = +97.8 (c = 1 ; CHCl₃)²³⁰.

CPG : t_R = 14.5 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 14.6_{min} et 18.8_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

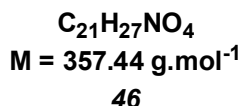
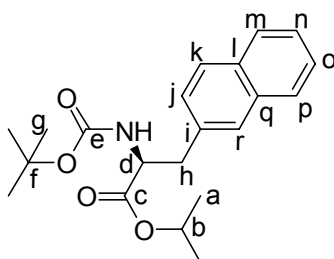
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.98 (3H, s, Hd), 3.25 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, Hf), 3.31 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, Hf'), 3.73 (3H, s, Ha), 4.96 (1H, dt, ³J = 6.3 Hz, ³J = 7.5 Hz, Hc), 5.95 (1H, dl, ³J = 7.5 Hz, NH), 7.22 (1H, dd, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, Hi), 7.44-7.49 (2H, m, Hm et Hn), 7.55 (1H, s, Hh), 7.75-7.84 (3H, m, Hj, Hl, Ho).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 23.1 (Cd), 38.0 (Cf), 52.3 (Ce), 53.1 (Ca), 125.8, 126.2, 127.2, 127.5, 127.6, 128.0, 128.3 (Ch, Ci, Cj, Cl, Cm, Cn et Co), 132.5, 133.4 (Ck, Cp et Cg), 169.6 (Cε), 172.1 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 271 (M⁺, 5), 212 (100).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₆H₁₇NO₃ : C 70.83, H 6.32, N 5.16. Trouvé : C 70.57, H 6.39, N 5.04.

(S)-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(naph-2-yl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 79% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 90% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.45 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8.5/1.5).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 102°C.

[α]_D^{28°C} = +40.3 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 15.4 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 7.2_{min} et 8.2_{maj} min (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

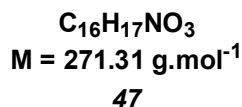
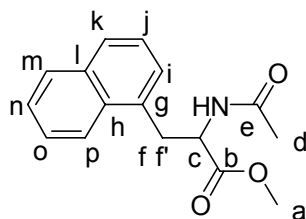
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.17 (3H, d, ³J = 6.3 Hz, Ha), 1.22 (3H, d, ³J = 6.3 Hz, Ha'), 1.41 (9H, s, Hg), 3.21-3.29 (2H, m, Hh), 4.60 (1H, q app, ³J = 7.9 Hz, Hd), 5.00 (1H, h, ³J = 6.3 Hz, Hb), 5.03 (1H, m, NH), 7.29 (1H, d app, ³J = 8.5 Hz, Hj), 7.44-7.47 (2H, m, Hn et Ho), 7.60 (1H, s, Hr), 7.75-7.82 (3H, m, Hk, Hm, Hp) .

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 21.7 (Ca), 28.3 (Cg), 38.3 (Ch), 54.5 (Cd), 69.2 (Cb), 79.8 (Cf), 125.6, 126.1, 127.5, 127.7, 128.2 (Cj, Ck, Cm, Cn, Co, Cp, Cr), 132.4 (Cl ou Cq), 133.4 (Cq ou Cl), 137.7 (Ci), 155.3 (Ce), 171.3 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 357 (M+H⁺).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₂₁H₂₇NO₄ : C 70.56, H 7.61, N 3.92. Trouvé : C 70.80 H 7.78, N 3.83.

2-Acétylamino-3-(naph-1-yl)propanoate de méthyle²³⁰



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 74%.

CCM : R_f = 0.23 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 68°C ; **F_{lit}** = 63-64.5°C²³⁰.

CPG : t_R = 14.1 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

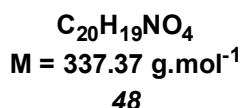
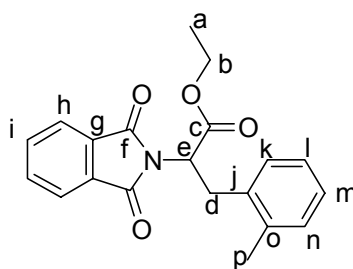
HPLC : t_R = 14.7 et 18.8 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.93 (3H, s, Hd), 3.52 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, Hf), 3.58 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, Hf'), 3.60 (3H, s, Ha), 4.99 (1H, q app, ³J = 7.0 Hz, Hc), 6.06 (1H, dl, ³J = 7.5 Hz, NH), 7.19 (1H, dl, ³J = 8.2 Hz, Hi), 7.24 (1H, t, ³J = 8.2 Hz, Hj), 7.37-7.54 (2H, m, Hn et Ho), 7.74 (1H, d, ³J = 8.2 Hz, Hk), 7.84 (1H, dd, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, Hm), 8.06 (1H, dd, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, Hp).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 23.0 (Cd), 35.0 (Cf), 52.2 (Cc), 53.2 (Ca), 123.5, 125.2, 125.8, 126.3, 127.3, 128.0, 128.8 (Ci, Cj, Ck, Cm, Cn, Co et Cp), 132.3, 133.8 (Cg, Ch et Cl), 169.9 (Ce), 172.3 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 271 (M⁺, 11), 212 (80), 153 (75), 141 (100).

2-Phtalimido-3-(2-méthylphényl)propanoate d'éthyle



Solide jaune obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 98%.

CCM : R_f = 0.30 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 71°C.

CPG : t_R = 12.3 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

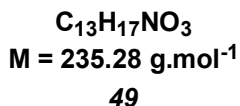
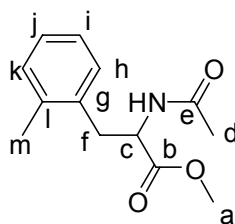
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.26 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, Ha), 2.39 (3H, s, Hp), 3.50 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 11.1 Hz, Hd), 3.64 (1H, dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 5.2 Hz, Hd'), 4.25 (2H, q, ³J = 7.1 Hz, Hb), 5.15 (1H, dd, ³J = 11.1 Hz, ³J = 5.2 Hz, He), 6.95-7.08 (4H, m, Hk, Hl, Hm, Hn), 7.66-7.72 (2H, m, Hi), 7.73-7.80 (2H, m, Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 14.1 (Ca), 19.2 (Cp), 32.3 (Cd), 51.7 (Ce), 62.0 (Cb), 123.4 (Cl), 125.9 (Cm), 127.0 (Ch), 129.6 (Ck), 130.5 (Cn), 131.6 (Ci), 134.0 (Cg), 134.9 (Co), 136.5 (Cj), 167.4 (Cf), 168.9 (Cc).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 337 (M⁺, 6), 190 (57), 144 (100).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₂₀H₁₉NO₄ : C 71.20, H 5.68, N 4.15. Trouvé : C 71.29, H 5.71, N 4.04.

2-Acétylamino-3-(2-méthylphényl)propanoate de méthyle



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 85%.

CCM : R_f = 0.20 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 93°C.

CPG : t_R = 11.3 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 10.2 et 13.0 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

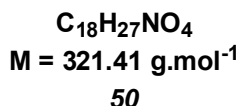
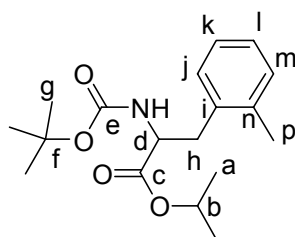
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1.95 (3H, s, Hd), 2.32 (3H, s, Hm), 3.02 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 7.0 Hz, Hf), 3.14 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 6.7 Hz, Hf'), 3.73 (3H, s, Ha), 4.89 (1H, q app, ³J = 8.0 Hz, Hc), 6.06 (1H, dl, ³J = 8.8 Hz, NH), 7.00-7.16 (4H, m, Hh, Hi, Hj et Hk).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 19.3 (Cm), 22.9 (Cd), 35.6 (Cf), 52.2 (Cc ou Ca), 52.3 (Ca ou Cc), 125.9 (Ci), 127.2 (Cj), 129.6 (Ch), 130.6 (Ck), 134.2 (Cl), 136.7 (Cg), 169.6 (Ce), 172.6 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 235 (M⁺, 5), 176 (77), 105 (80), 88 (100).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₃H₁₇NO₃ : C 66.36, H 7.28, N 5.95. Trouvé : C 66.29, H 7.31, N 6.00.

2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(2-méthylphényl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 88%.

CCM : R_f = 0.26 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 88°C.

CPG : t_R = 11.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 12.2 et 12.9 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.10 (3H, d, ³J = 6.2 Hz, Ha), 1.21 (3H, d, ³J = 6.2 Hz, Ha'), 1.42 (9H, s, Hg), 2.35 (3H, s, Hp), 2.98 (1H, ²J = 14.1 Hz, ³J = 6.7 Hz, Hh), 3.08 (1H, ²J = 14.1 Hz, ³J = 6.7 Hz, Hh'), 4.52 (1H, q app, ³J = 7.3 Hz, Hd), 5.00 (1H, h ³J = 6.2 Hz, Hb), 5.02 (1H, m, NH), 7.06-7.15 (4H, m, Hj, Hk, Hl, Hm).

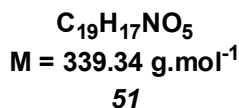
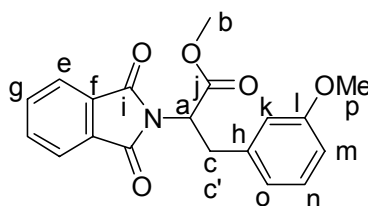
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 19.4 (Cp), 21.5 (Ca), 21.7 (Ca'), 28.3 (Cg), 36.3 (Ch), 53.8 (Cd), 69.0 (Cb), 79.7 (Cf), 125.8 (Ck), 127.0 (Cl), 130.0 (Cj ou Cm), 130.4 (Cm ou Cj), 134.6 (Cn), 136.8 (Ci), 155.0 (Ce), 171.3 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 322 (M+H⁺).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 321 (M⁺, 8), 204 (48), 134 (50), 57 (100).

HRMS : Calculé pour C₁₈H₂₈NO₄: 322.2018. Trouvé : 322.2014.

2-Phtalimido-3-(3-méthoxyphényl)propanoate d'éthyle



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 90%.

CCM : R_f = 0.42 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 83°C.

CPG : t_R = 15.0 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

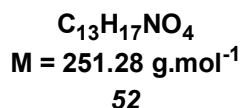
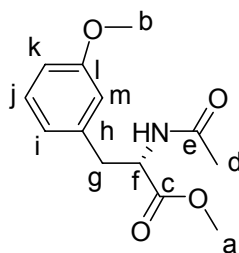
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 3.51 (1H, dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 10.4 Hz, Hc), 3.56 (1H, dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 6.2 Hz, Hc'), 3.66 (3H, s, Hp), 3.77 (3H, s, Hb), 5.16 (1H, dd, ³J = 10.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, Ha), 6.57-6.69 (3H, m, Hk, Hm, Ho), 7.07 (1H, t, ³J = 7.6 Hz, Hn), 7.66-7.72 (2H, m, Hg), 7.73-7.80 (2H, m, He).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 34.6 (Cc), 52.9 (Cb), 53.1 (Ca), 55.0 (Cp), 112.7 (Cm), 114.1 (Ck), 121.1 (Co), 123.4 (Ce), 129.5 (Cn), 131.6 (Cf), 134.1 (Cg), 138.2 (Ch), 159.6 (Cl), 167.4 (Ci), 169.3 (Cj).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 339 (M⁺, 11), 192 (100).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₉H₁₇NO₅ : C 67.25, H 5.05, N 4.13. Trouvé : C 66.44, H 5.00, N 4.04.

(S)-2-Acétylamino-3-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 78% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 89% et un excès énantiomérique de 89.5% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.18 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1.

F = 102°C.

[α]_D^{22°C} = +88.4 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 14.0 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 13.6_{min} et 16.4_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1mL/min).

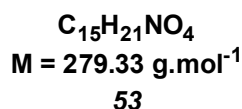
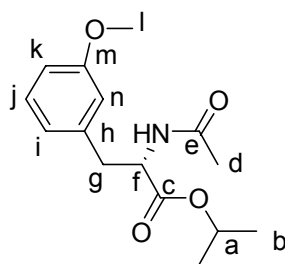
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.99 (3H, s, Hd), 3.08 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hg), 3.11 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hg'), 3.73 (3H, s, Ha ou Hb), 3.77 (3H, s, Hb ou Ha), 4.88 (1H, dt, ³J = 7.5 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf), 5.92 (1H, dl, ³J = 7.5 Hz, NH), 6.62 (1H, d, ⁴J = 1.7 Hz, Hm), 6.67 (1H, d, ³J = 7.6 Hz, Hi), 6.77 (1H, dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, Hk), 7.20 (1H, t, ³J = 7.6 Hz, Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 23.1 (Cd), 37.8 (Cg), 52.3 (Cf), 53.0 (Cb), 55.1 (Ca), 112.4 (Ck), 115.0 (Cm), 121.5 (Ci), 129.6 (Cj), 137.3 (Ch), 159.7 (Cl), 169.5 (Ce), 172.0 (Cc).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 251 (M⁺, 7), 192 (100).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₃H₁₅NO₄ : C 62.14, H 6.82, N 5.57. Trouvé : C 62.07 H 6.79, N 5.51.

(S)-2-Acétylamino-3-(3-méthoxyphényl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 59% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 73% et un excès énantiomérique de 91% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : $R_f = 0.20$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1.

F = 72°C.

$[\alpha]_D^{28^\circ\text{C}}$ = +72.0 ($c = 1$; CHCl_3).

CPG : $t_R = 11.1 \text{ min}$ (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : $t_R = 8.4_{\text{min}}$ et $10.4_{\text{maj min}}$ (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

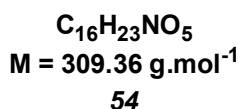
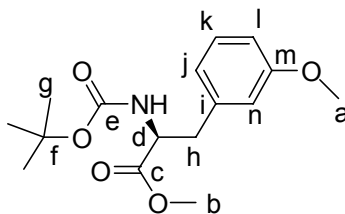
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.20 (3H, d, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, Hb), 1.22 (3H, d $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, Hb'), 1.99 (3H, s, Hd), 3.06 (1H, dd, $^2J = 13.6 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, Hg), 3.10 (1H, dd, $^2J = 13.6 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, Hg'), 3.77 (3H, s, Hl), 4.81 (1H, dt, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, Hf), 5.01 (1H, h, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, Ha), 5.94 (1H, dl, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, NH), 6.66 (1H, d, $^4J = 1.7 \text{ Hz}$, Hn), 6.70 (1H, d, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, Hk), 6.78 (1H, dd, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J = 1.7 \text{ Hz}$, Hi), 7.18 (1H, t app, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, Hj).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 21.7 (Cb), 23.2 (Cd), 37.9 (Cg), 53.1 (Cf), 55.1 (Cl), 69.4 (Ca), 112.4 (Ck), 115.1 (Cn), 121.7 (Ci), 129.4 (Cj), 137.4 (Ch), 159.6 (Cm), 169.5 (Ce), 172.0 (Cc).

SM (IC, NH_3) $m/z = 280$ ($M+H^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C 64.50, H 7.58, N 5.01. Trouvé : C 64.57 H 7.69, N 5.01.

(S)-2-Tert-butyloxycarbonylamino-3-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 76% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 85% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.18 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 52°C.

[α]_D^{22°C} = +30.0 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 14.4 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 19.3_{min} et 21.0_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

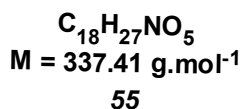
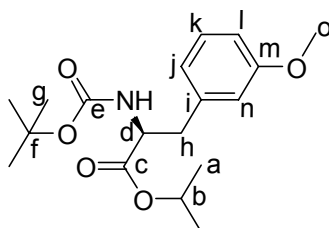
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1.41 (9H, s, Hg), 3.03 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 6.2 Hz, Hh), 3.09 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 6.2 Hz, Hh'), 3.72 (3H, s, Ha), 3.78 (3H, s, Hb), 4.60 (1H, m, Hd), 4.97 (1H, dl, ³J = 7.8 Hz, NH), 6.67 (1H, d, ⁴J = 1.7 Hz, Hn), 6.71 (1H, d, ³J = 7.5 Hz, Hl), 6.78 (1H, dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, Hj), 7.20 (1H, t app, ³J = 7.9 Hz, Hk).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 28.2 (Cg), 38.3 (Ch), 52.2 (Cb), 54.3 (Cd), 55.1 (Ca), 79.9 (Cf), 112.4 (Cl), 114.9 (Cn), 121.6 (Cj), 129.5 (Ck), 137.5 (Ci), 155.0 (Ce), 159.6 (Cm), 172.3 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 327 (M+NH₄⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₆H₂₄NO₅ : 310.1654. Trouvé : 310.1653.

(S)-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(3-méthoxyphényl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 92% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 92% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : $R_f = 0.45$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8.5/1.5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 72°C.

$[\alpha]_D^{28^\circ\text{C}} = +32.5$ ($c = 1$; CHCl_3).

CPG : $t_R = 9.5 \text{ min}$ (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : $t_R = 8.1_{\text{min}}$ et $9.4_{\text{maj}} \text{ min}$ (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

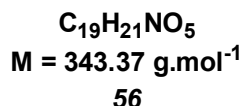
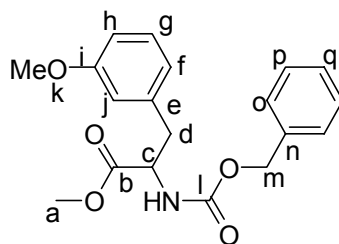
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.18 (3H, d, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, Ha), 1.21 (3H, d, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, Ha'), 1.42 (9H, s, Hg), 3.07 (2H, m, Hh), 3.78 (3H, s, Ho), 4.52 (1H, q, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, Hd), 5.00 (1H, h, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, Hb), 5.03 (1H, m, NH), 6.68 (1H, d, $^4J = 1.7 \text{ Hz}$, Hn), 6.73 (1H, d, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, Hl), 6.79 (1H, dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.7 \text{ Hz}$, Hj), 7.19 (1H, t, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, Hk).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 21.7 (Ca), 28.3 (Cg), 38.3 (Ch), 54.5 (Cd), 55.1 (Co), 69.1 (Cb), 79.9 (Cf), 112.4 (Cl), 115.1 (Cn), 121.8 (Cj), 129.4 (Ck), 137.6 (Ci), 155.1 (Ce), 159.6 (Cm), 171.3 (Cc).

SM (IC, NH_3) $m/z = 338$ ($M + \text{H}^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C 64.07, H 8.07, N 4.15. Trouvé : C 64.17 H 8.17, N 4.23.

2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 94%.

CCM : R_f = 0.42 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

CPG : t_R = 9.4 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 17.9 et 20.4 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 3.07 (1H, dd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hd), 3.11 (1H, dd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hd'), 3.72 (3H, s, Hk ou Ha), 3.77 (3H, s, Ha ou Hk), 4.66 (1H, q app, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hc), 5.10 (2H, s, Hm), 5.27 (1H, d, ³J = 7.8 Hz, NH), 6.65 (1H, d, ⁴J = 2.5 Hz, Hj), 6.68 (1H, d, ³J = 7.6 Hz, Hh), 6.80 (1H, dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, Hf), 7.19 (1H, d, ³J = 7.6 Hz, Hg), 7.26-7.38 (5H, m, Ho, Hp et Hq).

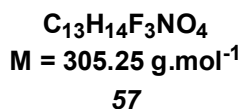
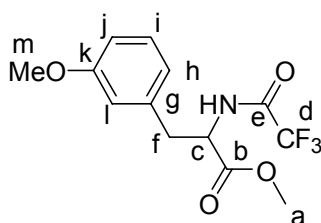
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 38.2 (Cd), 52.3 (Ca), 54.7 (Cc), 55.1 (Ck), 67.0 (Cm), 112.6 (Ch), 114.9 (Cj), 121.5 (Cf), 128.0 (Co), 128.1 (Cq), 128.5 (Cp), 129.6 (Cg), 136.3 (Cn), 137.2 (Ce), 155.6 (Cl), 159.7 (Ci), 171.9 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 343 (M⁺, 1), 192 (80), 91 (100).

SM (IC, NH₃) m/z = 361 (M+NH₄⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₉H₂₁NO₅: 344.1498. Trouvé : 344.1492.

2-Trifluoroacétylamino-3-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 92%.

CCM : R_f = 0.32 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : t_R = 9.5 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 8.9 et 9.7 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1mL/min).

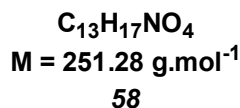
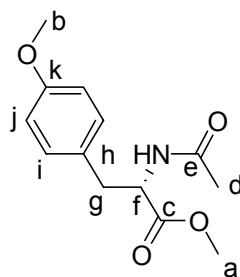
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 3.15 (1H, dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hf), 3.19 (1H, dd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hf'), 3.75 (3H, s, Ha ou Hm), 3.78 (3H, s, Hm ou Ha), 4.87 (1H, dt, ³J = 7.7 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hc), 6.59 (1H, sl, Hl), 6.65 (1H, dl, ³J = 8.8 Hz, Hj), 6.81 (1H, dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, Hh) 6.84 (1H, m, NH), 7.25 (1H, ³J = 8.8 Hz, Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 37.2 (Cf), 52.8 (Ca), 53.4 (Cc), 55.1 (Cm), 113.1 (Cj), 114.7 (Cl), 115.5 (q, J = 288 Hz, Cd), 121.3 (Ch), 129.8 (Ci), 136.0 (Cg), 156.5 (q, J = 38 Hz, Ce), 159.9 (Ck), 170.3 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 305 (M⁺, 14), 192 (100).

HRMS : Calculé pour C₁₃H₁₄F₃NO₄ : 305.0875. Trouvé : 305.0874.

(S)-2-Acétylamino-3-(4-méthoxyphényl)propanoate de méthyle³⁴⁸



Solide blanc obtenu avec un rendement de 63% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 55% et un excès énantiomérique de 84.5% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.18 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 104°C.

[α]_D^{22°C} = +82.3 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{25°C} litt** = +23.3 (c = 1 ; EtOH)³⁴⁸.

