

N° d'ordre : 3471

THESE

Présentée devant

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE
UFR CHIMIE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE
Mention « chimie organique et macromoléculaire »

Par

Catherine BLANC

Laboratoire de Catalyse de Lille
UMR CNRS 8010

Equipe de synthèses organiques et polymérisation

**AMINOPHOSPHINE-OXAZOLINES :
NOUVEAUX AUXILIAIRES CHIRAUX POUR LA CATALYSE
ASYMETRIQUE.
SYNTHESE ET APPLICATIONS**

Soutenue le 28 juin 2004 devant la commission d'examen

Président du jury :

M. MORTREUX A., Professeur, USTL.

Rapporteurs :

M. ALEXAKIS A., Professeur, Université de Genève.

M. FIAUD J. C., Professeur, Université de Paris XI.

Examineurs :

Mme AGBOSSOU-NIEDERCORN F., Directeur de Recherche CNRS, LCL, USTL.

Mme MARINETTI A., Directeur de recherche CNRS,ENSCP.

M. PAUL J. F., Professeur, USTL.

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein de l'équipe Synthèse asymétriques et polymérisation du Laboratoire de Catalyse de Lille. Je remercie tout d'abord le professeur André MORTREUX de m'avoir accueilli pendant ces trois années dans son groupe et pour l'aide qu'il m'a toujours apportée en tant que directeur de ce laboratoire. Il me fait l'honneur de présider le jury.

Monsieur Jean-Claude FIAUD, professeur à l'université de Paris XI et Monsieur Alexandre ALEXAKIS, professeur à l'université de Genève ont accepté de juger ce travail et d'en être rapporteur. Je suis très honorée de leur présence dans le jury et leur exprime mes plus vifs remerciements.

Je remercie également Madame Angela MARINETTI, directeur de recherche au CNRS à l'ENSCP, pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Madame Francine AGBOSSOU-NIEDERCORN, directeur de recherche CNRS au laboratoire de Catalyse de Lille, qui a dirigée cette thèse avec beaucoup de compétence et d'efficacité. Sa disponibilité et l'intérêt qu'elle a toujours porté à ce travail m'ont permis de mener à bien cette thèse. Ces conseils tout au long de ces trois années m'ont été très précieux.

Je remercie également Monsieur Jean-François PAUL, professeur à l'université de Lille 1 pour m'avoir initié et encadrer pour la réalisation des calculs de modélisation moléculaire. Sans sa disponibilité et sa bonne humeur, les calculs n'auraient sûrement pas aboutit.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Guy NOWOGROCKI, professeur au laboratoire de cristallographie et physico-chimie du solide, pour la résolution des structures cristallographiques et à Madame Catherine MELIET mise à contribution pour les spectres RMN.

Finalement, je remercie tous les membres du laboratoire qui m'ont apporté une aide effective dans ce travail, qu'ils soient permanents ou étudiants, en particulier mes collègues de bureau, Estelle, Olivier, Jérôme K., Mathieu, ou plus ancien Virginie, Jérôme G., Olivier D. et tous les autres Régis, Thomas, Isabelle, Sylvain, Eddy, David(s), Sophie, Lydie, Jérôme C.

Je remercie le Ministère de l'Enseignement supérieur, pour le financement de cette thèse.

SOMMAIRE

Abréviations	4
Introduction	6

Chapitre 1 : Ligands chiraux de type <i>P,N</i> : Etude bibliographique.

1	La place privilégiée des ligands phosphorés :	8
1.1	Les ligands diphosphorés :	8
1.2	Les ligands X-P :	10
2	Les ligands mixtes phosphine/hétéroatome :	12
2.1	Les ligands P∩N(sp ³):	12
2.2	Ligands P∩N(sp ²) :	16
3	Les phosphine-oxazolines :	22
3.1	Synthèse des phosphine-oxazolines :	22
3.2	Variation du substituant sur l'atome de phosphore :	24
3.3	Variation du squelette carboné :	28
3.4	Variation du substituant sur le cycle oxazoline :	32
4	Conclusion :	34

Chapitre 2 : Utilisation des ligands <i>P,N</i> en catalyse asymétrique : Etude bibliographique
--

1	Alkylation asymétrique allylique :	35
1.1	Les groupes partants :	35
1.2	Les bases :	35
1.3	Les nucléophiles :	36
1.4	Le centre métallique :	38
1.5	Mécanisme de la substitution allylique	39
2	Les autres réactions de formation de liaisons C-C :	52
2.1	Addition conjuguée sur les énonés :	52
2.2	Addition d'acides boroniques sur les énonés :	59
3	Couplage croisé de Suzuki asymétrique :	60
4	Réactions de réductions :	63
4.1	Les différentes méthodes de réductions asymétriques :	63
4.2	Hydrogénation asymétrique d'imines :	65
5	Conclusion :	69

Chapitre 3 : Synthèse des ligands et chimie de coordination.

1	Présentation du sujet de thèse :	71
2	Stratégie de synthèse :	74

3	Synthèse des ligands : Résultats préliminaires :	75
3.1	Synthèse selon la voie A :	75
3.2	Synthèse selon la voie B :	76
4	Synthèse des ligands :	79
4.1	Introduction :	79
4.2	Synthèse des ligands via les thiophosphine :	80
4.3	Synthèse des ligands via les oxydes de phosphine :	89
4.4	Conclusion sur la synthèse des ligands :	91
5	Chimie de coordination des ligands aminophosphine-oxazoline :	92
5.1	Synthèse des complexes palladium-allyl :	92
5.2	Etude des structures cristallographiques :	94
5.3	Comparaison aux géométries optimisées en calcul <i>ab-initio</i> :	99