CPG : t_R = 14.2 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

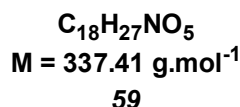
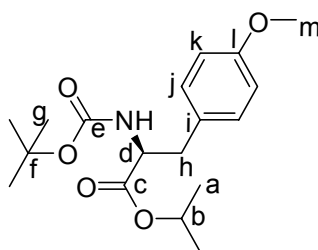
HPLC : t_R = 12.3_{min} et 15.3_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.98 (3H, s, Hd), 3.05 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hg), 3.06 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hg'), 3.72 (3H, s, Ha ou Hb), 3.77 (3H, s, Hb ou Ha), 4.84 (1H, dt, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf), 5.92 (1H, dl, ³J = 7.8 Hz, NH), 6.81 (2H, d, ³J = 8.6 Hz, Hj), 7.00 (2H, d, ³J = 8.6 Hz, Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 23.1 (Cd), 37.0 (Cg), 52.2 (Cf ou Ca), 53.2 (Ca ou Cf), 55.1 (Cb), 114.0 (Cj), 127.7 (Ch), 130.2 (Ci), 158.7 (Ck), 169.5 (Ce), 172.0 (Cc).

³⁴⁸ Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3534-3543.

(S)-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(4-méthoxyphényl)propanoate d'isopropyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 72% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 91% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.45 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8.5/1.5).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 78°C.

[α]_D^{28°C} = +31.3 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 9.4 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 8.1_{min} et 9.4_{maj} min (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

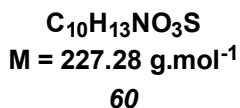
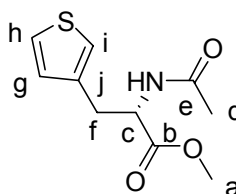
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.18 (3H, d, ³J = 6.3 Hz, Ha), 1.21 (3H, d, ³J = 6.3 Hz, Ha'), 1.42 (9H, s, Hg), 3.07 (2H, m, Hh), 3.77 (3H, s, Hm), 4.52 (1H, q app, ³J = 6.0 Hz, Hd), 5.00 (1H, h, ³J = 6.3 Hz, Hb), 5.03 (1H, m, NH), 6.81 (2H, d, ³J = 8.6 Hz, Hk), 7.05 (2H, d, ³J = 8.6 Hz, Hj),.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 21.7 (Ca), 28.3 (Cg), 38.3 (Ch), 54.5 (Cd), 55.1 (Cm), 69.1 (Cb), 79.9 (Cf), 113.9 (Ck), 128.1 (Ci), 130.4 (Cj), 155.1 (Ce), 158.6 (Cl), 171.3 (Cc).

SM (IC, NH₃) m/z = 338 (M+H⁺).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₈H₂₇NO₅ : C 64.07, H 8.07, N 4.15. Trouvé : C 63.43 H 8.22, N 4.17.

(S)-2-Acétylamino-3-(thièn-3-yl)propanoate de méthyle³⁴⁹



Solide jaune-gris obtenu avec un rendement de 13% selon le mode opératoire 5.

Solide jaune-gris obtenu avec un rendement de 68% et un excès énantiomérique de 81% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.21 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 104°C ; **F_{litt}** = 114°C^{349b}.

[α]_D^{22°C} = +72.4 (c = 1 ; CHCl₃) ; **[α]_D^{20°C} litt** = +99.0 (c = 1 ; CHCl₃)^{349b}.

CPG : t_R = 10.7 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 13.1_{min} et 15.9_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 2.00 (3H, s, Hd), 3.16 (1H, dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 5.4 Hz, Hf), 3.19 (1H, dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 5.4 Hz, Hf'), 3.74 (3H, s, Ha), 4.86 (1H, dt, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.4 Hz, Hc), 5.95 (1H, q app, ³J = 7.8 Hz, NH), 6.83 (1H, dd, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, Hg), 6.96 (1H, d, ⁴J = 1.5 Hz, Hi), 7.28 (1H, d, ³J = 5.0 Hz, Hh).

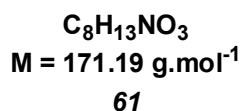
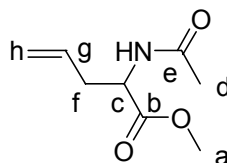
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 23.3 (Cd), 32.4 (Cf), 52.5, 52.7 (Ca et Cc), 122.8 (Ci), 126.1 (Ch), 128.3 (Cg), 136.0 (Cj), 169.7 (Ce), 172.2 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 228 (M+H⁺).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 227 (M⁺, 4), 168 (100).

³⁴⁹ (a) Döbler, C.; Kreuzfeld, H. J.; Krause, H. W.; Michalik, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1833-1842. (b) Rajanbabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6012-6028.

2-Acétylaminopent-4-énoate de méthyle³⁵⁰



Solide jaune obtenu selon le mode opératoire 5 (quatre équivalents de vinyltrifluoroborate de potassium) avec un rendement de 55%.

CCM : R_f = 0.24 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 58 °C.

HPLC : t_R = 8.6 et 9.7 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10).

CPG : t_R = 6.6 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

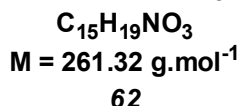
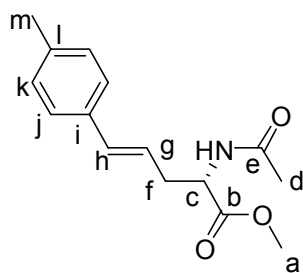
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 2.04 (3H, s, Hd), 2.53 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hf), 2.55 (1H, dd, ²J = 13.9 Hz, ³J = 5.8 Hz, Hf'), 3.75 (3H, s, Ha), 4.68 (1H, dt, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.7 Hz, Hc), 5.08-5.15 (2H, m, Hh), 5.55-5.62 (1H, m, Hg), 5.95 (1H, sl, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 23.1 (Cd), 36.5 (Cf), 50.1 (Ca), 52.6 (Cc), 119.2 (Ch), 132.1 (Cg), 169.6 (Ce), 172.3 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 171 (M⁺, 4), 130 (22), 112 (33), 88 (100).

³⁵⁰ Turner, N. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 624-627.

(E)-2-Acétylamino-5-(4-tolyl)pent-4-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue avec un rendement de 63% selon le mode opératoire 5.

Huile incolore obtenue avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique de 88% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.46 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

[α]_D^{22°C} = +75.4 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 12.4 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 19.5_{min} et 21.2_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

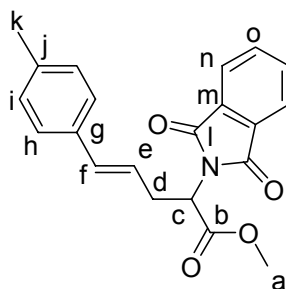
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 2.01 (3H, s, Hd), 2.33 (3H, s, Hm), 2.64-2.71 (2H, m, Hf), 3.75 (3H, s, Ha), 4.73 (1H, td, ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, Hc), 5.99 (1H, dt, ³J = 15.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, Hg), 6.10 (1H, dl, ³J = 7.8 Hz, NH), 6.42 (1H, d, ³J = 15.8 Hz, Hh), 7.10 (2H, d, ³J = 8.1 Hz, Hk), 7.22 (2H, d, ³J = 8.1 Hz, Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 21.1 (Cd), 23.1 (Cm), 35.8 (Cf), 52.0 (Ca), 52.4 (Cc), 122.3 (Cg et Ch), 126.1 (Cj), 129.2 (Ck), 134.0 (Ci), 137.4 (Cl), 169.7 (Ce), 172.3 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 261 (M⁺, 4), 202 (75), 143 (100).

HRMS : Calculé pour C₁₅H₂₀NO₃: 262.1443. Trouvé : 262.1437.

(E)-2-Phtalimido-5-(4-tolyl)pent-4-énoate de méthyle



C₂₁H₁₉NO₄
M = 349.38 g.mol⁻¹
63

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 5 avec un rendement de 45%.

CCM : R_f = 0.42 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : t_R = 16.1 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

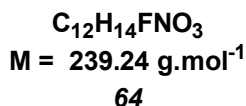
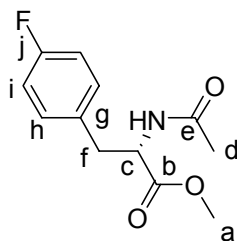
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 2.27 (3H, s, H_k), 3.12-3.17 (2H, m, H_d), 3.77 (3H, s, H_a), 5.01 (1H, dd, ³J = 9.0 Hz, ³J = 6.8 Hz, H_c), 6.04 (1H, dt, ³J = 15.8 Hz, ³J = 7.4 Hz, H_e), 6.38 (1H, d, ³J = 15.8 Hz, H_f), 7.03 (2H, d, ³J = 8.1 Hz, H_i), 7.12 (2H, d, ³J = 8.1 Hz, H_h), 7.70-7.82 (2H, m, H_o), 7.83-7.89 (2H, m, H_n).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 26.7 (C_k), 32.7 (C_d), 51.9 (C_a), 52.8 (C_c), 123.5 (C_e), 123.9 (C_h), 126.1 (C_n), 129.0 (C_f), 131.8 (C_i), 134.1 (C_m et C_g), 134.2 (C_o), 134.5 (C_j), 162.7 (C_l), 166.4 (C_b).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 349 (M⁺, 8), 202 (80), 143 (100).

HRMS : Calculé C₂₁H₂₀NO₄: 350.1392. Trouvé : 350.1390

(S)-2-Acétylamino-3-(4-fluorophényl)propanoate de méthyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 32% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 83% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : R_f = 0.33 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6.

F = 90°C.

[α]_D^{21°C} = +91.5 (c = 1 ; CHCl₃).

CPG : t_R = 10.2 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 11.0_{min} et 12.9_{maj} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1 mL/min).

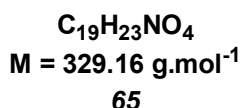
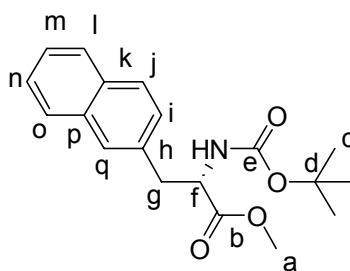
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.98 (3H, s, Hd), 3.06 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hf), 3.09 (1H, dd, ²J = 14.0 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hf'), 3.71 (3H, s, Ha), 4.84 (1H, dt, ³J = 7.6 Hz, ³J = 5.3 Hz, Hc), 6.05 (1H, dl, ³J = 7.6 Hz, NH), 6.92-7.06 (4H, m, Hh et Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 23.1 (Cd), 37.1 (Cf), 52.3 (Cc), 53.1 (Ca), 115.4 (d, J = 21 Hz, Ci), 130.7 (d, J = 8 Hz, Ch), 131.6 (Cg), 162.0 (d, J = 245 Hz, Cj), 169.6 (Ce), 171.9 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 239 (M⁺, 1), 180 (100), 88 (90).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₂H₁₄FNO₃ : C 60.24, H 5.90, N 5.85. Trouvé : C 60.33 H 5.82, N 5.87.

(S)-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(naph-2-yl)propanoate de méthyle



Solide blanc obtenu avec un rendement de 79% selon le mode opératoire 5.

Solide blanc obtenu avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 86% (ligand (*R*)-Binap) selon le mode opératoire 6.

CCM : $R_f = 0.14$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 96°C.

$[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}} = +36.0$ ($c = 1$; CHCl_3).

CPG : $t_R = 14.1 \text{ min}$ (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : $t_R = 26.1_{\text{min}}$ et $33.3_{\text{maj min}}$ (Chiralpack AS-H, hexane/isopropanol : 98/2, 1mL/min).

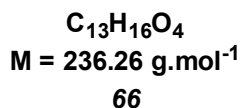
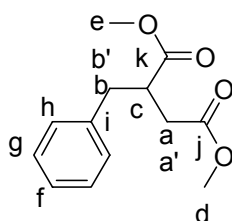
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.41 (9H, s, Hc), 3.25 (2H, m, Hg), 3.71 (3H, s, Ha), 4.67 (1H, dl, Hf), 5.02 (1H, sl, NH), 7.25 (1H, dd, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$, Hi), 7.44-7.47 (2H, m, Hm et Hn), 7.59 (1H, s, Hq), 7.80 (3H, m, Hl, Ho, Hj).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 28.3 (Cc), 38.5 (Cg), 52.2 (Ca), 54.5 (Cf), 80.0 (Cd), 125.7, 126.1, 127.3, 127.6, 128.1, 128.2 (Ci, Cj, Cl, Cm, Cn, Co, Cq), 132.5, 133.4, 133.6 (Ch, Cp, Ck), 155.1 (Ce), 172.4 (Cb).

SM (CI, NH_3) $m/z = 330$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 330.1714. Trouvé : 330.1705.

2-Benzylsuccinate de méthyle³⁵¹



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 5 et 6 avec des rendements de 91% et 87% (excès énantiomérique nul).

CCM : R_f = 0.40 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

CPG : t_R = 8.6 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

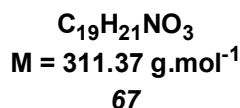
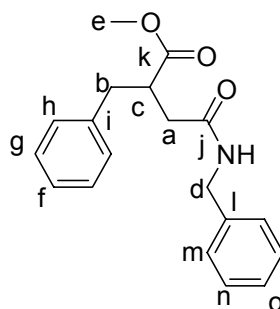
HPLC : t_R = 11.2 et 12.7 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 95/5, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 2.40 (1H, dd, ²J = 16.7 Hz, ³J = 4.8 Hz, Ha), 2.68 (1H, dd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 8.9 Hz, Ha'), 2.75 (1H, dd, ²J = 15.9 Hz, ³J = 5.2 Hz, Hb), 3.03 (1H, dd, ²J = 15.9 Hz, ³J = 6.2 Hz, Hb'), 3.09 (1H, m, Hc), 3.66 (3H, s, Hd ou He), 3.67 (3H, s, Hd ou He), 7.12-7.29 (5H, m, Hf, Hg et Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 34.9 (Ca), 37.7 (Cb), 43.0 (Cc), 51.7 (Cd), 51.9 (Ce), 127.0 (Cf), 128.5 (Cg), 129.0 (Ch), 138.1 (Ci), 172.5 (Cj), 174.7 (Ck).

³⁵¹ Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Righi, P. *Synthesis* **2002**, 5, 681-685.

2-Benzyl-4-(benzylamino)-4-oxobutanoate de méthyle



Solide blanc obtenu selon les modes opératoires 5 et 6 avec des rendements de 89% et 94% (excès énantiomérique nul).

CCM : R_f = 0.32 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

F = 78°C.

CPG : t_R = 11.4 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C).

HPLC : t_R = 23.1 et 26.6 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 98/2, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 2.34 (1H, dd, ²J = 15.2 Hz, ³J = 4.8 Hz, Ha), 2.68 (1H, dd, ²J = 15.2 Hz, ³J = 9.6 Hz, Ha'), 2.75 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 8.1 Hz, Hb), 3.03 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 6.6 Hz, Hb'), 3.27 (1H, m, Hc), 3.66 (3H, s, He), 4.40 (2H, m, Hd), 7.12-7.29 (10H, m, Hf, Hg, Hh, Hm, Hn et Ho).

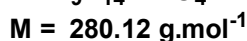
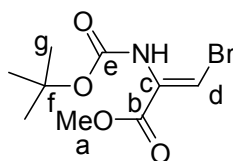
RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 37.2 (Ca), 38.0 (Cb), 43.3 (Cc), 43.6 (Cd), 51.8 (Ce), 126.6 (Cf), 127.4 (Co), 127.7, 128.5, 128.6, 129.0 (Cg, Ch, Cm et Cn), 138.2 (Ci et Cl), 170.6 (Cj), 175.2 (Ck).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 311 (M⁺, 8), 149 (100).

SM (IC, NH₃) m/z = 312 (M+H⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₉H₂₂NO₃ : 312.1600. Trouvé : 312.1588.

***(Z)*-2-Tert-butoxycarbonylamino-3-bromoacrylate de méthyle²⁵⁶**



68

Huile incolore obtenue avec un rendement de 68%, selon le mode opératoire décrit dans la littérature²⁶¹.

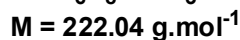
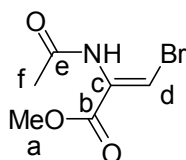
CCM : $R_f = 0.39$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8.5/1.5).

CPG : $t_R = 7.9$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.47 (9H, s, Hg), 3.81 (3H, s, Ha), 6.18 (1H, s, NH), 6.86 (1H, s, Hd).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 28.0 (Cg), 52.7 (Ca), 81.7 (Cf), 109.1 (Cd), 132.6 (Cc), 151.9 (Ce), 162.8 (Cb).

***(Z)*-2-Acétylamino-3-bromoacrylate de méthyle²⁵⁶**



69

Solide blanc obtenu avec un rendement de 56%, selon le mode opératoire décrit dans la littérature²⁶¹.

CCM : $R_f = 0.21$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/6).

F = 67°C.

CPG : $t_R = 7.7$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 2.09 (3H, s, Hf), 3.76 (3H, s, Ha), 7.09 (1H, s, Hd), 7.45 (1H, s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 23.0 (Cf), 52.9 (Ca), 112.9 (Cd), 132.2 (Cc), 162.5 (Ce), 168.2 (Cb).

D. Adduits de Baylis-Hillman

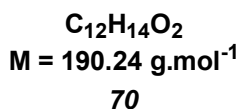
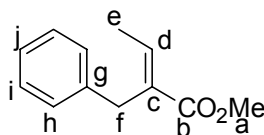
Mode opératoire 7 : Addition conjuguée catalysée par le rhodium sur des adduits de Baylis-Hillman avec des organotrifluoroborates de potassium

Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, 0.5 mmol d'adduit de Baylis-Hillman, 3% molaire en rhodium de $[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{Cl}]_2$, et 2 équivalents de RBF_3K sont introduits. 1 mL de toluène et 1 mL de méthanol sont ajoutés. Le mélange réactionnel est plongé dans un bain préchauffé à 70°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CPG (HP-1). Une chromatographie sur silice fournit le produit d'addition conjuguée.

Mode opératoire 8: Addition conjuguée catalysée par le rhodium sur des adduits de Baylis-Hillman avec des acides boroniques

Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, 0.5 mmol d'adduit de Baylis-Hillman, 1.5% molaire en rhodium de $[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{Cl}]_2$, et 2 équivalents de $\text{RB}(\text{OH})_2$ sont introduits, puis 2 mL de méthanol sont ajoutés. Le mélange réactionnel est plongé dans un bain préchauffé à 55°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CPG (HP-1). Une chromatographie sur silice fournit le produit d'addition conjuguée.

(E)-2-Benzylbut-2-ène de méthyle³⁵²



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 98% et 90% et des stéréosélectivités E/Z de 99/1.

CCM : $R_f = 0.67$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 5.7$ min et $t_{R(E)} = 6.0$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

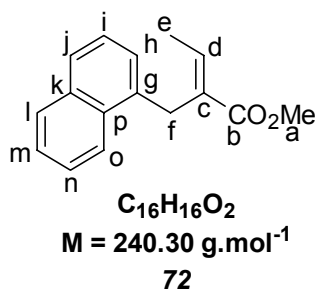
RMN ¹H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.90 (3H, d, $^3J = 7.1$ Hz, He), 3.69 (2H, s, Hf), 3.70 (3H, s, Ha), 7.06 (1H, q, $^3J = 7.1$ Hz, Hd), 7.16-7.29 (5H, m, Hh, Hi et Hj).

³⁵² Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Hyma, R. S.; Pandiaraju, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2141-2144.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 14.7 (Ce), 32.0 (Cf), 51.7 (Ca), 125.9 (Cj), 128.2 (Ci), 128.8 (Ch), 131.9 (Cc), 138.9 (Cd), 139.6 (Cg), 168.0 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 190 (M^+ , 35), 158 (85), 130 (100), 115 (56), 91 (68).

(E)-2-(Naph-1-yl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 98% et 92% et des stéréosélectivités E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.15 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : $t_{R(Z)}$ = 8.6 min et $t_{R(E)}$ = 8.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

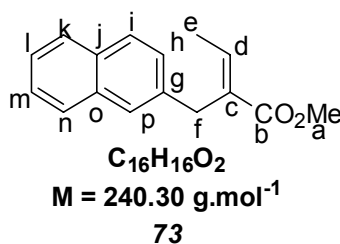
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.82 (3H, d, 3J = 7.2 Hz, He), 3.69 (3H, s, Ha), 4.17 (2H, s, Hf), 7.14 (1H, d, 3J = 7.4 Hz, Hh), 7.28 (1H, q, 3J = 7.2 Hz, Hd), 7.37 (1H, t, 3J = 7.4 Hz, Hi), 7.48-7.59 (2H, m, Hm et Hn), 7.72 (1H, d, 3J = 8.4 Hz, Hj), 7.87 (1H, d, 3J = 7.5 Hz, Hl), 8.14 (1H, d, 3J = 8.4 Hz, Ho).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.6 (Ce), 28.6 (Cf), 51.8 (Ca), 123.3 (Co), 123.8 (Cn), 125.5 (Cj et Cm), 125.9 (Ch), 126.7 (Ci), 128.7 (Cl), 130.9 (Cc), 132.1 (Cp), 133.7 (Ck), 134.6 (Cg), 140.4 (Cd), 168.3 (Cb).

SM (IC, NH_3) m/z = 258 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (240.30): C, 79.97; H, 6.71. Trouvé: C, 79.59; H, 6.92.

(E)-2-(Naph-2-yl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 98% et une stéréosélectivité E/Z de 98/2.

CCM : $R_f = 0.24$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : $t_{R(Z)} = 8.7$ min et $t_{R(E)} = 8.9$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

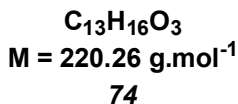
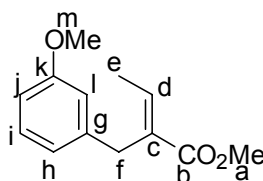
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.95 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, He), 3.72 (3H, s, Ha), 3.90 (2H, s, Hf), 7.14 (1H, q, $^3J = 7.2$ Hz, Hd), 7.37 (1H, dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, Hh), 7.43-7.47 (3H, m, Hl, Hm et Hp), 7.62-7.82 (3H, m, Hi, Hk et Hn).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.8 (Ce), 32.2 (Cf), 51.8 (Ca), 125.2, 125.8, 126.2, 127.1, 127.6, 127.6, 127.9 (Ch, Ci, Ck, Cl, Cm, Cn, Cp), 131.8 (Cj ou Cc), 132.1 (Cc ou Cj), 133.6 (Co), 137.1 (Cg), 139.2 (Cd), 168.1 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 240$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

HRMS : Calculé $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 240.1150. Trouvé : 240.1154.

(E)-2-(3-Méthoxybenzyl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 85% et 65% et des stéréosélectivités E/Z de 99/1.

CCM : $R_f = 0.28$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : $t_{R(Z)} = 7.1$ min et $t_{R(E)} = 7.3$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

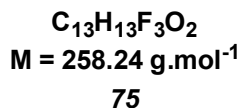
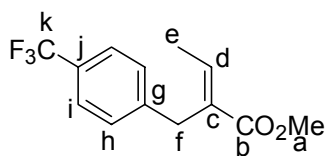
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.89 (3H, d, $^3J = 7.1$ Hz, He), 3.68 (2H, s, Hf), 3.70 (3H, s, Ha), 3.78 (3H, s, Hm), 6.71-6.79 (3H, m, Hh, Hj, Hl), 7.05 (1H, q, $^3J = 7.1$ Hz, Hd), 7.17 (1H, t, $^3J = 8.1$ Hz, Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.7 (Ce), 32.0 (Cf), 51.7 (Ca), 55.1 (Cm), 111.1 (Cj), 114.1 (Cl), 120.6 (Ch), 129.3 (Ci), 131.7 (Cc), 139.0 (Cd), 141.2 (Cg), 159.6 (Ck), 168.0 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 238$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 70.89; H, 7.32. Trouvé : C, 70.87; H, 7.40.

(E)-2-(4-Trifluorométhylbenzyl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 63% et 86% et des stéréosélectivités E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.17 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : t_{R(Z)} = 5.8 min et t_{R(E)} = 6.0 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

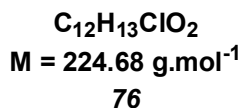
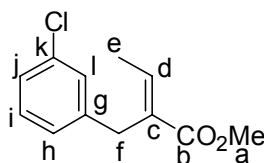
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.89 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, He), 3.70 (3H, s, Ha), 3.74 (2H, s, Hf), 7.06 (1H, q, ³J = 7.1 Hz, Hd), 7.40 (2H, d, ³J = 7.9 Hz, Hh), 7.51 (2H, d, ³J = 7.9 Hz, Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 14.7 (Ce), 31.9 (Cf), 51.8 (Ca), 124.2 (q, J = 280 Hz, Ck), 125.3 (q, J = 3.5 Hz, Ci), 128.3 (q, J = 24 Hz, Cj), 128.5 (Ch), 131.1 (Cc), 139.6 (Cd), 147.8 (Cg), 167.7 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 276 (M+NH₄⁺).

Analyse élémentaire : Calculé C₁₃H₁₃F₃O₂ : C, 60.46; H, 5.07. Trouvé : C, 60.31; H, 5.27.

(E)-2-(3-Chlorobenzyl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 58% et 84% et des stéréosélectivités E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.17 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : t_{R(Z)} = 6.8 min et t_{R(E)} = 7.0 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

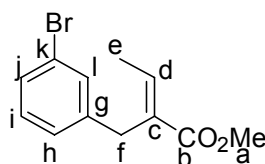
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.89 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, He), 3.68 (2H, s, Hf), 3.70 (3H, s, Ha), 7.05-7.09 (2H, m, Hh et Hd), 7.14-7.19 (3H, m, Hi, Hj et Hl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.7 (Ce), 31.7 (Cf), 51.8 (Ca), 126.2 (Cj), 126.4 (Ch), 128.2 (Cl), 129.5 (Ci), 131.2 (Cc), 134.1 (Ck), 139.5 (Cd), 141.7 (Cg), 167.7 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 242$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$: C, 64.15; H, 5.83. Trouvé : C, 64.21; H, 5.84.

(E)-2-(3-Bromobenzyl)but-2-énoate de méthyle



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$
 $M = 269.13 \text{ g.mol}^{-1}$
77

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 60% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : $R_f = 0.47$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 7.3$ min et $t_{R(E)} = 7.5$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

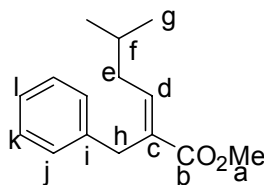
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.89 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, He), 3.68 (2H, s, Hf), 3.70 (3H, s, Ha), 7.05-7.12 (2H, m, Hh et Hd), 7.29-7.31 (3H, m, Hi, Hj et Hl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.7 (Ce), 31.7 (Cf), 51.8 (Ca), 122.4 (Ck), 126.9 (Cj), 128.3 (Ch), 129.1 (Cl), 129.9 (Ci), 131.2 (Cc), 139.5 (Cd), 142.0 (Cg), 167.7 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 268$ et 270 ($\text{M} + \text{H}^+$).

HRMS : Calculé $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: 268.0099 et 270.0113. Trouvé : 268.0092 et 270.0076.

(E)-2-Benzyl-5-méthylhex-2-énoate de méthyle



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$
 $M = 232.32 \text{ g.mol}^{-1}$
78

Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 91% et 87% et des stéréosélectivités E/Z de 96/4 et 97/3.

CCM : $R_f = 0.43$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 7.0$ min et $t_{R(E)} = 7.2$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

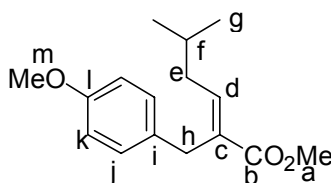
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.93 (6H, d, $^3J = 6.6$ Hz, Hg), 1.77 (1H, h app, $^3J = 7.2$ Hz, Hf), 2.17 (2H, t app, $^3J = 7.4$ Hz, He), 3.68 (5H, s, Hh et Ha), 6.97 (1H, t, $^3J = 7.5$ Hz, Hd), 7.08-7.20 (5H, m, Hj, Hk et Hl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 22.5 (Cg), 28.4 (Cf), 32.4 (Ch), 37.9 (Ce), 51.7 (Ca), 125.9 (Cl), 128.2 (Ck), 128.3 (Cj), 131.3 (Cc), 139.8 (Ci), 143.4 (Cd), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 250$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.55; H, 8.68. Trouvé : C, 77.44; H, 8.76.

(E)-2-(4-Méthoxybenzyl)-5-méthylhex-2-énoate de méthyle



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$
 $M = 262.34 \text{ g.mol}^{-1}$
79

Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 70% et 66% avec des stéréosélectivités E/Z de 96/4.

CCM : $R_f = 0.43$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 8.3$ min et $t_{R(E)} = 8.5$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

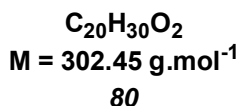
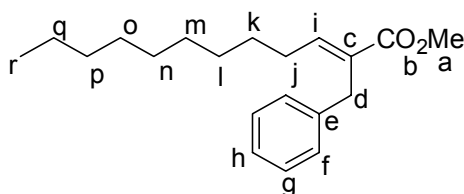
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.93 (6H, d, $^3J = 7.0$ Hz, Hg), 1.78 (1H, h app, $^3J = 6.7$ Hz, Hf), 2.18 (2H, t app, $^3J = 7.1$ Hz, He), 3.63 (2H, s, Hh), 3.70 (3H, s, Ha), 3.78 (3H, s, Hm), 6.80 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, Hk), 6.94 (1H, d, $^3J = 7.4$ Hz, Hd), 7.11 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, Hj).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 22.5 (Cg), 28.4 (Cf), 31.5 (Ch), 37.9 (Ce), 51.7 (Ca), 55.2 (Cm), 113.7 (Ck), 129.1 (Cj), 131.7 (Cc ou Ci), 131.8 (Ci ou Ce), 142.9 (Cd), 157.8 (Cl), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 280$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 73.25; H, 8.45. Trouvé : C, 73.30; H, 8.27.

(E)-2-Benzyldodéc-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 91% et 70% et des stéréosélectivités E/Z de 96/4 et 97/3.

CCM : R_f = 0.41 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : t_{R(Z)} = 5.7 min et t_{R(E)} = 5.9 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

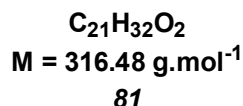
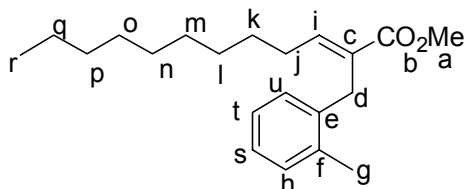
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 0.89 (3H, t, ³J = 7.3 Hz, Hr), 1.27 (12H, m, Hl, Hm, Hn, Ho, Hp et Hq ou Hk), 1.42-1.48 (2H, m, Hq ou Hk), 2.27 (2H, q app, ³J = 7.3 Hz, Hj), 3.68 (5H, s, Ha et Hd), 6.95 (1H, t, ³J = 7.3 Hz, Hi), 7.17-7.28 (5H, m, Hf, Hg et Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 14.1 (Cr), 22.7 (Cq), 28.7 (Cj), 29.0 (Co), 29.1 (Cn), 29.3 (Cm), 29.4 (Cl), 29.5 (Ck), 31.9 (Cp), 32.3 (Cd), 51.7 (Ca), 125.9 (Ch), 128.2 (Cg), 128.3 (Cf), 130.7 (Cc), 139.8 (Ce), 144.5 (Ci), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 320 (M+NH₄⁺).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₂₀H₃₀O₂ : C, 79.42; H, 10.00. Trouvé : C, 79.30; H, 10.15.

(E)-2-(2-Méthylbenzyl)dodéc-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 70% et 89% et des stéréosélectivités E/Z de 96/4.

CCM : $R_f = 0.31$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 6.0$ min et $t_{R(E)} = 6.2$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

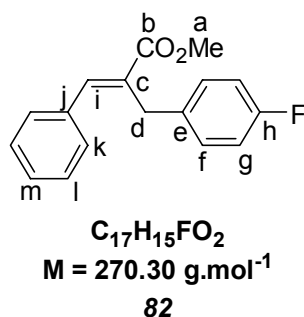
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.88 (3H, t, $^3J = 7.3$ Hz, Hr), 1.21-1.39 (12H, m, Hl, Hm, Hn, Ho, Hp et Hq ou Hk), 1.41-1.47 (2H, m, Hq ou Hk), 2.17 (2H, q app, $^3J = 7.3$ Hz, Hj), 2.35 (3H, s, Hg), 3.62 (2H, s, Hd), 3.68 (3H, s, Ha), 6.94-6.97 (1H, m, Hs), 7.03 (1H, t, $^3J = 7.3$ Hz, Hi), 7.08-7.14 (3H, m, Hh, Ht et Hu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.1 (Cr), 19.7 (Cg), 22.6 (Cq), 28.6 (Cj), 28.8 (Co), 29.2 (Cn), 29.3 (Cm), 29.4 (Cl et Ck), 31.8 (Cp et Cd), 51.7 (Ca), 125.9 (Ct), 126.8 (Cs), 129.9 (Cu), 130.1 (Ch), 136.1 (Cc), 137.5 (Ce et Cf), 145.1 (Ci), 168.3 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 334$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C, 79.70; H, 10.19. Trouvé : C, 79.48; H, 10.39.

(E)-2-(4-Fluorobenzyl)-3-phénylacrylate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 98% et une stéréosélectivité E/Z de 98/2.

CCM : $R_f = 0.11$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : $t_{R(Z)} = 8.7$ min et $t_{R(E)} = 8.9$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

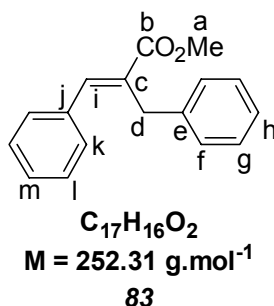
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.76 (3H, s, Ha), 3.91 (2H, s, Hd), 6.96 (2H, t app, $^3J = 8.7$ Hz, Hg), 7.14 (2H, dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, Hf), 7.34-7.36 (5H, m, Hk, Hl et Hm), 7.92 (1H, s, Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 32.4 (Cd), 52.1 (Ca), 115.2 (d, $J = 23$ Hz, Cg), 128.6 (Ck et Cm), 128.8 (Cl), 129.1 (d, $J = 7.5$ Hz, Cf), 130.7 (Cc), 134.9 (Ce), 135.2 (Cj), 141.0 (Ci), 161.0 (d, $J = 226$ Hz, Ch), 168.5 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 288$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{F}$: 270.1056. Trouvé : 270.1055.

(E)-2-Benzyl-3-phénylacrylate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 98% et 74% et des stéréosélectivités E/Z de 97/3 et 98/2.

CCM : R_f = 0.35 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 97/3.

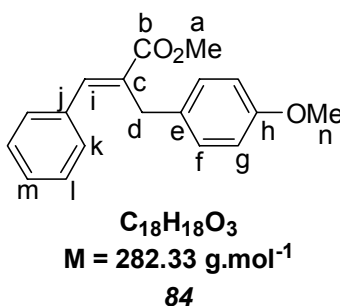
CPG : t_{R(Z)} = 9.4 min et t_{R(E)} = 9.6 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 3.77 (3H, s, Ha), 3.98 (2H, s, Hd), 7.20-7.39 (10H, m, Hf, Hg, Hh, Hk, Hl et Hm), 7.96 (1H, s, Hi).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 33.2 (Cd), 52.1 (Ca), 126.1 (Ch), 127.9 (Ck), 128.5 (Cl ou Cg), 128.6 (Cg ou Cl), 128.7 (Cm), 129.2 (Cf), 130.8 (Cc), 135.4 (Cj), 139.4 (Ce), 140.9 (Ci), 168.6 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 270 (M+NH₄⁺).

(E)-2-(4-Méthoxybenzyl)-3-phénylacrylate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 98% et une stéréosélectivité E/Z de 96/4.

CCM : R_f = 0.47 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 9.8$ min et $t_{R(E)} = 10.0$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

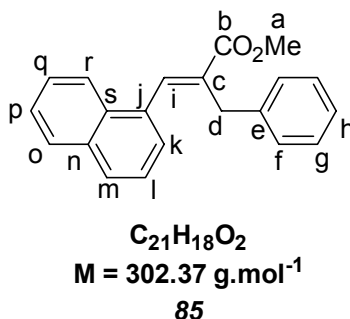
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.69 (3H, s, Ha ou Hn), 3.72 (3H, s, Hn ou Ha), 3.83 (2H, s, Hd), 6.77 (2H, d, $^3J = 7.8$ Hz, Hg), 7.04 (2H, d, $^3J = 7.8$ Hz, Hf), 7.27-7.33 (5H, m, Hk, Hl et Hm), 7.81 (1H, s, Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 32.3 (Cd), 52.1 (Ca), 55.2 (Cn), 114.0 (Cg), 128.6, 128.7, 128.9, 129.2 (Cf, Ck, Cl et Cm), 131.1, 131.2 (Cc et Ce), 135.4 (Cj), 140.6 (Ci), 158.0 (Ch), 168.6 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 282.2 (M^+ , 100).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 76.57; H, 6.43. Trouvé : C, 76.17; H, 6.79.

(E)-2-Benzyl-3-(naph-1-yl)acrylate de méthyle



Solide blanc obtenu selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 98% et 80% et des stéréosélectivités E/Z de 96/4 et 98/2.

CCM : $R_f = 0.46$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

F = 75°C.

CPG : $t_{R(Z)} = 6.9$ min et $t_{R(E)} = 7.1$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

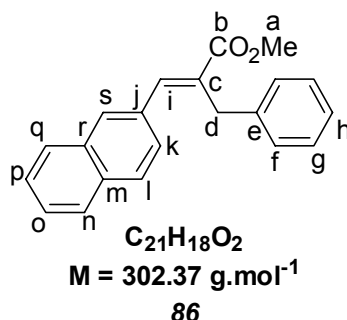
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.81 (3H, s, Ha), 3.83 (2H, s, Hd), 7.10-7.25 (6H, m, Hf, Hg, Hh et Hl), 7.40-7.43 (2H, m, Hp et Hq), 7.54-7.57 (2H, m, Hk et Hm), 7.83-7.88 (2H, m, Ho et Hr), 8.39 (1H, s, Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 33.6 (Cd), 52.1 (Ca), 124.7 (Ck), 125.2 (Cr), 126.0 (Cl et Cp), 126.2 (Ch et Cq), 126.5 (Co), 128.1 (Cm), 128.4 (Cg), 128.6 (Cf), 128.9 (Cs), 131.5 (Cc), 132.7 (Cn), 133.5 (Cj), 139.1 (Ci), 139.7 (Ce), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 320$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2$: 303.1385. Trouvé : 303.1379.

(E)-2-Benzyl-3-(napht-2-yl)acrylate de méthyle



Solide blanc obtenu selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 98% et 80% et des stéréosélectivités E/Z de 98/2.

CCM : R_f = 0.57 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

F = 65°C.

CPG : t_{R(Z)} = 11.4 min et t_{R(E)} = 11.6 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

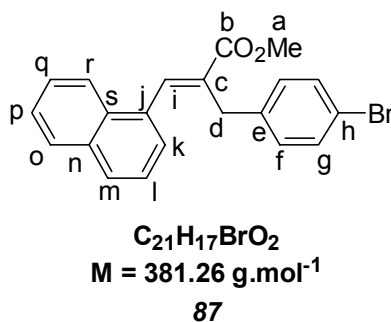
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 3.70 (3H, s, Ha), 4.10 (2H, s, Hd), 7.24-7.37 (8H, m, Hf, Hg, Hh, Hk, Ho et Hp), 7.55 (1H, s, Hi), 7.67-7.76 (3H, m, Hq, Hl et Hn), 7.97 (1H, s, Hs).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 33.4 (Cd), 52.2 (Ca), 125.4, 125.8, 126.0, 127.0, 127.6, 127.7, 127.9, 128.2, 128.3, 129.3 (Cf, Cg, Ch, Ck, Cl, Cn, Co, Cp, Cq et Cs), 130.5 (Cm), 132.2 (Cr), 133.7 (Cc), 135.4 (Cj), 137.0 (Ce), 141.7 (Ci), 168.2 (Cb).

SM (IE, 70 eV) m/z = 302 (M⁺, 100).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₂₁H₁₈O₂ : C, 83.42; H, 6.00. Trouvé : C, 83.40; H, 6.28.

(E)-2-(4-Bromobenzyl)-3-(napht-1-yl)acrylate de méthyle



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 98% et une stéréosélectivité E/Z de 97/3.

CCM : $R_f = 0.14$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

F = 156°C.

CPG : $t_{R(Z)} = 9.2$ min et $t_{R(E)} = 9.2$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

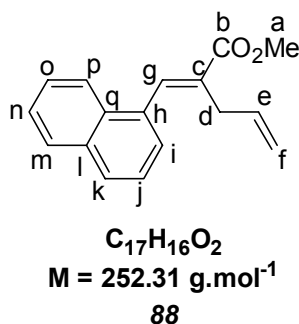
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.74 (3H, s, Ha), 3.81 (2H, s, Hd), 6.95 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, Hf), 7.31-7.34 (2H, m, Hg), 7.43 (1H, t, $^3J = 7.6$ Hz, Hl), 7.52-7.57 (3H, m, Hk, Hp et Hq), 7.84-7.95 (3H, m, Hm, Ho et Hr), 8.39 (1H, s, Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 33.0 (Cd), 52.2 (Ca), 119.8 (Ch), 124.6 (Cr), 125.2 (Ck), 125.8 (Cl), 126.3 (Cp), 126.6 (Cq), 128.3 (Cm), 128.6 (Co), 129.0 (Cc), 129.9 (Cf), 131.4 (Cg), 132.6 (Cs), 133.0 (Cn), 133.5 (Cj), 138.7 (Ce), 139.6 (Ci), 168.0 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 398$ et 400 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$: 380.0412 et 382.0394. Trouvé : 380.0411 et 382.0386.

(E)-2-Méthylène-(naph-1-yl)pent-4-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 44% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : $R_f = 0.48$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 9.0$ min et $t_{R(E)} = 9.2$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

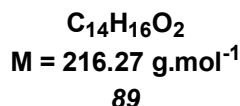
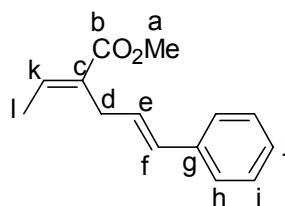
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.17 (2H, d, $^3J = 7.5$ Hz, Hd), 3.88 (3H, s, Ha), 5.03 (1H, dq, $^3J = 10.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, Hf_{trans}), 5.07 (1H, dd, $^3J = 5.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, Hf_{cis}), 5.95 (1H, ddt, $^3J = 10.9$ et 7.5 Hz, $^4J = 1.6$ Hz, He), 7.45-7.54 (4H, m, Hi, Hj, Hn et Ho), 7.83-7.91 (3H, m, Hk, Hm et Hp), 8.39 (1H, s, Hg).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 32.2 (Cd), 52.1 (Ca), 115.7 (Cf), 124.6 (Ci), 125.1 (Cp), 126.1 (Cj), 126.4 (Cn), 126.6 (Co), 128.1 (Ck), 128.9 (Cm), 131.5 (Cc), 132.6 (Cq), 132.7 (Cl), 133.4 (Ch), 136.0 (Ce), 138.8 (Cg), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 270$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2$: 253.1229. Trouvé : 253.1231.

(E,E)-2-Ethylidène-5-phénylpent-4-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 91% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.23 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : t_{R(Z)} = 7.4 min et t_{R(E)} = 7.6 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

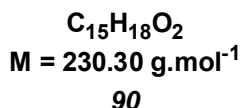
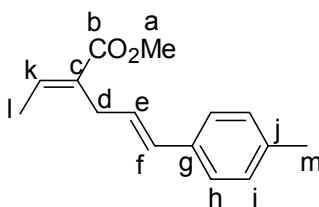
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.86 (3H, d, ³J = 7.1 Hz, Hl), 3.23 (2H, d, ³J = 6.3 Hz, Hd), 3.74 (3H, s, Ha), 6.18 (1H, dt, ³J = 15.8 et 6.3 Hz, He), 6.37 (1H, d, ³J = 15.8 Hz, Hf), 6.98 (1H, q, ³J = 7.1 Hz, Hk), 7.20-7.34 (5H, m, Hi, Hj, Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 14.3 (Cl), 29.7 (Cd), 51.7 (Ca), 126.0 (Ch), 127.0 (Ce), 127.1 (Cj), 128.4 (Ci), 130.4 (Cf), 130.8 (Cc), 137.5 (Cg), 138.8 (Ck), 167.9 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 234 (M+NH₄⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₄H₁₇O₂ : 217.1229. Trouvé : 217.1227.