<p>Chapitre 4 : Alkylation allylique asymétrique et étude mécanistique.</p>

1	Résultats d'alkylation allylique asymétrique :	107
1.1	Protocole expérimental standard :	107
1.2	Résultats obtenus sur l'acétate de 1,3-diphénylpro-2-ényle S₃ :	108
1.3	Autres substrats :	113
1.4	Réaction d'amination du substrat S₃ :	115
1.5	Conclusions :	116
2	Mécanisme de l'alkylation allylique :	117
2.1	Loi des cadrans et interactions stériques :	118
2.2	Etude des isomères en solution :	123
2.3	Profil énergétique de la réaction :	133
3	Conclusion :	139

<p>Chapitre 5 : Autres réactions catalytiques.</p>
--

1	Addition conjuguée sur les énonés :	141
1.1	Addition conjuguée catalysée par les complexes de cuivre (I) :	141
1.2	Addition conjuguée catalysée par les complexes de rhodium :	148
1.3	Conclusion :	150
2	Couplage croisé de Suzuki :	151
3	Hydrogénation énantiosélective d'imines :	152
3.1	Synthèse des complexes d'iridium :	152
3.2	Hydrogénation de l'imine S₁₈ :	154
3.3	Hydrogénation de l'imine S₁₇ :	158
3.4	Conclusion :	159
	Conclusion générale	160
	Partie expérimentale	162
	Annexe	205

Abréviations

Å : Angström

AMPP : AMinophosphine-phosphinite

BARF : tétrakis[3,4-bis(fluorométhylphényl)]borate

BSA : *N,O*-bistriméthylsilylacétamide

BOC : *tert*iobutyloxycarbonyl

*c*Bz : benzyloxycarbone

°C : degré Celsius

CCM : Chromatographie sur couche mince

COD : 1,5-cyclooctadiène

Coll. : collaborateur

Cy : cyclopentyle

d : doublet

dabco : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DAST : Diéthylaminotrifluorure de soufre

dba : dibenzylidèneacétone

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

DCM : dichlorométhane

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : diméthylformamide

BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium

DPEN : 1,2-diphényl-1,2-éthanediamine

Ebpe : *N,N'*-éthylènebis(1-phényléthylamine)

ee : excès énantiomérique

éq. : équivalent

Fmoc : fluorénylméthylloxycarbone

h : heure

H : Hartree

HPLC : (High Performance Liquid Chromatography) chromatographie liquide haute performance

Hz : Hertz

*i*Pr : *is*opropyle

m : multiplet

Me : Méthyle

NBD : norbornadiène

NOESY : (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) effet Overhauser nucléaire
bidimensionnel

OTf : Triflate

Ph : Phényle

ppm : partie par millions

q : quadruplet

Rf : rapport frontal

Rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

s : singulet

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine

TMS : triméthylsilyl

t.o.f : turn over frequency

*p*TsOH : acide paratoluènesulfonique

1 La place privilégiée des ligands phosphorés :

1.1 Les ligands diphosphorés :

Les ligands phosphorés sont utilisés de manière intensive, d'une part, pour des raisons d'efficacité et, d'autre part, pour des raisons historiques.

En 1966, Wilkinson et Osborn¹ découvrent le complexe $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ qui s'avère très efficace pour les réactions d'hydrogénation d'oléfines dans des conditions relativement douces. Puis, la triphénylphosphine de ce complexe a été remplacée par d'autres phosphines destinées à être appliquées à la catalyse asymétrique. Les premières monophosphines chirales, qui portent la chiralité sur le phosphore, développées par Knowles² et Horner³ en 1968, ont permis d'hydrogéner des alcènes fonctionnalisés avec de faibles énantiosélectivités (15 % d'excès énantiomérique pour l'hydrogénation de l'acide hydratropique).

Mais les ligands phosphorés prennent tout leur essor avec la DIPAMP et la DIOP (Figure 1 - 1) de symétrie C_2 qui permettent d'hydrogéner les alcènes fonctionnalisés de type S_1 (Figure 1 - 2) avec de très bonnes inductions asymétriques. Le ligand DIPAMP synthétisé par Knowles⁴ présente encore une chiralité sur le phosphore. Il est utilisé pour la production industrielle de la (*S*)-DOPA[®] (une tonne par an produite avec un excès énantiomérique de 95 % et un t.o.f. de 1000 h⁻¹), antiparkinsonien commercialisé par la firme Monsanto. Pour la DIOP, proposée par Kagan en 1971⁵, la chiralité est portée, cette fois-ci, par le squelette carboné issu de l'acide tartrique. La DIOP met en avant plusieurs concepts importants :

- La bidentité qui permet de limiter la liberté conformationnelle des espèces actives dans le cycle catalytique et ainsi de réduire le nombre de stéréoisomères en solution. Les complexes avec un rapport Métal/Ligand de 1 :1 qui ne présentent plus la possibilité de mélange d'isomères *cis/trans* sont ainsi favorisés.
- La chiralité n'est plus portée par l'atome complexant, mais par le squelette carboné, ce qui simplifie les synthèses.
- La symétrie C_2 permet également de limiter le nombre de stéréoisomères dans le cycle catalytique.

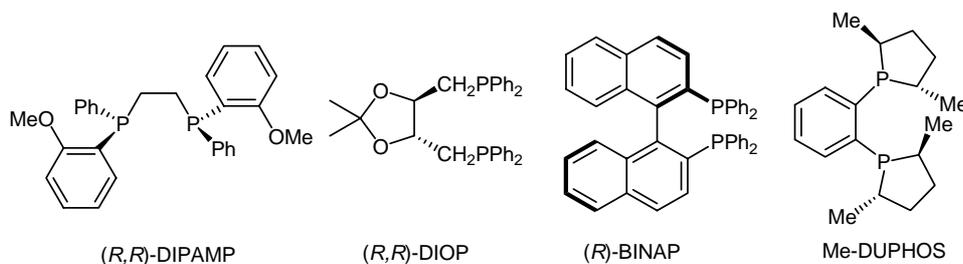
¹ Osborn, J. A. ; Jardine, F. H. ; Young, J. F. ; Wilkinson, J. J. *Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.