(E,E)-2-Ethylidène-5-(4-tolyl)pent-4-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 84% et une stéréosélectivité E/Z de 98/2.

CCM : $R_f = 0.28$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 8.0$ min et $t_{R(E)} = 8.2$ min (70°C pendant 1 min puis $20^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C).

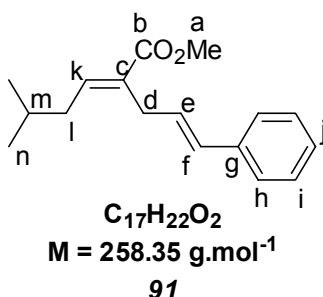
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.86 (3H, d, $^3J = 7.1$ Hz, Hl), 2.31 (3H, s, Hm), 3.22 (2H, d, $^3J = 6.3$ Hz, Hd), 3.74 (3H, s, Ha), 6.12 (1H, dt, $^3J = 15.8$ et 6.3 Hz, He), 6.35 (1H, d, $^3J = 15.8$ Hz, Hf), 6.97 (1H, q, $^3J = 7.1$ Hz, Hk), 7.08 (2H, d, $^3J = 7.9$ Hz, Hi), 7.22 (2H, d, $^3J = 7.9$ Hz, Hh).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.3 (Cl), 21.1 (Cm), 29.7 (Cd), 51.7 (Ca), 125.9 (Ch), 126.0 (Ce), 129.1 (Ci), 130.2 (Cf), 131.0 (Cc), 134.7 (Cg), 136.7 (Cj), 138.7 (Ck), 168.0 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 248$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$: 231.1385 Trouvé : 231.1390.

(E,E)-5-Méthyl-2-(3-phénylprop-2-én-1-yl)hex-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 84% et une stéréosélectivité E/Z de 98/2.

CCM : $R_f = 0.47$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

CPG : $t_{R(Z)} = 8.5$ min et $t_{R(E)} = 8.7$ min (70°C pendant 1 min puis $20^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C).

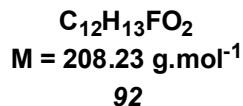
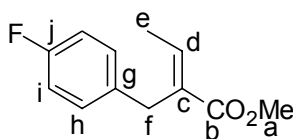
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.94 (6H, d, $^3J = 6.6$ Hz, Hn), 1.78 (1H, h, $^3J = 6.6$ Hz, Hm), 2.14 (2H, t, $^3J = 7.1$ Hz, Hl), 3.23 (2H, d, $^3J = 6.3$ Hz, Hd), 3.75 (3H, s, Ha), 6.18 (1H, dt, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, He), 6.37 (1H, d, $^3J = 15.8$ Hz, Hf), 6.90 (1H, t, $^3J = 7.1$ Hz, Hk), 7.20-7.34 (5H, m, Hh, Hi et Hj).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 22.6 (Cn), 28.3 (Cm), 30.1 (Cd) 37.7 (Cl), 51.7 (Ca), 126.0 (Ch), 127.0 (Ce), 127.4 (Cj), 128.4 (Ci), 130.3 (Cc), 130.4 (Cf), 137.6 (Cg), 143.2 (Ck), 168.0 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 276$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2$: 259.1698 Trouvé : 259.1699.

(E)-2-(4-Fluorométhylbenzyl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 87% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.15 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

CPG : t_{R(Z)} = 5.8 min et t_{R(E)} = 6.0 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

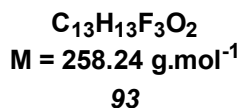
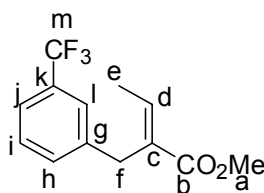
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.89 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, He), 3.65 (2H, s, Hf), 3.69 (3H, s, Ha), 6.94 (2H, t app, ³J = 8.6 Hz, Hi), 7.05 (1H, q, ³J = 7.2 Hz, Hd), 7.15 (2H, t app, ³J = 8.6 Hz, Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 14.3 (Ce), 30.9 (Cf), 51.4 (Ca), 114.7 (q, J = 21 Hz, Ci), 129.2 (d, J = 8 Hz, Ch), 131.6 (Cc), 134.9 (Cg), 138.6 (Cd), 161.0 (d, J = 243 Hz, Cj), 167.7 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 228 (M+NH₄⁺).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₂H₁₃FO₂ : C, 69.22; H, 6.29. Trouvé : C, 69.20; H, 6.39.

(E)-2-(3-Trifluorométhylbenzyl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 77% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.17 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

CPG : t_{R(Z)} = 5.7 min et t_{R(E)} = 5.9 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

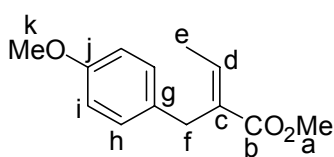
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.89 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, He), 3.70 (2H, s, Hf), 3.74 (3H, s, Ha), 7.09 (1H, q, $^3J = 7.2$ Hz, Hd), 7.35-7.38 (2H, m, Hh et Hi), 7.41-7.45 (2H, m, Hj et Hl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.7 (Ce), 31.9 (Cf), 51.8 (Ca), 122.9 (q, $J = 3.7$ Hz, Cj), 124.1 (q, $J = 300$ Hz, Cm), 124.9 (q, $J = 3.6$ Hz, Cl), 130.7 (q, $J = 32$ Hz, Ck), 131.2 (Ci), 131.6 (Cc et Ch), 139.6 (Cd), 140.6 (Cg), 167.7 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 276$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$: C, 60.46; H, 5.07. Trouvé : C, 60.31; H, 5.23.

(E)-2-(4-Méthoxybenzyl)but-2-énoate de méthyle



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$
 $M = 220.26 \text{ g.mol}^{-1}$
94

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 97% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : $R_f = 0.23$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 7.2$ min et $t_{R(E)} = 7.4$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

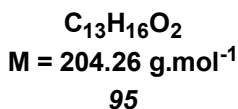
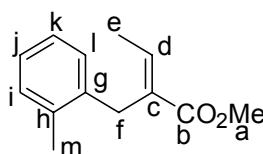
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.90 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, He), 3.63 (2H, s, Hf), 3.70 (3H, s, Ha), 3.77 (3H, s, Hk), 6.81 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, Hi), 7.02 (1H, q, $^3J = 7.2$ Hz, Hd), 7.10 (2H, d, $^3J = 8.7$ Hz, Hh).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.6 (Ce), 31.1 (Cf), 51.7 (Ca), 55.2 (Ck), 113.8 (Ci), 129.1 (Ch), 131.7 (Cg), 132.4 (Cc), 138.4 (Cd), 157.9 (Cj), 168.1 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 238$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 70.89; H, 7.32. Trouvé : C, 70.71; H, 7.49.

(E)-2-(2-Méthylbenzyl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 85% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.21 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : t_{R (Z)} = 6.4 min et t_{R (E)} = 6.6 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

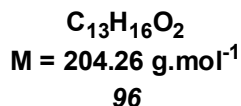
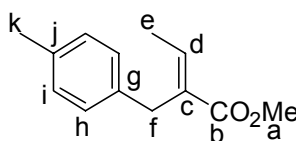
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.82 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, He), 2.36 (3H, s, Hm), 3.64 (2H, s, Hf), 3.68 (3H, s, Ha), 6.96 (1H, q, ³J = 7.2 Hz, Hd), 7.09-7.17 (4H, m, Hi, Hj, Hk, et Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 14.6 (Ce), 19.7 (Cm), 29.1 (Cf), 51.7 (Ca), 125.8 (Ck ou Cj), 125.9 (Ck ou Cj), 126.8 (Ci ou Cl), 130.0 (Cl ou Ci), 131.3 (Cc), 136.2 (Cg ou Ch), 137.2 (Ch ou Cg), 139.5 (Cd), 168.1 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 222 (M+NH₄⁺).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₁₃H₁₆O₂ : C, 76.44; H, 7.90. Trouvé : C, 76.08; H, 8.09.

(E)-2-(4-Méthylbenzyl)but-2-énoate de méthyle



Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 95% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : R_f = 0.27 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z)} = 6.4$ min et $t_{R(E)} = 6.6$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

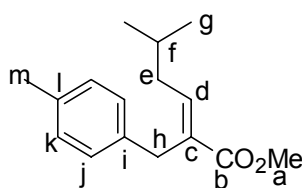
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.90 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, He), 2.32 (3H, s, Hk), 3.68 (2H, s, Hf), 3.71 (3H, s, Ha), 7.03 (1H, q, $^3J = 7.1$ Hz, Hd), 7.05-7.11 (4H, m, Hh et Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 14.6 (Ce), 20.9 (Ck), 31.6 (Cf), 51.6 (Ca), 128.1 (Ci ou Ch), 129.0 (Ch ou Ci), 132.2 (Cc), 135.4 (Cg ou Cj), 136.6 (Cj ou Cg), 138.6 (Cd), 168.1 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 222$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 76.44; H, 7.90. Trouvé : C, 76.62; H, 7.74.

(E)-2-(4-Méthylbenzyl)-5-méthylhex-2-énoate de méthyle



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$
 $M = 246.34 \text{ g.mol}^{-1}$
97

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 75% et une stéréosélectivité E/Z de 96/4.

CCM : $R_f = 0.5$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

CPG : $t_{R(Z)} = 7.5$ min et $t_{R(E)} = 7.7$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

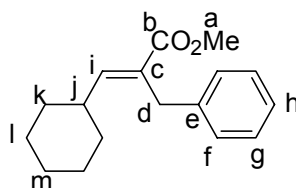
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.94 (6H, d, $^3J = 6.7$ Hz, Hg), 1.78 (1H, h app, $^3J = 6.7$ Hz, Hf), 2.19 (2H, t app, $^3J = 7.2$ Hz, He), 2.31 (3H, s, Hm), 3.66 (2H, s, Hh), 3.70 (3H, s, Ha), 6.96 (1H, t, $^3J = 7.5$ Hz, Hd), 7.08-7.12 (4H, m, Hj et Hk).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 20.9 (Cm), 22.5 (Cg), 28.4 (Cf), 31.9 (Ch), 37.9 (Ce), 51.7 (Ca), 128.0 (Ck ou Cj), 129.0 (Cj ou Ck), 131.5 (Cc), 135.5 (Cl), 136.6 (Ci), 143.1 (Cd), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 264$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 78.01; H, 9.00. Trouvé : C, 77.82; H, 9.19.

(E)-2-Benzyl-3-cyclohexylacrylate de méthyle



C₁₇H₂₂O₂
M = 258.35 g.mol⁻¹
98

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 32% et une stéréosélectivité E/Z de 90/10.

CCM : R_f = 0.28 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : t_{R(Z)} = 8.5 min et t_{R(E)} = 8.7 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

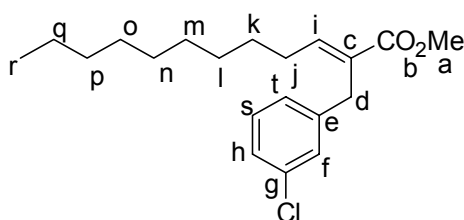
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.13-1.72 (10H, m, H_k, H_l et H_m), 2.37-2.53 (1H, m, H_j), 3.66 (3H, s, H_a), 3.69 (2H, s, H_d), 6.75 (1H, d, ³J = 10.2 Hz, H_i), 7.15-7.28 (5H, m, H_f, H_g et H_h).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 25.5 (C_l), 25.8 (C_m), 32.1 (C_j), 32.5 (C_k), 38.0 (C_d), 51.7 (C_a), 125.9 (C_h), 128.1 (C_g ou C_f), 128.3 (C_f ou C_g), 128.7 (C_c), 140.0 (C_e), 149.1 (C_i), 168.4 (C_b).

SM (IC, NH₃) m/z = 276 (M+NH₄⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₇H₂₃O₂ : 259.1698. Trouvé : 259.1699.

(E)-2-(3-Chlorobenzyl)dodéc-2-énoate de méthyle



C₂₀H₂₉ClO₂
M = 336.90 g.mol⁻¹
99

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 75% et une stéréosélectivité E/Z de 95.6/3.5.

CCM : R_f = 0.48 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

CPG : $t_{R(Z)} = 6.4$ min et $t_{R(E)} = 6.6$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

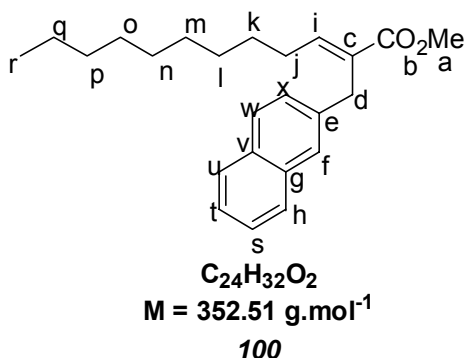
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.88 (3H, t, $^3J = 7.3$ Hz, Hr), 1.26 (12H, m, Hl, Hm, Hn, Ho, Hp et Hq ou Hk), 1.43-1.48 (2H, m, Hq ou Hk), 2.24 (2H, q app, $^3J = 7.3$ Hz, Hj), 3.66 (2H, s, Hd), 3.70 (3H, s, Ha), 6.97 (1H, t, $^3J = 7.3$ Hz, Hi), 7.07 (1H, d, $^3J = 8.1$ Hz, Ht), 7.15-7.18 (3H, m, Hf, Hh et Hs).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 14.1 (Cr), 22.7 (Cq), 28.6 (Cj), 29.0 (Co), 29.2 (Cn), 29.4 (Cl et Cm), 30.2 (Ck), 31.8 (Cp), 32.0 (Cd), 51.7 (Ca), 126.2, 126.4 (Ch et Ct), 128.3, 129.5 (Cf et Cs), 130.7 (Ce), 134.1 (Cg), 141.9 (Ce), 145.1 (Ci), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 354$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClO}_2$: C, 71.30; H, 8.68. Trouvé : C, 71.19; H, 8.59.

(E)-2-(Naph-2-yl)dodéc-2-énoate de méthyle



Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 92% et une stéréosélectivité E/Z de 97/3.

CCM : $R_f = 0.25$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

F = 62°C.

CPG : $t_{R(Z)} = 10.6$ min et $t_{R(E)} = 10.8$ min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

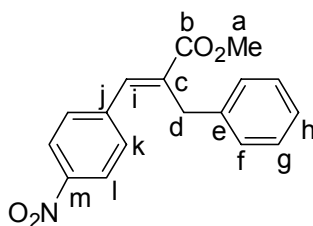
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 0.94 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, Hr), 1.25-1.43 (12H, m, Hl, Hm, Hn, Ho, Hp et Hq ou Hk), 1.45-1.55 (2H, m, Hq ou Hk), 2.35 (2H, q app, $^3J = 7.3$ Hz, Hj), 3.72 (3H, s, Ha), 3.90 (2H, s, Hd), 7.07 (1H, t, $^3J = 7.5$ Hz, Hi), 7.37-7.53 (3H, m, Hs, Ht et Hx), 7.64 (1H, s, Hf), 7.77-7.90 (3H, m, Hh, Hu et Hw).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 14.1 (Cr), 22.7 (Cq), 28.8 (Cj), 29.1 (Co), 29.3 (Cn), 29.5 (Cl et Cm), 29.6 (Ck), 31.9 (Cp), 32.5 (Cd), 51.8 (Ca), 125.2, 125.8, 125.9, 126.2, 127.1, 127.6, 127.9 (Cf, Ch, Cs, Ct, Cu, Cw, Cx), 130.6 (Ce), 132.1 (Cv), 133.5 (Cg), 137.3 (Ce), 144.8 (Ci), 168.2 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 370$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (352.51): C, 81.77; H, 9.15. Trouvé : C, 81.77; H, 9.29.

(E)-2-Benzyl-3-(4-nitrophényl)acrylate de méthyle



C₁₇H₁₅NO₄
M = 297.30 g.mol⁻¹
101

Solide blanc obtenu selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 86% et une stéréosélectivité E/Z de 97/3.

CCM : R_f = 0.61 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

F = 107°C.

CPG : t_{R(Z)} = 6.5 min et t_{R(E)} = 6.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

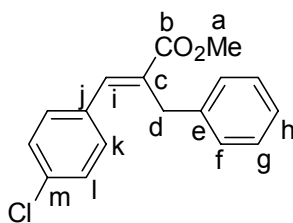
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 3.70 (3H, s, Ha), 3.84 (2H, s, Hd), 7.16 (2H, d, ³J = 8.1 Hz, Hf), 7.22-7.30 (3H, Hg et Hh), 7.49 (2H, d, ³J = 8.4 Hz, Hk), 7.93 (1H, s, Hi), 8.19 (2H, d, ³J = 8.4 Hz, Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 33.2 (Cd), 52.5 (Ca), 123.8 (Cl), 126.5, 127.8, 128.8, 129.8 (Cf, Cg, Ch, Ck), 134.2 (Cc), 138.2 (Ci), 138.5 (Ce), 141.8 (Cj), 147.5 (Cm), 168.6 (Cb).

SM (IC, NH₃) m/z = 315 (M+NH₄⁺).

HRMS : Calculé pour C₁₇H₁₆O₄N : 298.1079. Trouvé : 298.1082.

(E)-2-Benzyl-3-(4-chlorophényl)acrylate de méthyle



C₁₇H₁₅ClO₂
M = 286.75 g.mol⁻¹
102

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 71% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : $R_f = 0.80$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

CPG : $t_{R(Z)} = 9.5$ min et $t_{R(E)} = 9.7$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

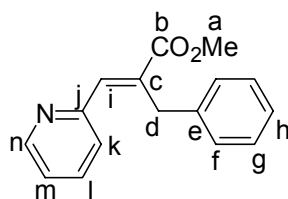
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.76 (3H, s, Ha), 3.93 (2H, s, Hd), 7.15-7.34 (9H, Hf, Hg, Hh, Hk et Hl), 7.87 (1H, s, Hi).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 33.1 (Cd), 52.2 (Ca), 126.2 (Ch), 127.8, 128.6, 128.8, 130.5 (Cf, Cg, Ck, Cl), 131.2 (Cc), 133.7 (Cj ou Cm), 134.8 (Cm ou Cj), 139.0 (Ce), 139.6 (Ci), 168.6 (Cb).

SM (IE, 70 eV) $m/z = 286$ (M^+ , 35), 191 (100).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 71.20; H, 5.27. Trouvé : C, 71.07; H, 5.46.

(E)-2-Benzyl-3-(pyridin-2-yl)acrylate de méthyle



$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
 $M = 253.30 \text{ g.mol}^{-1}$
103

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 25% et une stéréosélectivité E/Z de 99/1.

CCM : $R_f = 0.31$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15.

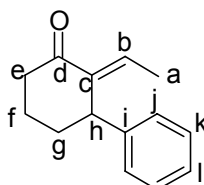
CPG : $t_{R(Z)} = 9.0$ min et $t_{R(E)} = 9.2$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.76 (3H, s, Ha), 4.42 (2H, s, Hd), 7.16-7.30 (6H, m, Hf, Hg, Hh et Hm), 7.36 (1H, d, $^3J = 7.8$ Hz, Hk), 7.69 (1H, td, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, Hl), 7.76 (1H, s, Hi), 8.68 (1H, dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, Hn).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 32.5 (Cd), 52.1 (Ca), 123.0 (Ck), 125.8 (Cm ou Ch), 125.9 (Ch ou Cm), 128.2 (Cf ou Cg), 128.5 (Cg ou Cf), 135.0 (Cc), 136.4 (Cl), 137.4 (Ci), 139.7 (Ce), 149.5 (Cn), 154.4 (Cj), 168.6 (Cb).

SM (IE, 70 eV) $m/z = 253$ (M^+ , 26), 193 (100).

(E)-2-Ethylidène-3-phénylcyclohexanone



C₁₄H₁₆O
M = 200.28 g.mol⁻¹
104

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 34% et une stéréosélectivité E/Z de 86/14.

CCM : R_f = 0.40 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

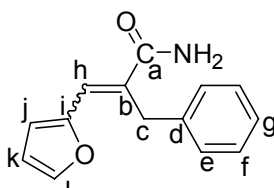
CPG : t_{R(Z)} = 7.1 min et t_{R(E)} = 7.3 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.55 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, Ha), 1.67-1.82 (4H, m, Hf et Hg), 2.35-2.44 (2H, m, He), 4.24 (1H, m, Hh), 6.92 (1H, q, ³J = 7.2 Hz, Hb), 7.10-7.30 (5H, m, Hj, Hk, Hl).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ) : 14.0 (Ca), 18.7 (Cf), 28.2 (Ch), 32.3 (Cg), 41.7 (Ce), 126.1 (Cl), 127.6 (Cj ou Ck), 128.4 (Ck ou Cj), 137.7 (Cb), 139.4 (Ci), 144.1 (Cc), 201.3 (Cd).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 200 (M⁺, 63), 129 (100).

2-Benzyl-3-(furan-2-yl)acrylamide



C₁₄H₁₃NO₂
M = 227.26 g.mol⁻¹
105

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 27%.

CCM : R_f = 0.32 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1).

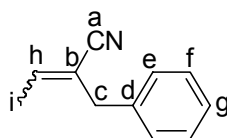
Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 1/1.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 4.10 (2H, s, Hc), 5.55 (2H, s, NH₂), 6.38-6.42 (1H, m, Hk), 6.52 (1H, d, ³J = 3.3 Hz, Hj), 7.13-7.24 (5H, m, He, Hf et Hg), 7.40 (2H, m, Hh et Hl).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : 34.7 (Cc), 112.7 (Cj), 116.0 (Ck), 125.6 (Cg), 127.5 (Ch), 128.8 (Ce ou Cf), 129.6 (Cb), 129.7 (Cf ou Ce), 139.1 (Cd), 144.9 (Cl), 152.2 (Ci), 171.3 (Ca).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 227 (M^+ , 43), 77 (78), 51 (86), 44 (100).

2-Benzylbut-2-ènenitrile



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$
 $M = 157.21 \text{ g.mol}^{-1}$
106

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 7 avec un rendement de 26%.

CCM : $R_f = 0.41$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluent de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

CPG : $t_{R(Z \text{ et } E)} = 5.3$ et 5.6 min (70°C pendant 1 min puis $20^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C).

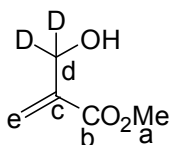
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : (*E*) ou (*Z*) : 1.93 (3H, dj, $^3J = 7.1$ Hz, Hi), 3.51 (2H, s, Hc), 6.25 (1H, qd, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, Hh), 7.20-7.37 (5H, m, He, Hf et Hg).

(*Z*) ou (*E*) : 2.00 (3H, dt, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, Hi'), 3.56 (2H, s, Hc'), 6.55 (1H, qd, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, Hh'), 7.20-7.37 (5H, m, He, Hf et Hg).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) : (*E*) ou (*Z*) : 13.5 (Ci), 33.3 (Cc), 113.3 (Cb), 119.2 (Ca), 126.1 (Cg), 127.3 (Cd), 127.7 (Ce et Cf), 142.3 (Ch). (*Z*) ou (*E*) : 16.1 (Ci'), 39.2 (Cc'), 114.3 (Cb'), 116.4 (Ca'), 126.1 (Cg), 127.3 (Cd), 127.7 (Ce et Cf), 135.6 (Ch').

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 157 (M^+ , 100), 91 (95).

2-Didéutériohydroxyacrylate de méthyle³⁵²



$\text{C}_5\text{H}_6\text{D}_2\text{O}_3$
 $M = 118.13 \text{ g.mol}^{-1}$
107

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire décrit dans la littérature avec un rendement de 51% après une semaine de réaction.

CCM : $R_f = 0.43$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

CPG : $t_R = 2.3$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

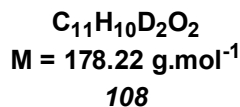
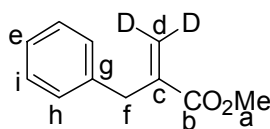
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 2.2 (1H, sl, OH), 3.78 (3H, s, Ha), 5.84 (1H, d, $^2J = 0.9$ Hz, He), 6.26 (1H, d, $^2J = 0.9$ Hz, He').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ) : 52.0 (Ca), 61.8 (qi, $J = 88$ Hz, Cd), 126.0 (Ce), 139.2 (Cd), 166.8 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 136$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_5\text{H}_7\text{D}_2\text{O}_3$: 119.0677. Trouvé : 119.0679.

(E)-2-Benzyl-3-didéutérioacrylate de méthyle



Huile incolore obtenue selon les modes opératoires 7 et 8 avec des rendements de 71% et 63%.

CCM : $R_f = 0.42$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5.

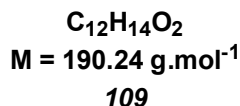
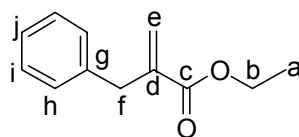
CPG : $t_R = 5.4$ min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 3.64 (2H, s, Hf), 3.74 (3H, s, Ha), 7.06-7.25 (5H, m, He, Hi et Hh).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ) : 38.0 (Cf), 52.0 (Ca), 125.8 (q, $J = 96$ Hz, Cd), 126.4 (Ce), 128.5 (Ci ou Ch), 129.1 (Ch ou Ci), 138.7 (Cc ou Cg), 140.0 (Cg ou Cc), 167.4 (Cb).

SM (IC, NH_3) $m/z = 196$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

HRMS : Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{D}_2\text{O}_2$: 179.1041. Trouvé : 179.1046.

(E)-2-Benzylacrylate d'éthyle

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 35%.

CCM : R_f = 0.55 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

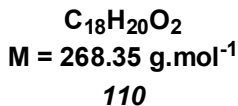
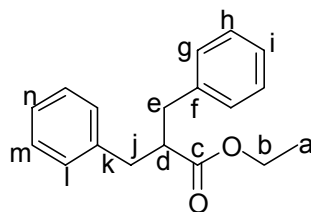
Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

CPG : t_R = 6.8 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C, DB 1701).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.26 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, Ha), 3.64 (2H, s, Hf), 4.18 (2H, q, ³J = 7.1 Hz, Hb), 5.45 (1H, q app, ⁴J = 1.4 Hz, He), 6.23 (1H, sl, He'), 7.16-7.34 (5H, m, Hh, Hi et Hj).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 14.1 (Ca), 38.0 (Cd), 60.7 (Cb), 125.9 (Ce ou Cj), 126.3 (Cj ou Ce), 128.4 (Ci ou Ch), 129.0 (Ch ou Ci), 138.8 (Cd ou Cg), 140.4 (Cg ou Cd), 166.9 (Cc).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 190 (M⁺, 46), 144 (47), 116 (100).

2-Benzyl-3-phénylpropanoate d'éthyle

Huile incolore obtenue selon le mode opératoire 8 avec un rendement de 70%.

CCM : R_f = 0.60 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1).

Eluant de chromatographie sur silice : cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/2.

CPG : t_R = 11.9 min (70°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 210°C, DB 1701).

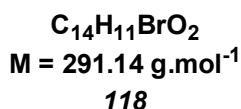
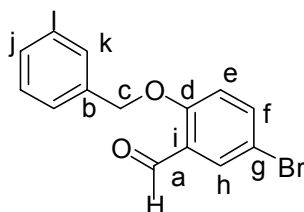
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 1.01 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, Ha), 2.81-3.04 (5H, m, Hd, He et Hj), 3.95 (2H, q, ³J = 7.1 Hz, Hb), 7.17-7.34 (10H, m, Hg, Hh, Hi, Hl, Hm et Hn).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ) : 14.1 (Ca), 38.3 (Ce et Cj), 49.6 (Cd), 60.2 (Cb), 125.9 (Ci et Cn), 128.4, 128.9 (Cg, Ch, Cl et Cm), 139.1 (Cf et Ck), 174.8 (Cc).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 268 (M^+ , 7), 177 (100).

IV. Synthèse de la Biphénomycine A

2-Benzoyloxy-5-bromobenzaldéhyde



Dans un tricol de 500 mL, sous argon, muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition isobare, sont placés 40.2 g de 5-bromosalicylaldéhyde (200 mmol), 33.2 g de carbonate de potassium (1.2 éq), 0.74 g d'iodure de *n*-tétrabutylammonium (1%), et 200 mL de THF anhydre. 26.3 mL de bromure de benzyle (1.1 éq) sont additionnés en dix minutes. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 18 h. 200 mL d'eau sont additionnés après refroidissement, puis le mélange réactionnel est extrait avec 3x100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution saturée de thiosulfate de sodium puis avec 100 mL d'eau saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. 58.9 g d'un solide orange sont récupérés. Une recrystallisation (éthanol/eau : 10/1) conduit à 53.6 g d'un solide blanc (184 mmol, 92%).

CCM : R_f = 0.48 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

F = 72°C.

CPG : t_R = 7.45 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 7.1 min (Nova-Pack C18).

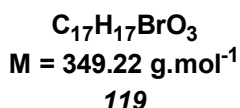
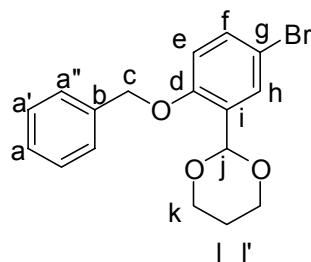
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 5.19 (2H, s, Hc), 6.96 (1H, d, ³J = 8.9 Hz, He), 7.38-7.44 (5H, m, Hj, Hk et Hl), 7.59 (1H, dd, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, Hf), 7.95 (1H, d, ⁴J = 2.6 Hz, Hh), 10.49 (1H, s, Ha).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 70.7 (Cc), 113.7 (Cg), 115.0 (Ce), 126.3 (Ci), 127.2 (Cj), 128.3 (Ck ou Cl), 128.7 (Cl ou Ck), 130.8 (Ch), 135.4 (Cb), 138.1 (Cf), 159.7 (Cd), 188.1 (Ca).

IR : ν_{CO} 1675 cm⁻¹, doublet de Fermi à 2868 et 2870 cm⁻¹

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 290 (M⁺, 1), 91 (100).

2-(2-Benzoyloxy-5-bromophényl)-[1,3]dioxane



Dans un ballon de 500 mL, sous argon, muni d'un Dean-Stark surmonté d'un réfrigérant, 49 g du composé **118** (168 mmol), 12.2 mL de propane-1,3-diol (1 éq), 30 mg d'APTS, et 300 mL de toluène sont introduits. Le mélange réactionnel est agité au reflux du toluène pendant 18 h. 100 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 100 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés à température ambiante. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 2x100 mL d'une solution saturée en NaCl, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 59.4 g d'un solide blanc sont obtenus. Une recrystallisation (toluène/éther de pétrole : 6/1) permet l'obtention de 55.1 g (158 mmol, 94%) d'un solide blanc.

CCM : R_f = 0.52 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

F = 89°C.

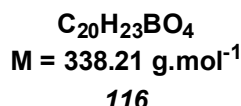
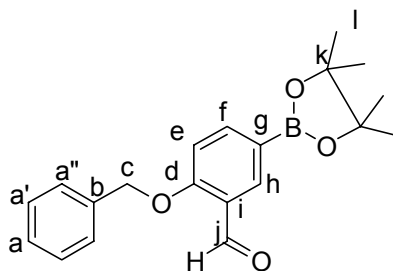
CPG : t_R = 10.4 min (150°C pendant 1 min puis 20°C/min jusqu'à 250°C).

HPLC : t_R = 6.9 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.38-1.50 (1H, m, Hl), 2.15-2.39 (1H, m, Hl'), 4.01 (2H, dt, ²J = 12.1 Hz, ³J = 2.3 Hz, Hk), 4.29 (2H, dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 5.1 Hz, Hk), 5.11 (2H, s, Hc), 5.92 (1H, s, Hj), 6.82 (1H, d, ³J = 8.7 Hz, He), 7.35-7.50 (6H, m, Ha, Ha', Ha'' et Hf), 7.80 (1H, d, ⁴J = 2.5 Hz, Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 25.7 (Cl), 67.5 (Ck), 70.5 (Cc), 96.3 (Cj), 113.5 (Cg), 114.2 (Ce), 127.0, 127.9, 128.5 (Ca, Ca' et Ca''), 129.5 (Ci), 130.8 et 132.5 (Cf et Ch), 136.6 (Cb), 154.6 (Cd).

2-Benzoyloxy-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzaldéhyde



Dans un tricol de 500 mL, à une solution de 40.0 g (114 mmol) de composé **119** dans 140 mL de THF anhydre, sont additionnés goutte à goutte, 50 mL de *n*-BuLi (1.1 éq, 125 mmol, 2.5 M dans l'hexane) à $T < -60^\circ\text{C}$. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à -60°C . Dans un second tricol de 500 mL, une solution de 25.8 mL de triméthylborate (2 éq, 228 mmol) dans 100 mL de THF anhydre est préparée. Le contenu du premier tricol est canulé dans le second tout en maintenant la température entre -60°C et -65°C . Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante. 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 10% sont ajoutés et la solution est agitée une heure à température ambiante. Le THF est éliminé puis la phase aqueuse est extraite trois fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois avec 50 mL d'une solution aqueuse de soude 10%. La phase aqueuse est récupérée et acidifiée à 0°C jusqu'à $\text{pH} = 1$ puis extraite avec 3x100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. 23.5 g de produit brut (92 mmol, 81%) sont obtenus. 10.0 g de ce composé (39,1 mmol), 4.6 g de pinacol (1 éq) et 9.4 g de sulfate de magnésium (2 éq) ainsi que 70 mL de dichlorométhane anhydre sont agités pendant 2 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré rapidement sur silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 4/1) puis une recristallisation (cyclohexane) fournit 9.5 g (28 mmol, 72%) de dérivé **116** avec un rendement sur deux étapes de 58%.

CCM : $R_f = 0.58$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

F = 123°C .

HPLC : $t_R = 9.4$ min (Nova-Pack C18).

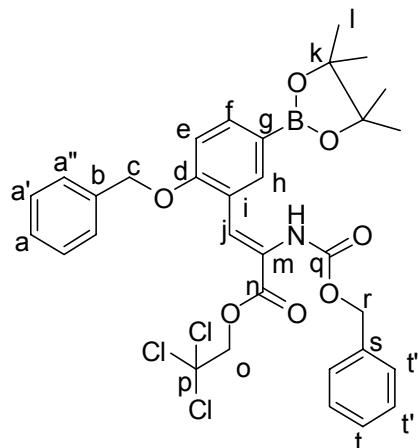
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 1.34 (12H, s, Hl), 5.23 (2H, s, Hc), 7.05 (1H, d, $^3J = 8.4$ Hz, He), 7.27-7.43 (5H, m, Ha, Ha' et Ha''), 7.97 (1H, dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, Hf), 8.33 (1H, d, $^4J = 1.7$ Hz, Hh), 10.57 (1H, s, Hj).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 24.8 (Cl), 70.3 (Cc), 83.9 (Ck), 112.1 (Ce), 124.6 (Ci), 127.2, 128.2, 128.6 (Ca, Ca' et Ca''), 135.8 et 135.9 (Cf et Ch), 142.2 (Cb), 162.9 (Cd), 189.6 (Cj).

IR : ν_{CO} 1675 cm^{-1} , doublet de Fermi à 2855 et 2857 cm^{-1} .

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BO}_4$: C : 71.03 ; H : 6.85. Trouvé : C : 71.06 ; H : 6.99.

(Z)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[2-benzyloxy-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]acrylate de 2,2,2-trichloroéthyle



C₃₂H₃₃BCl₃NO₇
M = 660.78 g.mol⁻¹
115a

Dans un bicol de 50 mL, sous argon, muni d'un septum et d'un thermomètre, 987 mg de phosphonate **121** (1.1 éq) et 10 mL de dichlorométhane anhydre sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à -25°C, puis 320 µL de DBU distillé (1.05 éq) sont additionnés goutte à goutte en 2 min. 676 mg du composé **116** (2 mmol) dissous dans 4 mL de dichlorométhane anhydre sont rajoutés goutte à goutte en 5 min. Le mélange réactionnel est laissé 2 h à -25°C. 5 mL de dichlorométhane et 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 2 M sont additionnés à température ambiante. La phase organique est récupérée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 1.3 g d'un solide jaune sont obtenus. Une recristallisation (toluène/éther de pétrole : 1/2) fournit 1.04 g (1.56 mmol, 78%) d'un solide blanc.

CCM : R_f = 0.38 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

F = 110°C.

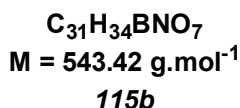
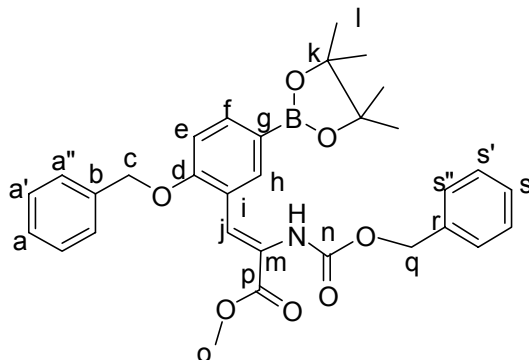
HPLC : t_R = 15.7 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1.33 (12H, s, Hl), 4.83 (2H, sl, Ho), 5.09 (2H, s, Hr), 5.15 (2H, s, Hc), 6.77 (1H, sl, NH), 7.02 (1H, d, ³J = 8.4 Hz, He), 7.28-7.41 (10H, m, Ha, Ha', Ha'', Ht, Ht' et Ht''), 7.64 (1H, s, Hj), 7.79 (1H, dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, Hf), 8.00 (1H, d, ⁴J = 1.4 Hz, Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 24.8 (Cl), 67.4 (Cr), 70.7 (Cc), 74.7 (Co), 83.8 (Ck), 94.8 (Cp), 112.2 (Ce), 122.1 (Ci), 124.6 (Cj), 127.3, 128.0, 128.4, 128.4, 128.6 (Ca, Ca', Ca'', Cf, Ch, Cm, Ct, Ct' et Ct''), 135.8, 137.7 (Cb et Cs), 153.5 (Cd), 158.5 (Cq), 163.4 (Cn).

Analyse élémentaire : Calculé pour C₃₂H₃₃BCl₃NO₇ : C : 58.17 ; H : 5.03 ; N : 2.12. Trouvé : C : 57.97 ; H : 5.11 ; N : 2.21.

(Z)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[2-benzyloxy-5-(4,4,5,5-tétraméthyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phényl]acrylate de méthyle



Le composé **115b** a été obtenu selon le même mode opératoire que le composé **115a**, à partir du composé **116** (3 mmol) et du phosphonate **120** (1.1 éq). 1.38 g (2.55 mmol, 85%) d'une huile légèrement jaune ont été obtenus.

CCM : R_f = 0.38 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3).

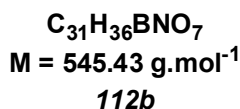
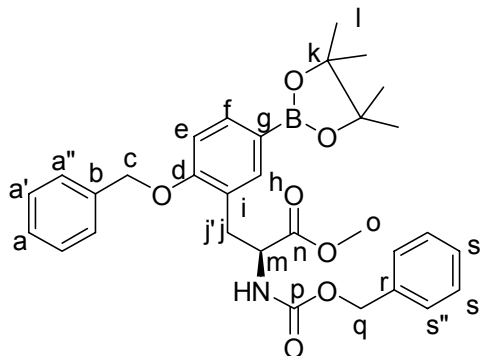
HPLC : t_R = 10.9 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, δ) : 1.32 (12H, s, Hl), 3.80 (3H, s, Ho), 5.07 (2H, s, Hq), 5.16 (2H, s, Hc), 6.81 (1H, sl, NH), 6.98 (1H, d, ³J = 8.4 Hz, He), 7.31-7.40 (10H, m, Ha, Ha', Ha'', Hs, Hs' et Hs''), 7.42 (1H, s, Hj), 7.74 (1H, dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, Hf), 7.93 (1H, d, ⁴J = 1.6 Hz, Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 24.9 (Cl), 52.5 (Co), 67.3 (Cq), 70.8 (Cc), 83.8 (Ck), 112.4 (Ce), 122.8 (Ci), 125.0 (Cj), 125.9 (Cm), 127.3, 128.1, 128.4, 128.7 (Ca, Ca', Ca'', Cf, Ch, Cs, Cs' et Cs''), 136.1, 137.1 (Cb et Cr), 153.6 (Cn), 158.4 (Cd), 165.7 (Cp).

SM (IC, NH₃) m/z = 561 (M+NH₄)⁺, 544 (M+H)⁺.

**(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[2-benzyloxy-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-
[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]propanoate de méthyle**



Mode opératoire général d'hydrogénation :

Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, sous argon, sont introduits 0.5 mmol du composé **115b**, 2% de catalyseur [Rh(cod)₂]BF₄ ou [Rh(cod)₂]OTf, 2.1% de ligand chiral et 2 mL de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est hydrogéné à la pression voulue à température ambiante. Une filtration sur célite (dichlorométhane) fournit quantitativement le composé hydrogéné **112b** avec un excès énantiomérique de 95% (ligand (S,S)-Et-FerroTANE).

[α]_D^{22°C} = +8.5 (c = 1 ; CHCl₃, 22°C).

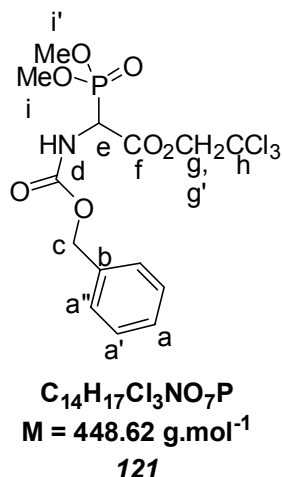
HPLC : t_R = 11.5 min (Nova-Pack C18).

HPLC : t_R = 11.0_{maj} et 13.3_{min} min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 90/10, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.38 (12H, s, Hl), 3.11 (1H, dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 8.5 Hz, Hj), 3.25 (1H, dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 4.9 Hz, Hj'), 3.69 (3H, s, Ho), 4.62-4.73 (1H, m, Hm), 5.06 (2H, s, Hq), 5.12 (2H, s, Hc), 5.65 (1H, d, ³J = 7.7 Hz, NH), 6.96 (1H, d, ³J = 8.2 Hz, He), 7.28-7.47 (10H, m, Ha, Ha', Ha'', Hs, Hs' et Hs''), 7.66 (1H, sl, Hh), 7.78 (1H, dd, ³J = 8.2 Hz ⁴J = 1.6 Hz, Hf).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 24.8 (Cl), 26.8 (Cj), 52.0 (Co), 55.0 (Cm), 66.7 (Cq), 70.1 (Cc), 83.6 (Ck), 111.2 (Ce), 124.3 (Ci), 127.3, 127.9, 128.3, 128.5 (Ca, Ca', Ca'', Cf, Ch, Cs, Cs' et Cs''), 135.8 (Cr), 138.0 (Cb), 155.8 (Cp), 159.2 (Cd), 172.4 (Cn).

Benzyloxycarbonylamino(diméthoxyphosphoryl)acétate de 2,2,2-trichloroéthyle



Dans un ballon de 100 mL, muni d'une ampoule à addition isobare, sous argon, 10.5 g de phosphonate méthylique **11** (32 mmol) et 25 mL de dioxane sont introduits. 1.27 g de pastilles de soude (1 éq) dissoutes dans 16 mL eau sont ajoutés goutte à goutte en 10 min. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, sous argon pendant la nuit. Le dioxane est évaporé puis 50 mL d'acétate d'éthyle et 30 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 1 avec une solution 5 M d'HCl, puis extraite avec 2x100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 9.0 g d'acide (solide blanc, 28.4 mmol, 89%) sont récupérés. Dans un ballon de 250 mL, muni d'un réfrigérant, sous argon, 4 g d'acide (13 mmol) et 100 mL de dichlorométhane anhydre sont introduits. 1.2 mL de trichloroéthanol (1 éq) et 2.25 mL de chlorure d'oxalyle (2 éq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé 2 h à température ambiante puis chauffé 2 h au reflux. Puis 150 mL de dichlorométhane sont ajoutés ainsi que 150 mL d'eau. La phase organique est lavée avec 150 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 150 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Une filtration sur silice (cyclohexane/AcOEt : 9/1 puis AcOEt) permet de fournir 1.9 g d'un solide légèrement jaune (3.9 mmol, 33%) avec un rendement en deux étapes de 30%.