² Knowles, W. S. ; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.

³ Horner, L. ; Siegel, H. ; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.

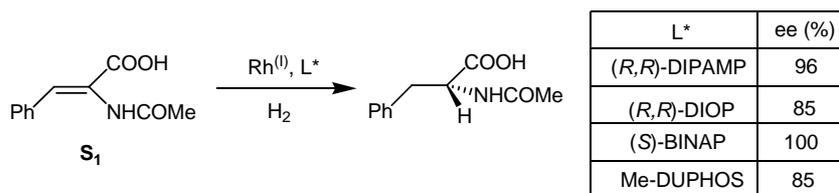
⁴ Knowles, W. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106.

⁵ (a) Dang, T. ; Kagan H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. (b) Kagan H. ; Dang, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.


Figure 1 - 1: Diphosphines chirales.

La chiralité axiale est introduite avec la BINAP⁶ qui présente aussi une symétrie C_2 . Cette diphosphine est caractérisée par sa nature totalement aromatique. Le ligand DUPHOS a été synthétisé plus récemment et se révèle performant pour l'hydrogénation (85 % d'excès énantiomérique sur des substrats de type S_1)⁷.

Ces diphosphines chirales ont été appliquées dans de nombreuses réactions catalytiques, en particulier l'hydrogénation d'énamides (Figure 1 - 2).


Figure 1 - 2 : Hydrogénation d'oléfines catalysée par des complexes Rh-diphosphine.

D'autres sources de chiralité ont été utilisées pour la conception d'auxiliaires chiraux phosphorés. Le concept de chiralité plane associé à la chiralité centrale a été exploité dans la synthèse de nombreux ligands⁸. Les ligands ferrocéniques, par exemple, se sont appuyés sur la chiralité plane avec les ligands PFFA et BPPFA développés par Hayashi⁹ (Figure 1 - 3). De même, Togni synthétise les ligands de type Josiphos qui trouveront de nombreuses applications industrielles (Figure 1 - 3)¹⁰.

⁶(a) Hayashi, T. *Ferrocènes* VCH **1995**, ed. Togni, A. ; Hayashi, T., Chap. 2. (b) Noyori, R. ; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.

⁷ Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.

⁸ Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101.

⁹ (a) Hayashi, T. ; Mise, T. ; Fukushima, M. ; Kagotani, M. ; Nagashima, T. ; Hamada Y. ; Matsumoto, A. ; Kawakami, S. ; Konishi, M. ; Yamamoto, K. ; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138. (b) Hayashi, T. ; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395.

¹⁰Togni, A. ; Breutel, C. ; Schnyder, A. ; Spindler, F. ; Landert, H. ; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.

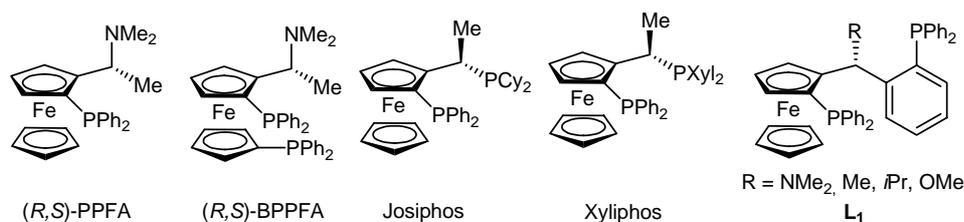


Figure 1 - 3 : Exemples de diphosphines ferrocéniques.

Ces diphosphines ne présentent plus de symétrie C_2 . Les substituents peuvent être facilement modifiés pour donner accès à une large gamme de ligands¹¹. Lorsqu'ils portent des substituents différents, les effets électroniques et stériques induits par chacun des deux atomes de phosphore sont différents. Ces ligands ferrocéniques sont performants dans de nombreuses réactions catalytiques⁸. La Josiphos, en particulier, est appliquée à l'échelle industrielle pour la réduction d'une imine dans la synthèse de l'herbicide Metolachlor (à température ambiante, l'hydrogénation se fait avec 80 % d'excès énantiomérique)¹². Le ligand **L**₁, développé par Knochel et coll., donne de très bons résultats en hydrogénation d'énamides (ee jusqu'à 99%)¹³. La description de ces nouveaux ligands a inspiré les chercheurs, ce qui a abouti à la synthèse d'une grande variété d'auxiliaires chiraux.

1.2 Les ligands X-P

L'introduction de squelettes carbonés variés sur les atomes de phosphore des phosphines permet de moduler les réactivités et sélectivités des catalyseurs correspondants. Une alternative à cela consiste à modifier l'atome qui porte le phosphore. Ainsi, des ligands comportant des groupes OPR_2 ou NPR_2 ont été développés. L'effet π -attracteur est exacerbé puisque l'électronégativité de l'hétéroatome est plus importante que celle du carbone (détaillé dans le chapitre 3). Les squelettes chiraux du binaphtol et du TADDOL ont ainsi été mis à profit pour la conception de phosphoramidites¹⁴, **L**₂ et **L**₄ et de monophosphites¹⁵, **L**₃ et **L**₄ (Figure 1 - 4).

¹¹ Blaser, H. U. ; Buer, H. P. ; Häusel, R. ; Jalett, H. P. ; Spindler, F. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 621, 34.

¹² (a) Spindler, F. ; Blaser, H. U. *Enantiomer* **1999**, 4, 557. (b) Vogel, C. ; Aebi, R. (Ciba-Geigy AG), DP 2328340, **1972**. (c) Dorta, R. ; Broggini, D. ; Stoop, R. ; Rüegger, H. ; Spindler, F. ; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 267. (d) Spindler, F. ; Pugin, B. ; Blaser, H. U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 558.