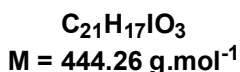
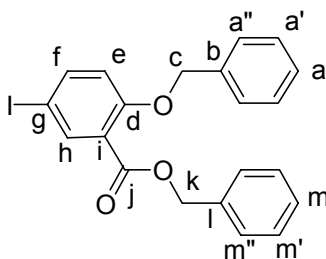
CCM : R_f = 0.45 (acétate d'éthyle).

HPLC : t_R = 3.0 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 3.83 (3H, d, ³J = 10.9 Hz, Hi), 3.88 (3H, d, ³J = 10.9 Hz, 3Hi'), 4.79 (1H, d, ³J = 11.8 Hz, Hg), 4.90 (1H, d, ³J = 11.8 Hz, Hg'), 5.06 (1H, dd, ²J = 23.1 Hz, ³J = 9.2 Hz, He), 5.16 (2H, s, Hc), 5.71 (1H, dl, ³J = 9.2 Hz, NH), 7.35-7.37 (5H, m, Ha, Ha', Ha'').

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 52.0 (d, ¹J = 148 Hz, Ce), 54.2 (d, ²J = 6.7 Hz, Ci), 54.4 (d, ²J = 6.7 Hz, Ci'), 67.7 (Cc), 75.0 (Cg), 93.9 (Ch), 128.1, 128.3, 128.5 (Ca, Ca' et Ca''), 135.6 (Cb), 155.6 (Cd), 165.3 (Cf).

2-Benzoyloxy-5-iodobenzoate de benzyle



Dans un tricol de 1 L, sont placés 52.8 g d'acide 5-iodosalicylique (200 mmol), 3.69 g d'iodure de tétrabutylammonium (5% mol), 58.0 g de carbonate de potassium (2.1 éq), 300 mL d'acétone. 50 mL de bromure de benzyle (2.1 éq) sont additionnés à température ambiante. La solution est agitée mécaniquement au reflux pendant une nuit. L'acétone est ensuite éliminée après refroidissement à température ambiante. Le résidu est traité par 500 mL d'eau et 400 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite avec 2x100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par 100 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 100 mL d'acide chlorhydrique à 10% et enfin 100 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Le résidu est recristallisé dans le méthanol pour conduire à 84.4 g (190 mmol, 95%) d'un solide cristallin blanc.

CCM : R_f = 0.54 (pentane/éther : 1/1).

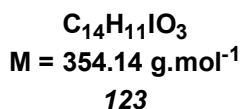
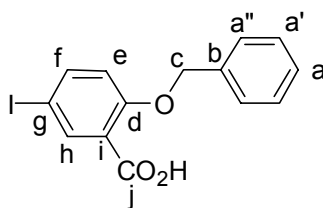
F = 71-73°C.

HPLC : t_R = 12.6 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 5.15 (2H, s, Hk), 5.35 (2H, s, Hc), 6.79 (1H, d, ³J = 8.8 Hz, He), 7.32-7.42 (10H, m, Ha, Ha', Ha'', Hm, Hm' et Hm''), 7.67 (1H, dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, Hf), 8.11 (1H, d, ⁴J = 2.3 Hz, Hh).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 67.0 (Ck), 70.7 (Cc), 82.2 (Cg), 115.9 (Ce), 122.8 (Ci), 127.0, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5 (Ca, Ca', Ca'', Cm, Cm' et Cm''), 135.7 (Cl), 136.0 (Cb), 140.1 (Cf), 141.8 (Ch), 157.9 (Cd), 164.4 (Cj).

Acide 2-benzyloxy-5-iodobenzoïque



Dans un tricol, contenant 82.4 g de 2-benzyloxy-5-iodobenzoate de benzyle (185.5 mmol) et 200 mL d'éthanol à 95%, 186 mL d'une solution aqueuse de soude 2 M sont ajoutés à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant deux heures puis le solvant est éliminé. 350 mL de cyclohexane sont additionnés puis la suspension est filtrée sur verre fritté. Le solide est lavé avec 3x150 mL de cyclohexane puis placé en suspension dans 250 mL d'eau. Cette phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 1 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré et extraite avec 2x200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 65 g d'un solide blanc (184 mmol, 99%) sont obtenus.

CCM : $R_f = 0.1$ (pentane/éther + 3% MeOH : 1/1).

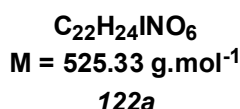
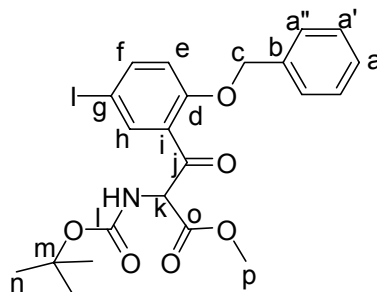
F = 78°C.

HPLC : $t_R = 1.6$ min (Nova-Pack C18).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 5.30 (2H, s, Hc), 6.92 (1H, d, $^3J = 8.8$ Hz, He), 7.44-7.47 (5H, m, Ha), 7.83 (1H, dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, Hf), 8.47 (1H, d, $^4J = 2.3$ Hz, Hh).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 72.2 (Cc), 84.3 (Cg), 115.3 (Ce), 120.0 (Ci), 127.8, 129.1, 129.1 (Ca, Ca' et Ca''), 133.9 (Cb), 142.0 (Cf), 143.3 (Ch), 157.2 (Cd), 164.4 (Cj).

3-(2-Benzoyloxy-5-iodophényl)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-oxopropanoate de méthyle



Préparation du dianion :

Dans un tricol de 100 mL, muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, sous argon, 486.4 mg de magnésium (1 éq), 2 mL de méthanol anhydre et 20 μL de tétrachlorure de carbone (1%) sont introduits. 4.67 g de dérivé malonique **124** (20 mmol) dissous dans 8 mL de méthanol anhydre sont introduits goutte à goutte en 5 min (exothermie). Après une heure à température ambiante, le mélange réactionnel est chauffé au reflux du méthanol jusqu'à disparition complète du magnésium. Après une nuit, le méthanol est évaporé puis 10 mL de toluène distillé sont rajoutés et le mélange réactionnel est concentré puis séché sous vide.

Préparation du chlorure d'acyle :

Dans un ballon de 100 mL, sous argon et muni d'un réfrigérant, 3.5 g d'acide **123** (10 mmol) et 20 mL de dichlorométhane anhydre sont introduits. 4.4 mL de chlorure d'oxalyle (5 éq) sont rajoutés. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation et à température ambiante pendant 2 h, jusqu'à la fin du dégagement d'HCl puis chauffé 30 min au reflux. Le solvant est éliminé puis 5 mL de toluène sont ajoutés et le mélange réactionnel est concentré et séché sous vide.

Condensation :

Le dianion est mis en solution dans 30 mL de THF anhydre dans un tricol de 100 mL, muni d'un thermomètre. Le mélange est ensuite refroidi à -30°C . Le chlorure d'acide, dilué dans 10 mL de THF anhydre, est introduit en 10 min tout en maintenant la température à -30°C . Après une heure à -30°C , le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2 h. 100 mL d'une solution saturée en chlorure d'ammonium sont ajoutés. Puis la phase aqueuse est extraite avec 3x60 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec 2x50 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium.

La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 5.8 g de produit brut sont obtenus. Une chromatographie sur silice (cyclohexane /acétate d'éthyle : 8.5/1.5) permet l'obtention de 4.15 g (7.9 mmol, 79%) d'un solide légèrement jaune.

CCM : $R_f = 0.30$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2).

F = 106°C.

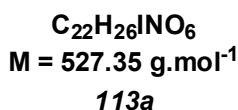
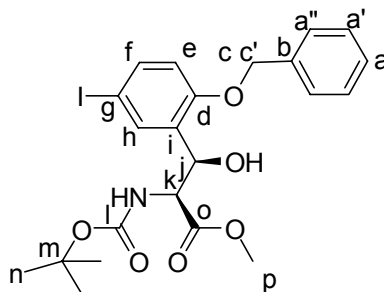
HPLC : $t_R = 9.5$ min (Nova-Pack C18).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 1.45 (9H, s, Hn), 3.62 (3H, s, Hp), 5.24 (2H, s, Hc), 5.80 (1H, d, $^3J = 8.0$ Hz, NH), 6.00 (1H, d, $^3J = 8.0$ Hz, Hk), 6.75 (1H, d, $^3J = 8.8$ Hz, He), 7.34-7.40 (5H, m, Ha), 7.70 (1H, dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, Hf), 7.99 (1H, d, $^4J = 2.3$ Hz, Hh).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ) : 26.6 (Cn), 52.4 (Cp), 62.8 (Ck), 70.5 (Cc), 80.1 (Cm), 82.9 (Cg), 115.1 (Ce), 126.9, 127.3, 128.1, 128.6 (Ca, Ca', Ca'' et Ci), 135.1 (Cb), 139.3 (Ch), 142.4 (Cf), 154.7 (Cl), 157.9 (Cd), 167.2 (Co), 192.1 (Cj).

Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{INO}_6$: C : 50.30 ; H : 4.69 ; N : 2.67. Trouvé : C : 50.28 ; H : 4.69 ; N : 2.58.

(2*R*,3*S*)-3-(2-Benzoyloxy-5-iodophényl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-hydroxypropanoate de méthyle



Préparation du catalyseur :

Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, muni d'un septum, sous argon, 0.6 mg de [(cod)Ru(Met)₂] (1% molaire par rapport au substrat), 1.3 mg de (*R*)-MeOBiphep (1.1 éq/ruthénium), 0.5 mL d'acétone dégazée et 23 µL d'HBr dans le méthanol (0.182 M, 2.1 éq/ruthénium) sont ajoutés. Après 30 min sous agitation et argon, l'acétone est évaporée.

Hydrogénation :

Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, muni d'un septum et sous argon, 105 mg de composé **122a** (0.2 mmol) et 2 mL du solvant approprié sont introduits. Ce mélange est ensuite ajouté au catalyseur puis le réacteur tubulaire est introduit dans un autoclave à hydrogénation. La pression d'hydrogène est fixée à 140 bars. 100 mg d'un solide blanc sont récupérés avec un rendement de 95% et un excès diastéréomérique (*syn/anti*) de 83% et un excès énantiomérique (*syn*) de 60%. La séparation des diastéréoisomères *syn* et *anti* a été réalisée par HPLC préparative (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1). 78 mg de composé *syn* ont été obtenus.

CCM : R_f = 0.37 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7.5/2.5).

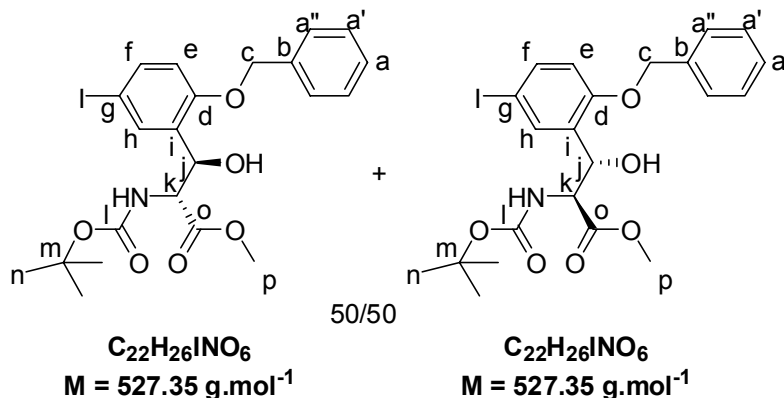
HPLC : t_R = 7.8 min (Nova-Pack C18).

HPLC : t_R = 13.1 et 14.4 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 93/7, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1.33 (9H, s, H_n), 2.94-2.96 (1H, m, OH), 3.76 (3H, s, H_p), 4.77 (1H, dl, ³J = 9.2 Hz, H_k), 5.07 (1H, d, ³J = 11.8 Hz, H_c), 5.17 (1H, d, ³J = 11.8 Hz, H_{c'}), 5.33 (1H, dl, ³J = 9.6 Hz, NH), 5.58 (1H, sl, H_j), 6.68 (1H, d, ³J = 8.5 Hz, H_e), 7.30-7.53 (6H, m, H_a, H_{a'}, H_{a''} et H_f), 7.72 (1H, d, ⁴J = 2.0 Hz, H_h).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 28.2 (C_n), 52.6 (C_p), 57.1 (C_k), 69.0 (C_j), 70.2 (C_c), 80.0 (C_m ou C_g), 83.3 (C_m ou C_g), 113.7 (C_e), 127.1, 128.1, 128.8 (C_a, C_{a'} et C_{a''}), 131.1 (C_i), 135.7 (C_h), 136.4 (C_b), 137.5 (C_f), 155.0 (C_d), 155.7 (C_l), 171.5 (C_o).

**3-(2-Benzyloxy-5-iodophényl)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-
propanoate de méthyle racémique**



Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, muni d'un septum, sous argon, 52,5 mg de composé **122a** (0.1 mmol), 1 mL de méthanol anhydre sont introduits. Le mélange réactionnel est refroidi à -10°C puis 1.9 mg (0.5 éq) de borohydrure de sodium sont introduits. Après 20 min, 4 gouttes d'acide acétique sont ajoutées puis le solvant est évaporé. Une filtration sur silice (éluant dichlorométhane) permet l'obtention de 49 mg d'un solide blanc (0.093 mmol, 93%).

CCM : R_f = 0.40 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7.5/2.5).

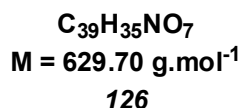
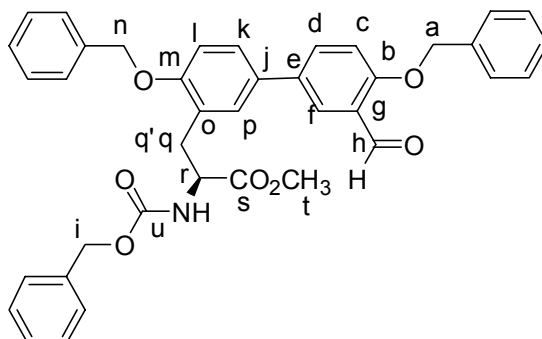
HPLC : t_R = 7.3 min (Nova-Pack C18).

HPLC : t_R = 11.9 et 16.2 min (Chiralcel OD-H, hexane/isopropanol : 93/7, 1.0 mL/min).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 1.44 (9H, s, H_n), 3.41 (3H, s, H_p), 4.49 (1H, dl, ³J = 6.2 Hz, OH), 4.70-4.72 (1H, m, H_k), 5.06 (2H, m, H_c), 5.35-5.38 (2H, m, NH et H_j), 6.67 (1H, d, ³J = 8.7 Hz, H_e), 7.32-7.44 (5H, m, H_a, H_{a'} et H_{a''}), 7.52 (1H, dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, H_f), 7.65 (1H, d, ⁴J = 2.0 Hz, H_h).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 28.4 (C_n), 52.3 (C_p), 58.9 (C_k), 70.7 (C_c), 71.3 (C_j), 80.8 (C_m ou C_g), 83.5 (C_m ou C_g), 114.1 (C_e), 127.4, 128.3, 128.8 (C_a, C_{a'} et C_{a''}), 130.7 (C_i), 136.2 (C_h), 136.7 (C_b), 137.7 (C_f), 155.3 (C_d), 156.3 (C_l), 170.5 (C_o).

**2-Benzyloxycarbonylamino-3-(4,4'-bis-benzyloxy-3'-formylbiphén-3-yl)-
propanoate de méthyle**



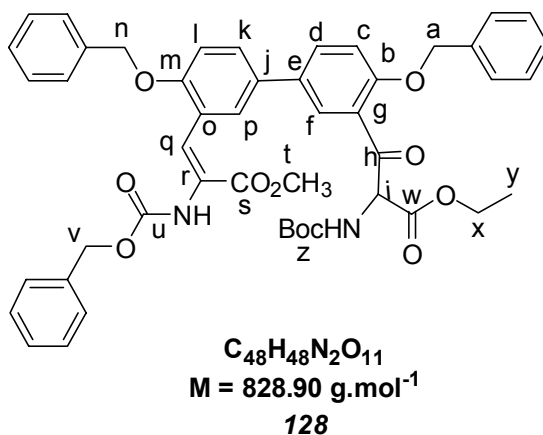
Dans un réacteur tubulaire, sous argon, sont introduits 43 mg (0.08 mmol) de composé **112b**, 42 mg (1 éq) de composé **113a**, 27.6 mg (2,5 éq) de fluorure de césium, 0.5 mg (3%) d'acétate de palladium, 1.3 mg (6%) de triphénylphosphine et 1 mL de diméthylformamide anhydre. Après 2 h à température ambiante, 20 mL de dichlorométhane et 25 mL d'eau saturée en chlorure de sodium sont ajoutés. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. 70 mg de produit brut sont récupérés et chromatographiés sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/1) pour conduire à 34 mg (0.054 mmol, 68%) de composé **126**.

CCM : R_f = 0.25 (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/1).

HPLC : t_R = 12.6 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 3.11 (1H, dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 8.1 Hz, Hq), 3.24 (1H, dd, ²J = 13.7 Hz, ³J = 8.1 Hz, Hq'), 3.69 (3H, s, Ht), 4.65-4.71 (1H, m, Hr), 5.06 (2H, s, Ha ou Hi ou Hn), 5.12 (1H, d, ³J = 11.6 Hz, Ha ou Hi ou Hn), 5.18 (1H, d, ³J = 11.6 Hz, Ha ou Hi ou Hn), 5.27 (2H, s, Ha ou Hi ou Hn), 5.63 (1H, d, ³J = 7.8 Hz, NH), 7.03 (1H, d, ³J = 8.5 Hz, Hl), 7.14 (1H, d, ³J = 8.6 Hz, Hc), 7.30-7.51 (17H, m, Ph), 7.72 (1H, dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, Hd), 8.06 (1H, d, ⁴J = 2.4 Hz, Hf), 10.63 (1H, s, Hh).

2-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2-tert-butoxycarbonylamino-2-éthoxycarbonylacétyl)-biphényl-3-yl]-acrylate de méthyle



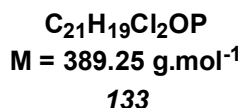
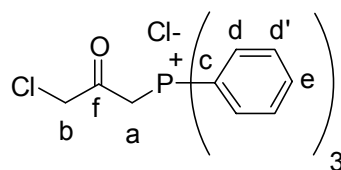
Dans un réacteur tubulaire, sous argon, sont introduits 26 mg (0.05 mmol) de composé **115b**, 27 mg (1 équ) de composé **122b**, 49 mg (3 équ) de carbonate de césium, 1.2 mg (3% mol.) de $[\text{PdCl}_2.\text{dppf}.\text{CH}_2\text{Cl}_2]$, 1 mL de THF et 100 μL d'eau. Après 20 h à 50°C, 70 mg de produit brut sont récupérés après concentration sous pression réduite et chromatographiés sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3) pour conduire à 40 mg (quant.) de composé **128**.

CCM : $R_f = 0.30$ (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/1).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 1.03 (3H, t, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, Hy), 1.42 (9H, s, Hz), 3.81 (3H, s, Ht), 4.09 (2H, q, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, Hx), 5.07 (2H, s, Hv), 5.15 (2H, s, Hn), 5.26 (2H, s, Ha), 5.80 (1H, d, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, NHBoc), 6.00 (1H, d, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, Hi), 6.90 (1H, s, NHZ), 6.90 (1H, d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, Hc), 7.02 (1H, d, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, Hl), 7.33-7.42 (17H, m, Ph, Hk et Hp), 7.44 (1H, s, Hq), 7.65 (1H, dd, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, Hd), 7.90 (1H, dl, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, Hf).

SM (API 3000) : $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 851.5.

Chlorure de (3-chloro-2-oxopropyl)triphénylphosphonium



Dans un ballon de 100 mL, muni d'un réfrigérant, sous argon, 1.27 g de dichloroacétone (10 mmol), 2.62 g de triphénylphosphine (1 éq) et 15 mL de toluène sont introduits. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux du toluène pendant deux jours. 100 mL d'éther sont ensuite rajoutés ainsi que 100 mL d'acétone. 2.02 g d'un précipité blanc (5.2 mmol, 52%) sont récupérés.

CCM : R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH : 97.5/2.5).

F = 198°C.

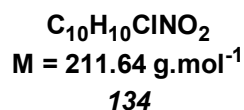
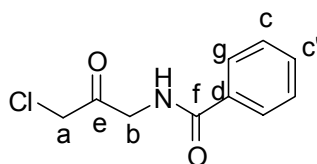
HPLC : t_R = 4.4 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, δ) : 4.88 (2H, s, H_b), 5.87 (2H, d, ²J = 6.3 Hz, H_a), 7.74-7.93 (15H, m, H_d, H_{d'} et H_e).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz, δ) : 35.9 (d, ¹J = 29 Hz, C_a), 50.1 (d, ³J = 9.2 Hz, C_b), 118.1 (d, ¹J = 88.1 Hz, C_c), 130.2 (d, ²J = 12.9 Hz, C_d), 133.9 (d, ³J = 10.4 Hz, C_{d'}), 135.0 (C_e), 195.0 (C_f).

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz, δ) : 21.7.

N-(3-Chloro-2-oxopropyl)benzamide



Dans un réacteur tubulaire de 10 mL, muni d'un réfrigérant, sous argon, 381 mg de 1,3-dichloroacétone (3 mmol), 363 mg de benzamide (1 éq), 504 mg d'hydrogénocarbonate de sodium (2 éq), 5 mL de toluène distillé sont introduits. Le mélange réactionnel est chauffé 3 h au reflux du toluène. Après concentration à l'évaporateur rotatif, 20 mL de dichlorométhane sont ajoutés et une filtration sur célite fournit après évaporation 605 mg de produit brut. Une chromatographie sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97.5/2.5) permet l'obtention de 225 mg (1.06 mmol) d'un solide légèrement jaune.

CCM : $R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97.5/2.5).

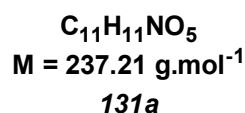
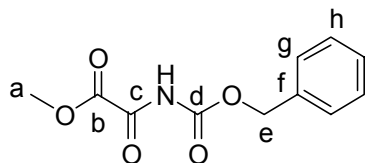
F = 121°C.

HPLC : $t_R = 2.0$ min (Nova-Pack C18).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ) : 3.78 (2H, s, Hb), 4.42 (2H, s, Ha), 6.35 (1H, s, NH), 7.43-7.60 (3H, m, Hc et Hc'), 7.99 (2H, dapp., $^3J = 6.7$ Hz, Hg).