¹³ Lotz, M. ; Ireland, T. ; Perea, J. J. A. ; Knochel, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 1839.

¹⁴ Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346.

¹⁵ (a) De Vries, A. H. M. ; Meetsma, A. ; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2374. (b) Alexakis, A. ; Benhaim, C. ; Fournioux, X. ; Van den Heuvel, A. ; Leveque, J. M. ; March, S. ; Rosset, S. *Synlett* **1999**, 1811. (c) Keller, E. ; Maurer, J. ; Naasz, R. ; Schader, T. ; Meetsma, A. ; Feringa, B.L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2409. (d) Alexakis, A. ; Vastra J. ; Burton, J. ; Benhaim, C. ; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7869.

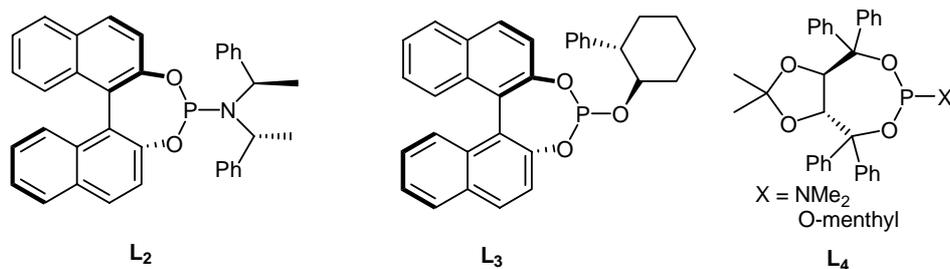


Figure 1 - 4 : Exemples des ligands phosphoramidites et phosphites.

D'autres ligands bidentates, comportant un ou deux résidus phosphinites OPR_2 , ont été très utilisés dans des réactions aussi diverses que l'hydrogénation d'oléfines et de cétones et l'alkylation allylique asymétrique. Divers précurseurs se prêtent à ces synthèses comme les dérivés des sucres pour accéder à L_5 , par exemple (Figure 1 - 5)¹⁶. De tels ligands dissymétriques ont été développés, notamment, au laboratoire à partir d'aminoalcools naturels. Les aminophosphine-phosphinites¹⁷ L_6 qui en résultent mettent en jeu des effets électroniques différents induits par l'atome d'azote et l'atome d'oxygène. Ils ont été appliqués en hydrogénation de cétones prochirales (ee jusqu'à 99 %). Le ligand BINAPHOS L_7 , découvert par Nozaki et Takaya¹⁸, qui présente un site de coordination phosphite et un site phosphine, est particulièrement performant en hydroformylation asymétrique.

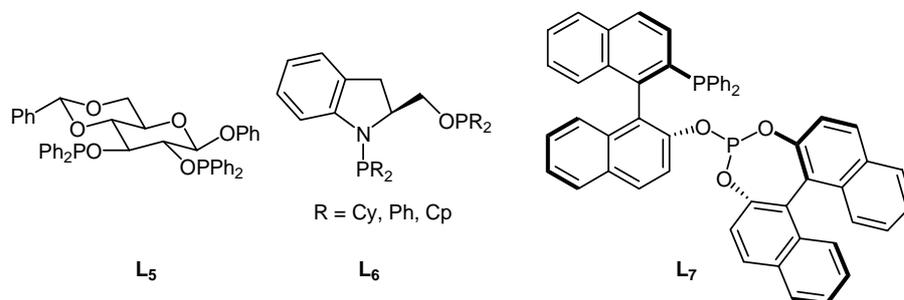


Figure 1 - 5 : Exemples de ligands diphosphorés dissymétriques.

Pour ces ligands diphosphorés, les effets induits par les deux atomes de phosphore sont différents de par la nature des atomes liés au phosphore. Cette tendance à la désymétrisation des ligands a été poursuivie et accentuée avec l'introduction de ligands bitopiques mixtes possédant deux sites de coordination : un atome de phosphore et un hétéroatome.

¹⁶ RajanBabu, T. V. ; Radetich, B. ; You, K. K. ; Ayers, T. A. ; Caslunovo, A. L. ; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3429.

¹⁷ (a) Agbossou, F. ; Carpentier, J. F. ; Hapiot, F. ; Suisse, I. ; Mortreux, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 1615. (b) Agbossou-Niedercorn, F. ; Suisse, I. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 145.

¹⁸ (a) Sakai, N. ; Nozaki, S. ; Mano, S. ; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033. (b) Sakai, N. ; Nozaki, S. ; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 395.

2 Les ligands mixtes phosphine/hétéroatome¹⁹ :

Au sens de Pearson, les phosphines sont des ligands « mous ». En effet, elles présentent un effet σ -donneur dû au doublet de l'atome de phosphore, mais également un effet π -accepteur dû à l'orbitale vide σ^* P-R assez basse en énergie. A l'inverse, les amines et les alcools seront des sites de coordination « durs ». La combinaison d'effets électroniques très différents sur les deux extrémités de ligands bitopiques de type $P\cap O$ et $P\cap N$ aura diverses conséquences :

- L'effet *trans* pour un atome de phosphore est, par exemple, beaucoup plus important que pour un hétéroatome comme l'azote. Ainsi la phosphine rendra plus labile le ligand positionné en *trans*. Ceci pourra influencer fortement la réactivité, en particulier la régiosélectivité d'une réaction.
- Ces ligands sont potentiellement hémilabiles^{20a}. Ce concept repris par Braunstein^{20b}, s'applique typiquement à des ligands possédant à la fois un atome coordonnant dur et un autre mou. L'atome de phosphore plus mou se liera plus fortement au métal. L'atome d'azote plus dur sera plus labile et donc plus faiblement coordonné. Il pourra se décoordonner pour libérer un site sur le métal et ainsi être échangé avec un autre ligand. C'est le cas, par exemple, lorsque le substrat se coordonne afin de réagir. L'élimination du produit de réaction permet la recoordination de la partie hémilabile du ligand et la stabilisation de l'intermédiaire catalytique.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement aux ligands bitopiques de type P,N .