SM (IE, 70 eV) m/z (%) = 210 et 212 ((M-H) $^{+}$, 1), 162 (67), 104 (100).

Benzyloxycarbonylaminooxoacétate de méthyle ^{321b}



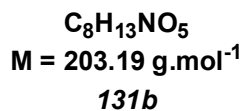
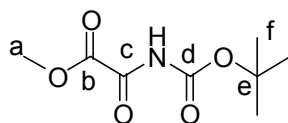
Dans un bicol de 50 mL, muni d'un réfrigérant et d'un septum, sous argon, 756 mg de benzylcarbamate (5 mmol), 10 mL d'éther anhydre, 700 µL de triéthylamine (1 éq) sont introduits. 460 µL de chlorooxoacétate de méthyle (1 éq) sont ensuite additionnés. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante. 15 mL d'eau et 15 mL d'éther sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2x20 mL de dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée (sulfate de magnésium), filtrée puis concentrée. 0.97 g de produit brut sont chromatographiés sur silice (éluant dichlorométhane), ce qui permet l'obtention de 270 mg d'un solide jaune pâle (1.14 mmol, 23%).

CCM : R_f = 0.20 (CH₂Cl₂).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 3.91 (3H, s, Ha), 5.24 (2H, s, He), 7.34-7.41 (5H, m, Hg, Hh et Hi), 8.94 (1H, sl, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ) : 54.2 (Ca), 68.6 (Ce), 128.7, 128.8, 129.5 (Cg, Ch et Ci), 134.5 (Cf), 149.9 (Cd), 158.3 (Cb ou Cc), 159.8 (Cb ou Cc).

***Tert-butoxycarbonylaminooxoacétate de méthyle*^{321a}**



Dans un tricol de 50 mL, muni d'un thermomètre, sous argon, 1.17 g de *t*-butylcarbamate (10 mmol), et 25 mL de dichlorométhane anhydre sont introduits. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C puis 0.9 mL de pyridine (1.2 éq) sont introduits goutte à goutte en 5 min, puis 1 mL de chlorooxoacétate de méthyle (1.1 éq) sont ajoutés en 5 min. Après 2 h à -20°C, 30 mL d'éther sont additionnés. Une filtration sur célite fournit après concentration 2.35 g de produit brut. Une chromatographie sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 4/1) permet l'obtention de 1.35 g d'une poudre jaune pâle (6,64 mmol, 66%).

CCM : R_f = 0.69 (CHCl₃/acétone : 9/1).

HPLC : t_R = 1.2 min (Nova-Pack C18).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ) : 1.50 (9H, s, H_f), 3.92 (3H, s, H_a), 8.68 (1H, sl, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ) : 27.6 (C_f), 53.9 (C_a), 83.8 (C_e), 148.2 (C_d), 158.3 (C_b ou C_c), 159.3 (C_b ou C_c).

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

1. Kolbe, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, 54, 145-188.
2. Revue : Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. *Org. React.* **1968**, 16, 1-444.
3. Lee, V. J. *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds. Trost, B. M., Fleming, I.), Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, Chap. 1.2.
4. (a) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 490, 243. Revues : (b) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159-164. (c) Takao, K. I.; Munakata, R.; Tadano, K. I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779-4807.
5. Revue : Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
6. (a) Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**. (b) *Transition Metals for Organic Chemistry*, 2nd ed. (Eds. Beller, M.; Bolm, C.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. (Eds. De Meijere, A.; Diederich, F.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
7. (a) *Hanbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Ed. Negishi, E.), Wiley-VCH: Weinheim : **2002**, Vol 1-2. Revue : (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Chem. Rev.* **2005**, 44, 4442-4489.
8. (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581-581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322. Revues : (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066. (d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945-2963.
9. (a) Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376. (b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *S. J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 144-145. Revue : (c) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669-679.
10. (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301-302. (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-3638. Revues : (c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508-524. (e) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, 50, 1-652. (f) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704-4734.
11. (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387-4388. Revues : (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385-393. (c) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4361-4401. (d) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943. (e) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813-5837.
12. (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49.
13. (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845-853. Revue : (b) Hiyama, T. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1471-1489.
14. (a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823. Revues : (b) Erdik, E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9577-9648. (c) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979-2017.
15. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3457-3458. Revues : (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. (c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168. (d) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633-9695.
16. Fenton, D. E. *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to nanotechnology Volume 6 Transition Metal Groups 9-12*, (Eds. Bernhardt, P. V.; Lawrance, G. A.), Elsevier, Amsterdam, **2003**.
17. Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry* Wiley-VCH, **2002**.
18. Yoshinao, T. *Modern Organonickel Chemistry* Wiley-VCH, **2005**.
19. (a) Chatani, N.; Ikeda, S.; Ohe, K.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9710-9711. (b) Kinoshita, N.; Marx, K. H.; Tanaka, K.; Tsubaki, K.; Kawabata, T.; Yoshikai, N.; Nakamura, E.; Fudji, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7960-7964. (c) Genin, E.; Antonioti, S.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4949-4953.
20. (a) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Topics in Organometallic Chemistry*; (Ed. Murai, S), Springer: Berlin, **1999**; Vol. 3, 47-79. (b) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2067-2096. (c) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731-1769. (d) Murahashi, S. I. *Ruthenium in Organic Synthesis* Wiley-VCH, **2004**. (e) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Rudd, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6630-6666.
21. (a) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169-196. (b) Evans, P. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* Wiley-VCH, **2005**.
22. (a) Roelen, O. *Ruhrchemie Brevet DE 84584*, **1938**. Revues : (b) Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer-Verlag, Berlin, **1980**. (c) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1-36. (d) Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5580-5588.
23. (a) Sakai, K.; Ide, J.; Oda, O.; Nakamura, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1287-1290. Revue : (b) Imai, M.; Tanaka, M.; Tanaka, K.; Yamamoto, Y.; Imai-Ogata, N.; Shimawatari, M.; Nagumo, S.; Kawahara, N.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1144-1150.
24. Revue : Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263-3283.

25. Revues : (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662. (b) Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.
26. (a) Oi, S.; Moro, M.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 1621-1622. (b) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaoura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279-3281. (c) Ueda, M.; Miyaoura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450-4452. (d) Fürstner, A.; Krause, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343-350.
27. Version asymétrique. Avec des dérivés de l'étain : (a) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977. (b) Oi, S.; Moro, M.; Fukuhura, H.; Kawanashi, T.; Inoue, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4351-4361. Avec les acides boroniques : (c) Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Chen, Q.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8128-8129. Avec les dérivés du titane : (d) Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125-6128.
28. Revues sur les additions conjuguées catalysées par le rhodium : (a) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879-887. (b) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844. (c) Hayashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13-21. (d) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465-474.
29. Revue : Darses, S.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.
30. Grignard, V. C. R. *Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322-1322.
31. Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.
32. Kozlowski, J. A. *Organocuprates in the conjugate addition reaction* in Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 4, 169-221.
33. (a) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630-1634. Pour les cuprates de "Gilman" d'ordre supérieur : (b) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Breneman, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3197-3204. (c) Taylor, R. K. *Organocopper reagents – A practical approach* Oxford University Press **2003**, chapitre 5.
34. Normant, J. F. *Synthesis* **1972**, 63-80.
35. (a) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392. (b) Stemmler, T.; Penner-Hahn, J. E.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 348-350. Revue : (c) Knochel, P.; Singer, R. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.
36. Revue : Krause, N.; Gerold, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 186-204.
37. Revue : Straus, D. S.; Glass, C. K. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185-210.
38. (a) Kluge, A. F.; Untch, K. G.; Fried, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9256-9258. (b) Miller, J. G.; Kurz, W.; Untch, K. G.; Stork, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6774-6775.
39. Revues : (a) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806. (b) Sibi, M. P.; Manyem S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061. (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196.
40. Oppolzer, W.; Löher, H. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2808-2811.
41. Mukaiyama, T.; Isawara, N. *Chem. Lett.* **1980**, 913-914.
42. Kogure, T.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 576-578.
43. Tanaka, K.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 101-102.
44. Langer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1710-1722.
45. Knochel, P.; Almena Perea, J. J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275-8319.
46. Knochel, P. *Organozinc Reagent: A Practical Approach*, (Eds. Jones, P.), Oxford University Press, **1999**.
47. Frankland, E. *Liebigs Ann.* **1849**, *71*, 171-213.
48. Petrier, C.; Barbosa, J. C. S.; Dupuy, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5761-5765.
49. (a) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ogajin, S.; Yokoyama, S. *Chem. Lett.* **1988**, 1571-1572. (b) Tong, P. E.; Li, P.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2301-2304.
50. Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. *Modern Organocopper Chemistry*, (Ed.: N. Krause), VCH, Weinheim, **2002**, 224-258.
51. Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.
52. Revue : Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.
53. Liang, L.; Su, L.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7217-7220.
54. Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276-1279.
55. (a) Wanatabe, T.; Knopfel, T. F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4557-4558. (b) Schuppan, J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 792-793.
56. (a) Evans, D. A.; Willis, M. C.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865-868. (b) Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1276-1279.
57. (a) Luchaco-Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192-8193. (b) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700-3701. (c) Rimkus, A.; Sewald, N. *Synthesis* **2004**, 135-146. (d) Wu, J.; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4584-4585.
58. Polet, D.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1529-1532.
59. Hird, A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14988-14989.

60. Exemple d'utilisation de ligands carbènes : Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 345-348.
61. Chataignier, I.; Gennari, C.; Piarulli, U.; Ceccarelli, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 916-918.
62. (a) Zhou, Q. L.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7725-7728. (b) Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831-1834.
63. Yamanoi, T.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988-2989.
64. Zhang, F. Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1179-1182.
65. Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13362-13363.
66. Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9009-9012.
67. (a) Reetz, M. T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1503-1509. (b) Reetz, M. T.; Gosberg, A.; Moulin, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1189-1191.
68. (a) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Fournioux, X.; Van den Heuvel, A.; Leveque, J. M.; March, S.; Rosset, S. *Synlett* **1999**, 1811-1813. (b) Alexakis, A.; Burton, J.; Vastru, J.; Benhaim, C.; Fournioux, X.; Van Den Heuvel, A.; Leveque, J. M.; Maze, F.; Rosset, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011-4027.
69. Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353.
70. Shi, M.; Wang, C. J.; Zhang, W. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5507-5516.
71. (a) Pamies, O.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2007-2014. (b) Guillen, F.; Winn, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083-2086.
72. (a) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; De Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Keller, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620-2623. (b) Choi, H.; Hua, Z.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2689-2691.
73. Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756.
74. (a) Schinnerl, M.; Seitz, M.; Kaiser, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259-4262. (b) Schinnerl, M.; Seitz, M.; Kaiser, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 471-471.
75. (a) Knoebel, A. K. H.; Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 1429-1431. (b) Naasz, R.; Arnold, L. A.; Pineschi, M.; Keller, E.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104-1105. (c) Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879-2888. (d) Arnold, L. A.; Naasz, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254. (e) Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3289-3291.
76. (a) Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843-3854. (b) Tomioka, K.; Nakagawa, Y. *Heterocycles* **2000**, *52*, 95-97.
77. Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212-3215.
78. Feringa, B. L.; Badorrey, R.; Peña, D.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5834-5838.
79. López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784-12785.
80. López, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752-2756.
81. (a) Takemoto, Y.; Kuraoka, S.; Hamaue, N.; Aoe, K.; Hiramatsu, H.; Iwata C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14177-14188. (b) Fraser, P. K.; Woodward S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 776-783.
82. D'Augustin, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1376-1378.
83. Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771.
84. Mori, S.; Nakamura, E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1534-1543.
85. Réaction tandem addition conjuguée/cyclopropanation : Alexakis, A.; March, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753-8757.
86. (a) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756. (b) Mizutani, H.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779-781.
87. (a) Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5141-5144. (b) Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1341-1344. (c) Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 999-1014.
88. Alexakis, A.; Trevitt, G. P.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4358-4359.
89. Urbaneja, L. M.; Alexakis, A.; Krause, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7887-7890.
90. Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295-8296.
91. Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.
92. Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
93. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
94. Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 84-92.
95. Yamamoto, Y.; Fujita, M.; Miyaura, N. *Synlett* **2002**, *5*, 767-768.

96. Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2001**, 722-723.
97. Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
98. Martina, S. L. X.; Minnard, A.; Hessen, B.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7159-7163.
99. Yoshida, K.; Hayashi, T. *Heterocycles* **2003**, *59*, 605-611.
100. Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004.
101. Amengual, R.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5905-5908.
102. (a) Otomani, Y.; Senda, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3357-3359. (b) Yuan, W. C.; Cun, L. F.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 509-512.
103. Evaluation des mono et diphosphines chirales : Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Chirality*, **2000**, *12*, 469-471.
104. Amengual, R.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Synlett*, **2002**, 1791-1794.
105. Reetz, M. T.; Moulin, D.; Gosberg, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4083-4085.
106. Shintani, R.; Duan, W. L.; Nagano, T.; Okada, A.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611-4614.
107. (a) Kuriyama, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921-923. (b) Kuriyama, M.; Nagai, K.; Yamada, K. I.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8932-8939.
108. (a) Boiteau, J. G.; Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681-684. (b) Boiteau, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9481-9484.
109. Iguchi, Y.; Itooka, R.; Miyaura, N. *Synlett* **2003**, 1040-1042.
110. Ma, Y.; Song, C.; Ma, C.; Sun, Z.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5871-5874.
111. Revue : Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3364-3366.
112. (a) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508-11509. (b) Shintani, R.; Ueyama, K.; Yamada, I.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3425-3427. (c) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584-13585. (d) Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2503-2508. (e) Otomaru, Y.; Kina, A.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1673-1679. (f) Shintani, R.; Okamoto, K.; Otomaru, Y.; Ueyama, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 54-55. (g) Shintani, R.; Tsurusaki, A.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3909-3912. (h) Kina, A.; Ueyama, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5889-5892.
113. (a) Defieber, C.; Paquin, J. F.; Serna, S.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3821-3824. (b) Paquin, J. F.; Defieber, C.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10850-10851.
114. Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757-4759.
115. Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957-6961.
116. Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482.
117. Takaya, Y.; Senda, T.; Kurushima, H.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047-4056.
118. Sakuma, S.; Sakai, M.; Itooka, R.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951-5955.
119. Chen, G.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2285-2288.
120. Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264-266.
121. Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852-6856.
122. Sakuma, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944-8946.
123. Rossi, R.; Turchetta, S.; Donarumma, M. Brevet WO 00/50422, **2000**.
124. Revue : Kelly, S. E. *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 1, Chapitre 3.1.
125. Hayashi, T.; Senda, T.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591-11592.
126. Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716-10717.
127. Yoshida, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2872-2873.
128. Revue sur les organotitananes: Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886.
129. (a) Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Yoshida, K.; Han, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102-12103. (b) Tokunaga, N.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5445-5449.
130. Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195-3198.
131. Rubiralta, M.; Giral, E.; Diez, A. *Piperidine: Structure, Preparation and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives*; Elsevier: Amsterdam, **1991**.
132. (a) Shintani, R.; Tokunaga, N.; Doi, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240-6241. (b) Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2071-2073.
133. Dzedzic, M.; Malecka, M.; Furman, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1725-1727.
134. Jagt, R. B. C.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2433-2435.
135. Oguma, K.; Miura, M.; Satoh, T.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10464-10465.

136. (a) Lautens, M.; Roy, A.; Fukuoka, K.; Fagnou, K.; Martin-Matute, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358-5359. (b) Lautens, M.; Mancuso, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2105-2108. (c) Lautens, M.; Mancuso, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3478-3487.
137. (a) Lautens, M.; Dockendorff, C.; Fagnou, K.; Malicki, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311-1314. (b) Murakami, M.; Igawa, H. *Chem. Commun.* **2002**, 390-391.
138. Revue sur les ouvertures d'époxydes α,β -insaturés bicycliques : Lautens, M.; Fagnou, K.; Hiebert, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48-58.
139. (a) Togni, A.; Venanzi, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 497-526. (b) Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1475-1477.
140. Hayashi, T.; Inoue, K.; Taniguchi, N.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918-9919.
141. (a) Lautens, M.; Yoshida, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 123-125. (b) Lautens, M.; Yoshida, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 762-766.
142. (a) Genin, E.; Michelet, V.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4157-4161. (b) Genin, E.; Michelet, V.; Genet, J. P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3820-3830.
143. Réactions d'arylation d'alcyne avec les dérivés du silicium ou de l'étain : Fujii, T.; Koike, T.; Mori, A.; Osakada, K. *Synlett*, **2002**, 295-297.
144. Avec d'autres métaux de transition : Aluminium (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204-11205. Cobalt (b) De Vries, A. H. M.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1377-1378. Cuivre et fer (c) Shirakawa, E.; Yamagami, T.; Kimura, T.; Yamaguchi, S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164-10165. Lanthane (d) Kim, Y. S.; Matsugana, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506-6507. Nickel (e) Tong, P. E.; Lei, P.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2301-2304. Ruthénium (f) Ikariya, T.; Wang, H.; Watanabe, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1377-1381.
145. Venkatraman, S.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 781-784.
146. (a) Oi, S.; Moro, M.; Ono, S.; Inoue, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 83-84. (b) Venkatraman, S.; Meng, Y.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4459-4462. (c) Huang, T.; Meng, Y.; Venkatraman, S.; Wang, D.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7451-7452. (d) Oi, S.; Moro, M.; Ito, H.; Honma, Y.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91-97.
147. (a) Langkopf, E.; Schinzer, D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375-1408. (b) Ojima, I.; Li, Z.; Zhu, J. *The Chemistry of Organosilicon Compounds*, (Eds. Rappoport, S., Apeloig, Y.), Wiley, New York, **1998**.
148. Mori, A.; Danda, Y.; Fujii, T.; Hirabayashi, K.; Osakada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774-10775.
149. Huang, T. S.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2001**, 2348-2349.
150. (a) Oi, S.; Honma, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 667-669. (b) Oi, S.; Taira, A.; Honma, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97-99. (c) Otomaru, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2647-2651.
151. (a) Ojima, I.; Kumagai, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *66*, C14-C16. Revue : (b) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, 853-887.
152. Kakuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1293-1299.
153. Slough, G. A.; Hayashi, R.; Ashbaugh, J. R.; Shamblyn, S. L.; Aukamp, A. *Organometallics* **1994**, *13*, 890-898.
154. Revue sur les réactions asymétriques multicomposants : Yus, M.; Ramón, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.
155. Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10984-10985.
156. Yoshida, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901-1905.
157. Cauble, D. F.; Gipson, J. D.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1110-1111.
158. Bocknack, B. M.; Wang, L. C.; Krische, M. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5421-5424.
159. Nicolaou, K. C.; Tang, W.; Dagneau, P.; Faraoni, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874-3879.
160. Additions-1,6 diastéréosélectives : (a) Marshall, J. A.; Roebke, H. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3109-3113. Revue : (b) Krause, N.; Thorand, S. *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, *296*, 1-11. (c) Fukuhara, K.; Urabe, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 603-606.
161. Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Inoue, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305-307.
162. Hayashi, T.; Yamamoto, S.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4224-4227.
163. (a) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2768-2770. (b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 4317-4324.
164. Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2003**, *34*, 752-753.
165. Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1822-1823.
166. Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 720-721.
167. Lu, X.; Lin, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9651-9653.
168. Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Miyaura, N. *Organometallics* **2005**, *24*, 5025-5032.

169. Gini, F.; Hessen, B.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5309-5312.
170. Darses, S.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393-4396.
171. Fowler, D. L.; Kraus, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1143-1144.
172. Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298-5301.
173. (a) Stafford, S. L. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 807-808. (b) Chambers, R. D.; Chivers, T.; Pyke, D. A. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5144-5145. (c) Chivers, T. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 3856-3859. (d) Bir, G.; Schacht, W.; Kaufmann, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 267-271.
174. Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.
175. Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883.
176. (a) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470. (b) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870. (c) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.
177. Résultats non publiés.
178. (a) Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouki, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423. (b) Bardin, V. V.; Adonin, N. Y.; Frohn, H. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 5311-5317.
179. (a) Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett* **1997**, 606-608. (b) Synthèse d'acides alcénylboroniques de stéréochimie Z par hydroboration catalysée par le rhodium : Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991.
180. Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5045-5048.
181. Molander, G. A.; Ito, T. I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393-396.
182. Kim, B. J.; Matteson, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3056-3058.
183. Revue : Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293.
184. (a) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446. (b) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799.
185. (a) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289-4292. (b) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998.
186. (a) Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1303-1305. (b) Tremblay-Morin, J. P.; Raeppe, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3471-3474.
187. Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4519-4521.
188. (a) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1417-1419. (b) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31*, 935-938.
189. Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381-1384.
190. Puentener, K.; Scalone, M. Hoffmann La Roche AG, Brevet européen EP1057831A2, **2000**.
191. Revue : Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49-56.
192. Accélération par un chauffage micro-ondes : Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6329-6331.
193. Molander, G. A.; Dehmelt, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313-10318.
194. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683-1686.
195. Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Chem. Commun.* **2005**, 4714-4716.
196. Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15356-15357.
197. Pucheault, M. doctorat Université Pierre et Marie Curie 2001-2004, soutenue le 20 Décembre 2004.
198. (a) Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6155-6157. (b) Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557.
199. Pucheault, M.; Michaut, V.; Darses, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4729-4732.
200. 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*, 8045-8052.
201. Koehler, K. A.; Lienhard, G. E. *Biochemistry* **1971**, *10*, 2477-2483.
202. Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 941-944.
203. (a) Schmidt, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schonholzer, P.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897-929. (b) Schmidt, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schonholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-389. (c) Schmidt, R.; Broger, E. A.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricher, J.; Lalonde, M.; Muller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131-138.
204. Nous remercions la société Hoffman La Roche pour le don de dérivés du MeOBiphep.
205. Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts; Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, **2000**, 16-17.
206. Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4247-4250.

207. Additions conjuguées d'acides boroniques catalysées par le rhodium sur des pyrrolidines trisubstituées : Belyk, K. M.; Beguin, C. D.; Palucki, M.; Grinberg, N.; DaSilva, J.; Askin, D.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3265-3268.
208. $[Rh(=)Cl]_2$, $[Rh(CO)_2acac]$, $[NiCl_2dppe]$, $[NiCl_2(PPh_3)_2]$, $[Ni(acac)_2]$, $[NiCp_2]$, $[Co(acac)_2]$, $[Co(acac)_3]$, $[Ir(cod)Cl]_2$.
209. (a) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. *Appl. Catal. A* **2001**, *221*, 119-143. (b) Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 101-151.
210. (a) *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries*, (Ed. Jung, G.), VCH: Tokyo, **1996**. (b) *Advances in Amino Acids Mimetics and Peptidomimetics*, (Ed. Abell, A.), Jai Press: London, **1997**. (c) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Synthesis* **1999**, 704-717.
211. Revues sur la synthèse des acides α -aminés : (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, **1989**. (b) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650. (c) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708-2748. (d) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517-3599. (e) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013-3028. (f) Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5823-5846.
212. Carlström, A. S.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1289-1293.
213. (a) Kagan, H. B. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1989**, Vol. 5, Chap 1. (b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Mayari, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH Ed., New York, **2000**, 1-110.
214. (a) Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4387-4390. (b) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2325-2328. (c) Lander, P. A.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8126-8132. (d) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6231-6242.
215. (a) Goodall, K.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6739-6758. (b) Goodall, K.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 491-494. (c) Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2815-2818. (d) San Martin, R.; Tavassoli, B.; Walsh, K. E.; Walter, D. S.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4051-4054. (e) Sibi, M. P.; Asano, Y.; Sausker, J. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1293-1296. (f) Jones, R. C. F.; Berthelot, D. J. C.; Iley, J. N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6539-6555. (g) He, L.; Srikanth, Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8140-8147. Revue : (h) Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377-10441.
216. Huang, T. S.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2037-2039.
217. Huang, T. S.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2001**, 2348-2349.
218. Christopher, C. J.; Wadsworth, K. J.; Frost, C. G. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 206-211.
219. Dondoni, A.; Perrone, D. *Org. Synth.* **1999**, *77*, 64-73.
220. (a) McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31-33. (b) Fruton, J. J. *Biol. Chem.* **1942**, *146*, 463-470. (c) Maruyama, K.; Hashimoto, M.; Tamiaki, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6143-6150. (d) Nakagawa, M.; Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Tavet, F.; Aikaw, M.; Hino, T. *Heterocycles* **1993**, *35*, 1157-1170.
221. Carlström, A. S.; Fredj, T. *Synthesis* **1989**, 414-418.
222. Artola, P. A. *Stage de licence ENS Ulm*, **2003**.
223. Mathias, L. J. *Synthesis* **1979**, 561-576.
224. Martinez, R. *DEA Chimie Organique Paris VI*, **2003**.
225. Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595-7596.
226. Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 69-73 et résultats non publiés.
227. Bergens, S. H.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 958-967.
228. (a) Duhamel, L.; Plaquevent, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415-7416. Revues sur la protonation d'énolates : (b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Launay, J. C.; Plaquevent, J. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, 421-430. (c) Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2566-2587. (d) Yanagisawa, A.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 411-420. (e) Eames, J.; Weerasooriya, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1-24. (f) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3653-3691.
229. Exemples de piégeage d'oxa- π -allylrhodium sous forme d'énolates de B, Si : Chapitre 1, IIID.
230. Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138.
231. pK_a (H_2O , 25°C) = 10,0 : Takayanagi, T.; Motomizu, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2083-2090.
232. Mesurés dans l'eau à 25°C. Ces pKas peuvent également être obtenus par calcul (CBS-QB3) : Liptak, M. D.; Gross, K. C.; Seybold, P. G.; Feldgus, S.; Shields, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6421-6427.
233. Hoigne, J.; Bader, H. *Water Res.* **1994**, *28*, 45-56.
234. Mountiers, G.; Guevel, E.; Villien, L.; Terrier, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 7-14.
235. Castro, E. A.; Arellano, D.; Pavez, P.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6192-6196.
236. Mock, W. L.; Morsch, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2957-2964.
237. Stefanidis, D.; Cho, S.; Dhe-Paganon, S.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1650-1656.

238. Lente, G.; Espenson, J. H. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 847-852.
239. Bordwell, F. G.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1736-1743.
240. Broderius, S. J.; Kahl, M. D.; Hoglund, M. D. *Environ. Toxicol. Chem.* **1995**, *14*, 1591-1606.
241. Biggs, E. *Trans. Faraday Soc.* **1956**, *52*, 35-37.
242. Agren, A. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 49-55.
243. Vandenbelt, *Anal. Chem.* **1954**, *26*, 726-728.
244. Kondo, T.; Mitsudo, T. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.
245. pKa = 10,3, voir référence 235.
246. pKa = 9,9, Pappayee, N.; Mishra, A. K. *Theor. Anal. Chem.* **2000**, *39*, 964-973.
247. pKa = 9,7, voir référence 234.
248. pKa = 9,3, Patel, V. M.; Joshi, J. D. *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 100-101.
249. pKa = 10.6, Musso, H.; Matthies, H. G. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 356-368.
250. Revue sur l'utilisation du Binol : Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.
251. Des résultats préliminaires de calcul par modélisation moléculaire (DFT/B3LYP) ont montré que l'ordre de pKa des phénols était modifié en supprimant les phénomènes de solvation. Il apparaît alors que le phénol le plus basique est le guaiacol.
252. Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Dellis, P. *Synkem* FR2830254, **2001**.
253. (a) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320-325. (b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5799-5804. (c) Duprat de Paule, S.; Champion, N. Vidal, V.; Genet, J. P.; Dellis, P. (SYNKEM), WO 03029259, **2003**.
254. Mafuné, F.; Hashimoto, Y.; Hashimoto, M.; Kondow, T. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 13814-13818.
255. Darses, S. résultats non publiés.
256. Silva, N. O.; Abreu, A. S.; Ferreira, P. M. T.; Monteiro, L. S.; Queiroz, M. J. R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2524-2528.
257. (a) Nitz, T. J.; Holt, E. M.; Rubin, B.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2667-2671. (b) Miossec, B.; Danion-Bougot, R.; Danion, D. *Synthesis* **1994**, 1171-1174. (c) Collier, P. N.; Campbell, A. D.; Patel, I.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1802-1815.
258. Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 636-642.
259. Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3043-3049.
260. Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 719-723 et résultats non publiés.
261. Depuis ce travail, la synthèse d'acides β -aminés a été décrite dans des conditions proches par emploi d'un phtalimide comme agent de protonation : Sibi, M. P.; Tatamidani, H.; Patil, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2571-2573.
262. (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815. (b) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. Brevet allemand 2155113, **1972**. Revues : (c) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062. (d) Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, *51*, 201-350. (e) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 4653-4670. (f) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891. Revue sur les réactions de Baylis-Hillman asymétriques : (g) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049-3051.
263. Brown, J. M.; Cutting, I. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 578-579.
264. Farrington, E.; Franchini, M. C.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **1998**, 277-278.
265. Mateus, C. R.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2533-2536.
266. Bouzide, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1347-1350.
267. Basavaiah, D.; Muthukumar, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4943-4948.
268. Calo, V.; Nacci, A.; Lopez, L.; Napola, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4701-4703.
269. (a) Amri, H.; Rambaud, M.; Villieras, J. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *384*, 1-11. (b) Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S.; Bhavani, A. K. D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1091-1092.
270. (a) Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5439-5442. (b) Roy, O.; Riahi, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8133-8140.
271. (a) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3803-3805. (b) Avec des organosilanes : Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9207-9210.
272. Ce phénomène d'isomérisation avait déjà été observé en présence de catalyseur du ruthénium : Basavaiah, D.; Muthukumar, K. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 713-714.
273. (a) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413-5418. (b) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.
274. Gatri, R.; El Gaied, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7835-7836.

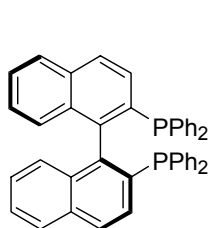
275. Une faible conversion (34%, E/Z = 86/14) a été obtenue avec le phényltrifluoroborate de potassium en présence de 3% mol [Rh(cod)₂]PF₆ et de dppp, à 110°C dans un mélange de toluène et d'eau.
276. Pour un exemple de complexe π -allylrhodium : Evans, P. A.; Leahy, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8974-8975.
277. Exemples de processus catalytiques impliquant une β -hydroxyélimination sur un métal de transition : (a) Sorek, Y.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1986**, *82*, 3431-3438. (b) Sorek, Y.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1989**, *85*, 1169-1179. (c) Dumlao, C. M.; Francis, J. W.; Henry, P. M. *Organometallics* **1991**, *10*, 1400-1405. (d) Saito, S.; Hara, T.; Takahashi, N.; Hirai, M.; Moriwake, T. *Synlett* **1992**, 237-238. (e) Ma, S.; Lu, X. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 305-309. (f) Matsushima, Y.; Kikuchi, H.; Uno, M.; Takahashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2475-2482. (g) Kondo, T.; Kaneko, Y.; Tsunawaki, F.; Okada, T.; Shiotsuki, M.; Morisaki, Y.; Mitsudo, T. *Organometallics* **2002**, *21*, 4564-4567.
278. Hosokawa, T.; Sugafuji, T.; Yamanaka, T.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 253-255.
279. Sur un adduit de Baylis-Hillman α -substitué par rapport à la fonction hydroxyle, aucune réaction de di-addition n'a été observée.
280. Revues sur les réactions de résolutions cinétiques enzymatiques : (a) Pamiès, O.; Bäckvall, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3262. (b) Garcia-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-384.
281. Trost, B. M.; Hon-Chung, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534-3535.
282. Cho, C. W.; Kong, J. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1337-1339.
283. Pour la synthèse des aza-Baylis-Hillman : (a) Génisson, Y.; Massadier, C.; Gautier-Luneau, I.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2869-2872. (b) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6498-6501.
284. (a) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1108-1109. (b) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Adv. Synth. Catal.* sous presse et résultats non publiés.
285. Nadin, A.; Owens, A. P.; Castro, J. L.; Harrison, T.; Shearman, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 37-41.
286. (a) Levai, A.; Patonay, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 747-753. (b) Dimmock, J. R.; Kandepu, N. M.; Nazarali, A. J.; Kowalchuck, Motaganahalli, N.; Quail, J. W.; Mykytiuk, P. A.; Audette, G. F.; Prasad, L.; Perjesi, P.; Allen, T. M.; Santos, C. L.; Szydlowski, J.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1358-1366. (c) Lee, H. J.; Kim, T. K.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 1063-1064. (d) Basavaiah, D.; Mallikarjuna Reddy, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3025-3027.
287. (a) Carl, N. *Nature* **2004**, *431*, 899-902. (b) Leeb, M. *Nature* **2004**, *431*, 892-893.
288. Synthèse : (a) Evans, D. A.; Wood, M. R.; Trotter, B. W.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2700-2704. (b) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Wissinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152. (c) Boger, D. L.; Mihazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Castle, S. L.; Loiseleur, O.; Jin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004-10011.
289. Revues : (a) Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1172-1193. (b) Hubbard, B. K.; Walsh, C. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 730-765.
290. Levy, S. B. *Adv. Drug Del. Rev.* **2005**, *57*, 1446-1450.
291. (a) Ezaki, M.; Hashimoto, S.; Komori, T.; Umehara, K.; Kohsaka, M. Brevet Européen 0144238A2, 12 juin 1985. (b) Ezaki, M.; Iwami, M.; Yamashita, M.; Hashimoto, S.; Komori, T.; Umehara, K.; Mine, Y.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1453-1461. (c) Uchida, I.; Shigemastu, N.; Ezaki, M.; Hashimoto, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1462-1468. (d) Kannan, R.; Williams, D. H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5435-5437. (e) Brown, F. K.; Hempel, J. C.; Dixon, J. S.; Amato, S.; Mueller, L.; Jeffs, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7328-7333.
292. (a) Schmidt, U.; Leitenberger, V.; Meyer, R.; Griesser, H.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 951-953 (b) Schmidt, U.; Leitenberger, V.; Griesser, H.; Schmidt, J.; Meyer, R. *Synthesis* **1992**, 1248-1254.
293. (a) Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Lieberknecht, A.; Griesser, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 275-277. (b) Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Griesser, H.; Lieberknecht, A. *Synthesis* **1992**, 1025-1030.
294. Une seconde synthèse totale de la Biphénomycine B a été brevetée par Bayer : Lampe, T.; Adelt, I.; Beyer, D.; Brunner, N.; Endermann, R.; Ehler, K.; Kroll, H. P.; Von Nussbaum, F.; Raddatz, S.; Rudolph, J.; Schiffer, G.; Schumacher, A. Brevet WO 012816, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 164239.
295. (a) Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Stäbler, F.; Lieberknecht, A. *Synthesis* **1991**, 409-413. (b) Rudolph, J.; Hannig, F.; Theis, H.; Wischnat, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3153-3155. (c) Paintner, F. F.; Allmendinger, L.; Bauschke, G.; Klemann, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1423-1426.
296. Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1984**, 53-60.
297. (a) Genet, J. P.; Mallart, S.; Jugé, S. Brevet Français n°8911159, **1989** (b) Noyori, R.; Ikeda, T.; Onkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketoni, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

298. Revues : (a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56. (b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851. (c) Faber, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004-5010. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327. (e) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32.
299. Carlström, A. S.; Fredj, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 1216-1217.
300. Carbonnelle, A. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477-3480.
301. Une approche synthétique similaire de la Biphénomycine B a été récemment décrite : Lépine, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2981-2984.
302. Schöllkopf, U.; Beulshausen, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 223-225.
303. Zoller, U.; Ben-Ishai, D. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 863-866.
304. Kazmierski, I. *DEA de Chimie Organique, Paris VI*, **2001**.
305. (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauf, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2570. (b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Wienkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5953.
306. Rao, R. A. V.; Chakraborty, T. K.; Reddy, K. L.; Rao, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5043-5046.
307. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennami, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
308. Evans, D. A.; Ellmann, J. A.; DeVries, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8912-8914.
309. Krysan, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3303-3306.
310. Schmidt, U.; Griesser, H.; Lieberknecht, A.; Schmidt, J.; Gräther, T. *Synthesis* **1993**, 765-766.
311. Brooks, D. W.; Lu, L. D. L.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *1*, 72-74.
312. Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, 566-569.
313. Genet, J. P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff, L.; Caño De Andrade, M. C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675-690.
314. Pines, S. H.; Karady, S.; Slettinger, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1758-1760.
315. D'autres catalyseurs formés *in situ* avaient été testés : DEA Navarre, L.
316. Yoburn, J. C.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2817-2820.
317. Ce type de réactivité avait déjà été observé lors d'une réaction de S_NAr d'un β -cétoester : Poupardin, O.; Ferreira, F.; Genet, J. P.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1523-1526.
318. Girard, A.; Creck, C.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4259-4260.
319. Doi, T.; Kokubo, M.; Yamamoto, K.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 428-429.
320. Verbruggen, C.; De Craecker, S.; Rajan, P.; Jiao, X. Y.; Borloo, M.; Smith, K.; Fairlamb, A. H.; Haemers, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 253-258.
321. (a) Berrée, F.; Michelot, G.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8275-8276. (b) Czombos, J.; Aelterman, W.; Tkachev, A.; Martins, J. C.; Tourwé, D.; Péter, A.; Tóth, G.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5469-5475.
322. Stachulski, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3789-3790.
323. (a) Katsura, Y.; Inoue, Y.; Nishino, S.; Tomoi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1424-1438. (b) Caballero, E.; Guilhot, F.; Lopez, J. L.; Medarde, M.; Sahagun, H.; Tome, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6951-6954.
324. Landini, D.; Penso, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 420-423.
325. Malamas, M. S.; Sredy, J.; Gunawan, I.; Mihan, B.; Sawicki, D. R.; Seestaller, L.; Sullivan, D.; Flam, B. R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 995-1010.
326. Corbel, B.; L'Hostis-Kervella, I.; Haelters, J. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 609-618.
327. Chakravarty, P. K.; Combs, P.; Roth, A.; Greenlee, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6, 611-612.
328. Simon, M. O. *Stage de licence de l'ENS Cachan*, **2004**; Martin, A. *Stage 2A ENSCP*, **2004**; Bentaouza, S. *Stage de maîtrise Paris XII*, **2005**.
329. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd, Pergamon Press Ed., **1998**.
330. Hirose, K.; Naka, H.; Yano, M.; Ohashi, S.; Naemura, K.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1199-1210.
331. Piccolo, O.; Azzena, U.; Melloni, G.; Delogu, G.; Valoti, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 183-187.
332. Tsuchiya, Y.; Kanazawa, Y.; Shiomi, T.; Kobayashi, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2004**, *14*, 2493-2496.
333. Lipschutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.
334. (a) Zimmerman, H. E. *J. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6554-6558. (b) Ohe, T.; Wakita, T.; Motofusa, S. I.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2000**, *73*, 2149-2155.
335. Ottenheijm, H. C. J.; Liskamp, R. M.; Van Nispen, S. P. J. M.; Boots, H. A.; Tijhuis, M. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3273-3283.
336. Adams, L. A.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; De Vicente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433-9440.

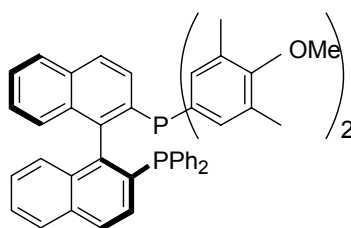
337. Srinivasan, A.; Stephenson, R. W.; Olsen, R. K. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2253-2256.
338. Glaser, R.; Vainas, B. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *121*, 249-260.
339. Agular, N.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synthesis* **1998**, 313-316.
340. Jass, P. A.; Rosso, V. W.; Racha, S.; Soundararajan, N.; Venit, J. J.; Rusowicz, A.; Swaminathan, S.; Livshitz, J.; Delaney, E. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9019-9029.
341. Jackson, R. F. W.; Moore, R. J.; Dexter, C. S.; Elliott, J.; Mowbray, C. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7875-7884.
342. Ambazhagan, M.; Reddy, T. T.; Rajappa, S. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1997**, *11*, 1623-1628.
343. Greenlee, W. J.; Thorsett, E. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5351-5353.
344. Glaser, R.; Geres, S.; Blumenfeld, J.; Twaik, M. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2405-2408.
345. Konda, Y.; Takahashi, Y.; Arima, S.; Sato, N.; Takeda, K.; Dobashi, K.; Baba, M.; Harigaya, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4311-4322.
346. Gulavita, N. K.; Gunasekera, S. P.; Pomponi, S. A.; Robinson, E. V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1767-1772.
347. Nestor, J. J.; Ho, T. L.; Simpson, R. A.; Horner, B. L.; Jones, G. H. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 795-801.
348. Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534-3543.
349. (a) Döbler, C.; Kreuzfeld, H. J.; Krause, H. W.; Michalik, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1833-1842. (b) Rajanbabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012-6028.
350. Turner, N. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 624-627.
351. Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Righi, P. *Synthesis* **2002**, *5*, 681-685.
352. Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Hyma, R. S.; Pandiaraju, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2141-2144.

Publications

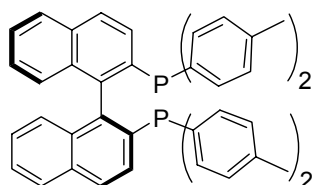
Ligands



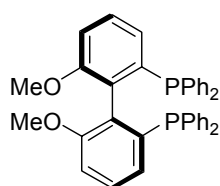
(S)-Binap



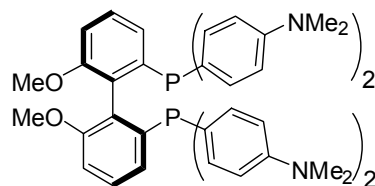
(S)-μ-Binap



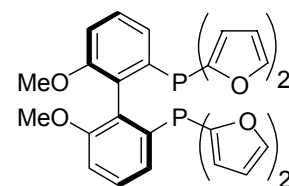
(S)-TolBinap



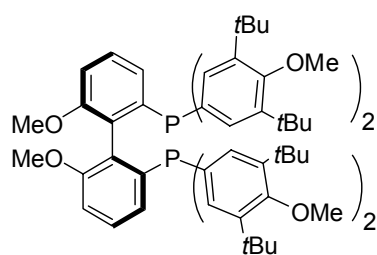
(S)-MeOBiphep



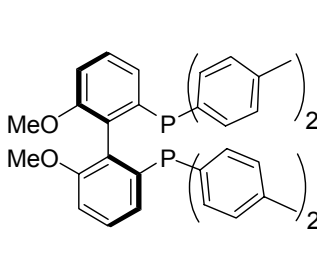
(S)-pDMA-MeOBiphep



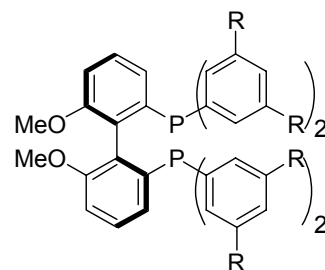
(S)-furyl-MeOBiphep



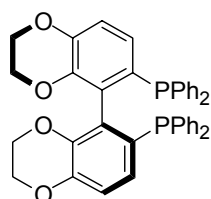
(S)-3,5-tBu-4MeO-MeOBiphep



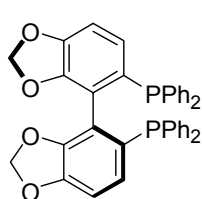
(S)-pTol-MeOBiphep



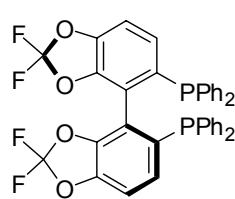
R = Me, (S)-3,5-Xyl-MeOBiphep
R = iPr, (S)-3,5-iPr-MeOBiphep



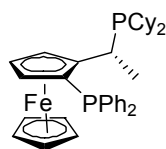
(S)-Synphos



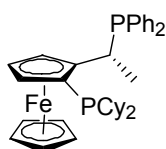
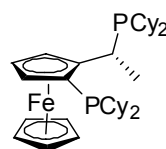
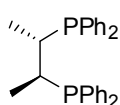
(S)-Segphos



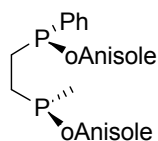
(S)-Difluorophos



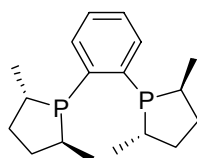
(R,S)-Josiphos

(S,R)-Cy₂PF-PPh₂(R,S)-Cy₂PF-PCy₂

(S,S)-Chiraphos



(S,S)-Dipamp



(S,S)-Me-Duphos