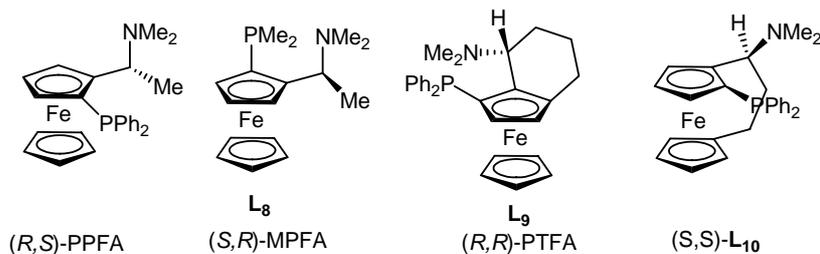
2.1 Les ligands $P\cap N(sp^3)$:

Les premiers représentants des ligands phosphorés de type P,N ont été décrits en 1974. Hayashi et Kumada développent la PPFA et la MPFA²¹ L_8 (Figure 1 - 6). Ces nouveaux ligands combinent à la fois la chiralité centrale et la chiralité plane introduite par le ferrocène disubstitué. Le ferrocène est un squelette précurseur qui présente l'avantage d'être relativement rigide et facilement fonctionnalisable. Ainsi, une grande variété de ligands ferrocéniques a été synthétisée.

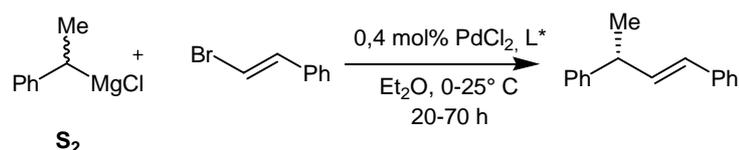
¹⁹ (a) Gavrilov, K. N. ; Polosukhin, A. I. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 661. (b) Fache, F. ; Schultz, E. ; Tommasino, L. ; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159.

²⁰ (a) Jeffrey, J. C. ; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 2658. (b) Braunstein, P. ; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 680.

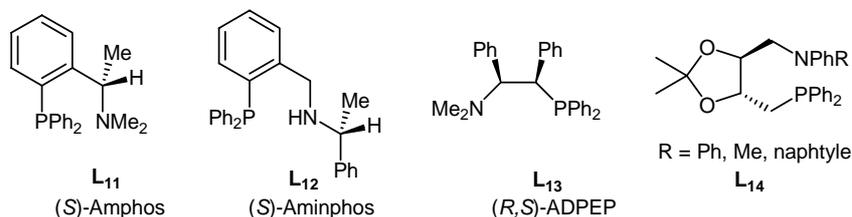
²¹ (a) Hayashi, T. ; Yamamoto, K. ; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4405. (b) Hayashi, T. ; Tajika, M. ; Tamao, K. ; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3718.


Figure 1 - 6 : Ligands ferrocéniques de type *P,N*.

La rigidité du ligand a pu être augmentée, soit par l'ajout d'un cycle carboné accolé au ferrocène, comme pour les ligands PTFA²² **L**₉, soit par l'utilisation d'*ansa*-ferrocène comme pour **L**₁₀ (Figure 1 - 6). Les analyses par diffraction des rayons X de monocristaux obtenus à partir du complexe [Pd(allyl)]{(*R,R*)-PTFA}OTf montrent que la chélation est plus forte que dans le cas du ligand PPFA, au vu des distances mesurées pour le cristal²³. Ce bénéfice se retrouve aussi dans les résultats catalytiques obtenus sur la réaction de couplage de Hayashi-Kumada (Figure 1 - 7)²⁴.


Figure 1 - 7 : Couplage de Hayashi-Kumada utilisant les ligands ferrocéniques.

Au début des années 80, les aminophosphines simples non ferrocéniques apparaissent. La chaîne aminée et le résidu phosphoré sont positionnés en *ortho* sur un cycle aromatique dans **L**₁₁ et **L**₁₂. Le cycle aromatique « rappelle » la rigidité de la partie ferrocénique. La chaîne aliphatique introduite autorise cette fois-ci plus de degrés de liberté pour le ligand complexé **L**₁₃ (Figure 1 - 8).


Figure 1 - 8 : Ligands amino-phosphines non ferrocéniques.

²² Jedlicka, B., Kratky, C., Weissensteiner, M., Widhalm, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1329.

²³ Fernandez-Galan, R. ; Jalon, F. A. ; Manzano, B. R. ; Rodriguez-de la Fuente, J., Vrahami, M. ; Jedlicka, B. ; Weissensteiner, W. ; Jögl, G. *Organometallics*, **1998**, *17*, 4634.

²⁴ (a) Hayashi, T. ; Konishi, M. ; Fukushima, M. ; Mise, T. ; Kagotani, M. ; Tajika, M. ; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *104*, 180. (b) Hayashi, T. ; Konishi, M. ; Okamoto, Y. ; Kabeta K. ; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *106*, 3772.

Ces ligands aminophosphines de type **L₁₁**, **L₁₂**, **L₁₃** et **L₁₄** (Figure 1 - 8) sont très utilisés dans les réactions de réduction par le dihydrogène, par transfert d'hydrure ou par hydrosilylation, mais également en réactions de couplage d'un magnésien sur des dérivés halogénés catalysées par des complexes de nickel. Le meilleur résultat pour cette dernière réaction est obtenu avec le ligand **L₁₃** dérivé d'un aminoalcool (Figure 1 - 9)²⁵.

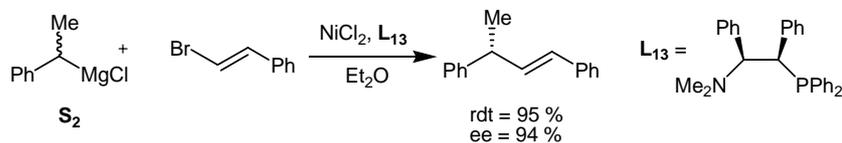


Figure 1 - 9 : Réaction de couplage catalysée par un complexe nickel associé à une phosphine-amine.

Le ligand **L₁₄**, décrit par Sinou²⁶, utilise comme précurseur l'acide tartrique permettant d'introduire facilement deux centres de chiralité. Il a été exploité avec succès dans la réaction d'alkylation allylique (Figure 1 - 10).

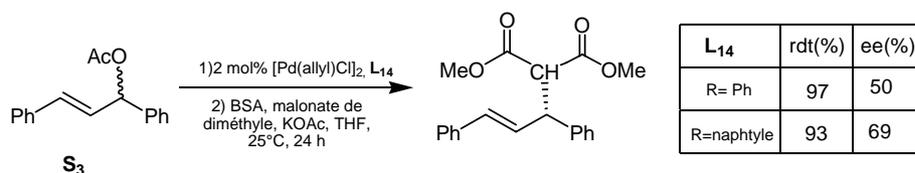


Figure 1 - 10 : Alkylation allylique asymétrique utilisant les ligands aminophosphines **L₁₄.**

Plusieurs équipes ont ensuite cherché à synthétiser des ligands dont l'environnement de la partie azotée est plus encombré. Par exemple, un squelette binaphtyle a été introduit directement sur l'atome d'azote et les premières aminophosphines à chiralité axiale²⁷ de type **L₁₅** (Figure 1 - 11) ont été décrites par le groupe de Koga. Elles se révèlent très efficaces dans la réaction d'alkylation allylique (substrat **S₃**, 96 % d'excès énantiomérique).

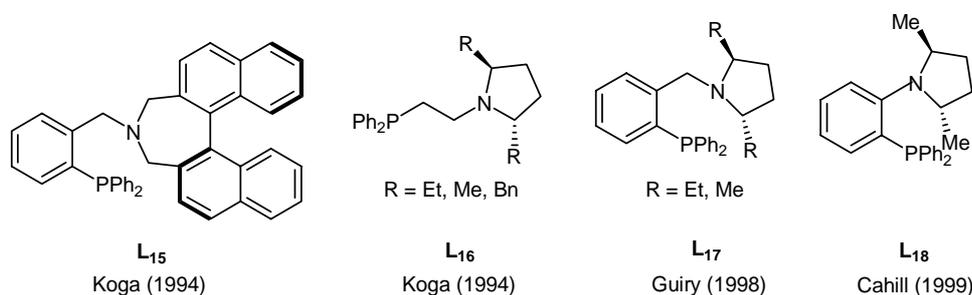


Figure 1 - 11 : Aminophosphines encombrées sur l'amine.

²⁵ Hayashi, M. ; Takaoki, K. ; Hashimoto, Y. ; Saigo, K. *Enantiomer* **1997**, 2, 293.

²⁶ Robert, F. ; Geillard, N. ; Sinou, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 144, 473.

²⁷ (a) Kubota, H. ; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6689. (b) Widhalm, M. ; Wimmer, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 657.

De même, l'amine peut être introduite *via* une pyrrolidine diversement substituée (Figure 1 - 11) comme dans les ligands **L**₁₆, **L**₁₇ et **L**₁₈. Ce groupement permet de positionner des centres chiraux adjacents à l'atome d'azote coordonné. Le cycle aromatique introduit par Guiry²⁸ dans le ligand **L**₁₇ permet, d'une part, de rigidifier le squelette par rapport au ligand **L**₁₆ proposé par Koga et, d'autre part, d'augmenter l'encombrement stérique. Alors que les diphenylphosphino-pyrrolidines **L**₁₆ donnent des résultats décevants en alkylation allylique (substrat **S**₃, 11-20% d'excès énantiomérique)^{20a}, le ligand **L**₁₇ permet l'alkylation du substrat **S**₃ avec un excès énantiomérique qui atteint 90 %. Les auteurs attribuent cet effet à la fois à l'augmentation de la taille du cycle de chélation mais aussi à l'augmentation de la rigidité du ligand²⁹. De même, le ligand **L**₁₈ présente un cycle de chélation beaucoup trop « contraint » et donne de mauvais résultats en alkylation allylique (substrat **S**₃, 20 % d'excès énantiomérique)³⁰.

Hiroi³¹ et Mino³² ont développé un autre type de phosphine-pyrrolidine à partir de la méthoxyméthylpyrrolidine **L**₁₉, **L**₂₀ et **L**₂₁ (Figure 1 - 12). Ce dernier permet d'introduire un centre asymétrique, mais aussi un « bras » pouvant interagir avec le substrat. Le ligand **L**₂₀, par exemple, permet d'induire une bonne sélectivité en alkylation allylique (substrat **S**₃, jusqu'à 85 % d'ee à -20°C, et 39 % d'ee à 25°C).

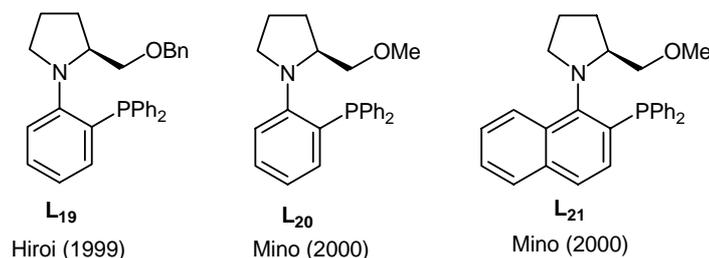


Figure 1 - 12 : Ligands *P, N* utilisant le motif pyrrolidine.

Le ligand **L**₂₀ a été modifié en **L**₂₁ en introduisant un cycle naphthyle à la place du phényle. Ceci permet, en outre, d'introduire une chiralité axiale par empêchement de la libre rotation autour de la liaison Ar-N. La sélectivité de la réaction d'alkylation est améliorée grâce à la présence de ce groupement naphthyle (Figure 1 - 13)³³.

²⁸ Cahill J. P. ; Bohnen, F. M. ; Goddard, R. ; Krüger, C. ; Guiry, P.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3831.

²⁹ Cahill, J. P. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4301.

³⁰ Cahill, J. P. ; Cunneen, D. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4157.

³¹ (a) Hiroi, K. ; Suzuki, Y. *Heterocycles* **1999**, *50*, 89. (b) Hiroi, K. ; Suzuki, Y. ; Abe, I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 1173.

³² Mino, T. ; Tanaka, Y.I. ; Sakamoto, M. ; Fujita, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1485.

³³ Mino, T. ; Tanaka, Y.I. ; Akita, K. ; Anada, K. ; Sakamoto, M. ; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1677.

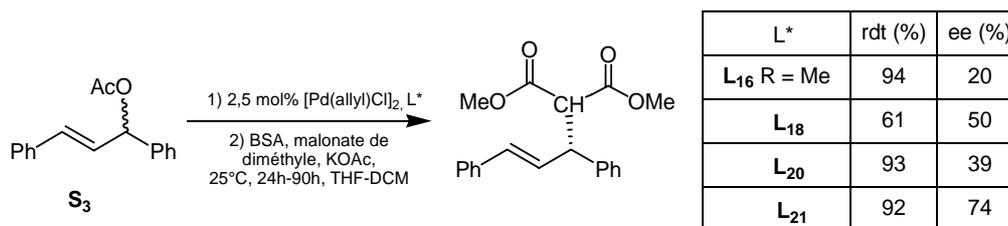


Figure 1 - 13 : Alkylation allylique en présence de ligands phosphine pyrrolidine.

La chiralité axiale a été encore mise à profit dans la conception de ligands *P,N*. Ainsi, parallèlement au ligand MOP **L₂₂** de Hayashi de type *P,O*, le ligand de type *P,N* MAP **L₂₃** a été développé par Kocovsky (Figure 1 - 14)³⁴.

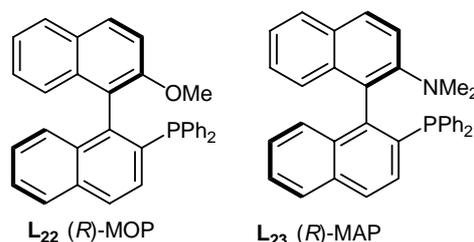


Figure 1 - 14 : Ligand MOP et MAP à chiralité axiale.

L'équipe de Ahn et coll. a pris pour base le ligand de Trost pour la conception de ligands *P,N* possédant une poche chirale³⁵. Les résultats en catalyse d'alkylation allylique sont satisfaisants (Figure 1 - 15).

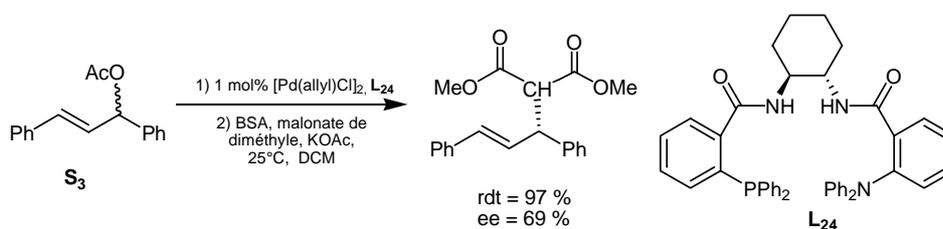


Figure 1 - 15 : Alkylation asymétrique allylique catalysée par un ligand *P,N* type Trost.

2.2 Ligands *P,N*(sp²) :

La présence d'un atome d'azote sp² devrait permettre d'augmenter encore le caractère π -accepteur global du ligand. En effet, en plus de celle écrite au niveau de l'atome de phosphore, la rétrodonation va pouvoir aussi s'effectuer par l'intermédiaire du système π du ligand. Il est attendu que cette différence d'effets électroniques influence les sélectivités et activités des catalyseurs correspondants.

³⁴ Vyskocil, S. ; Smrcina, M. ; Hanus, V. ; Polasek, M. ; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7738.

³⁵ Kim, Y. K. ; Lee, S. J. ; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7807.

Nous développerons plus loin la famille des phosphine-oxazolines qui entre dans cette catégorie et qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre de notre projet.

2.2.1 Résidus azotés pyrazoles et imines :

Togni et al. développent depuis 1995 une famille de ligands ferrocényle-phosphine **L₂₅** contenant un cycle pyrazole³⁶. Ces ligands sont obtenus par couplage entre une unité pyrazole et la ferrocényle phosphinamine chirale, synthon de départ pour la synthèse des diphosphines de type Josiphos³⁷. Ces ligands ont été appliqués en hydroboration du styrène par le catécholborane (Figure 1 - 16). Les auteurs ont constaté que plus le ligand était dissymétrique, plus l'énantiosélectivité était élevée. Lorsque le cycle pyrazole du ligand **L₂₅** est substitué par deux groupes trifluorométhyle attracteurs au lieu de deux groupements méthyle, cela entraîne une baisse significative de la sélectivité de 95 à 33% d'ee. L'effet stérique des méthyles et des groupements trifluorométhyle étant très proche, il est observé ici essentiellement des effets électroniques. Inversement, le phosphore peut être rendu plus π -accepteur par introduction d'un groupement CF₃ en position *para* des aryles et l'excès énantiomérique passe alors de 95 à 98% (Figure 1 - 16).

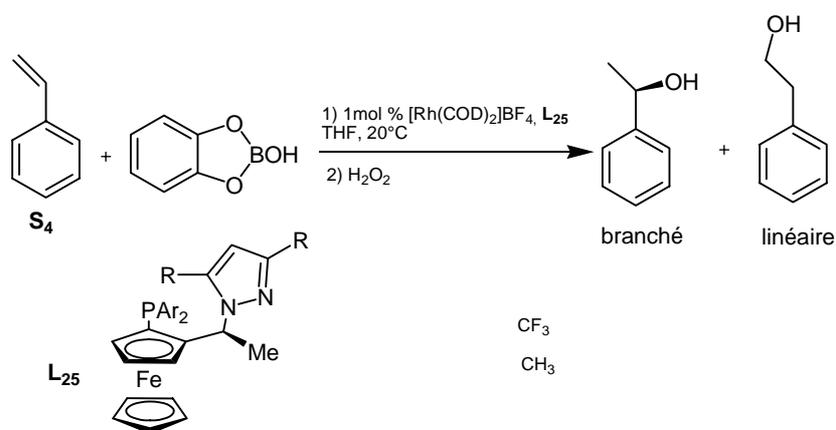


Figure 1 - 16 : Hydroboration du styrène en présence de complexes rhodium-phosphinepyrazole.

Des ligands iminophosphines **L₂₆** de structures relativement simples ont été préparés à partir d'acides aminés par condensation d'une aminophosphine avec un aldéhyde aromatique (Figure 1 - 17)³⁸.

³⁶ (a) Burckhardt, U. ; Hintermann, L. ; Schnyder, A. ; Togni, A. *Organometallics*, **1995**, *14*, 5415. (b) Schnyder, A. ; Hintermann, L. ; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *14*, 931.

³⁷ Burckhardt, U. ; Drommi, D. ; Togni, A. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 183.

³⁸ Saitoh, A. ; Misawa, M. ; Morimoto, T. *Synlett* **1999**, 483.

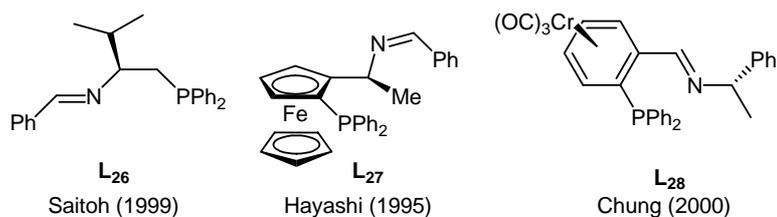


Figure 1 - 17 : Exemples de ligands iminophosphines.

Saitoh a tenté de classer les effets électroniques de différents substituants en *para* sur le cycle aromatique porté par l'atome de phosphore dans la famille des ligands de type **L₂₆**. Un groupe fortement σ -donneur permet d'augmenter l'induction asymétrique de la réaction de substitution allylique sur le substrat **S₃** de 19 % d'ee (pour CO₂Me) à 92 % d'ee (pour NMe₂) : CO₂Me < CF₃ < H < CH₃ < OMe < NMe₂. D'autres ligands iminophosphines ont été conçus comportant une chiralité plane supplémentaire. Hayashi³⁹ développe, par exemple, des iminophosphines ferrocéniques, **L₂₇**, qui sont utilisées en hydrosilylation de l'acétophénone (Figure 1 - 18).

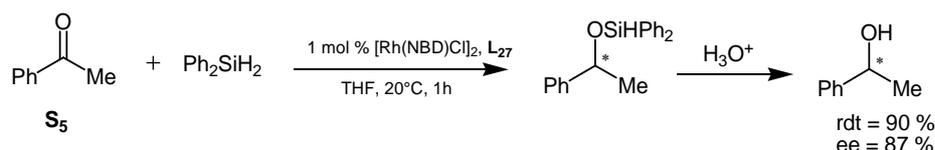


Figure 1 - 18 : Hydrosilylation de l'acétophénone en présence d'un ligand imine-phosphine.

La chiralité plane peut également être introduite *via* un complexe tricarbonyl chrome⁴⁰. Chung et al. montre que le ligand **L₂₈** est intéressant dans la réaction d'alkylation allylique (ee = 91 % sur le substrat **S₃** dans le DMSO)⁴¹. Il s'agit d'un exemple où la configuration absolue du produit formé est gouvernée par la chiralité plane, et non par la chiralité carbonée aussi présente dans ces ligands.

Finalement, les amidines-phosphines⁴¹ **L₂₉** ont été développées par Achiwa et al. et sont obtenues à partir d'acides naturels. Ces ligands se rapprochent de la structure imidazole non chirale **L₃₀** (Figure 1 - 19) qui en est un équivalent cyclique. Dans ces auxiliaires chiraux **L₂₉** le groupement imine est plus basique et un effet électronique supplémentaire est également attendu, grâce à la partie amine pendante σ -donneur de **L₂₉** qui peut aussi se complexer sur le centre métallique des intermédiaires catalytiques.

³⁹ Hayashi, T. ; Hayashi, C. ; Huozumi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 2503.

⁴⁰ Jang, H. Y. ; Seo, H. ; Han, J.W. ; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5083.

⁴¹ Saitoh, A. ; Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3567.

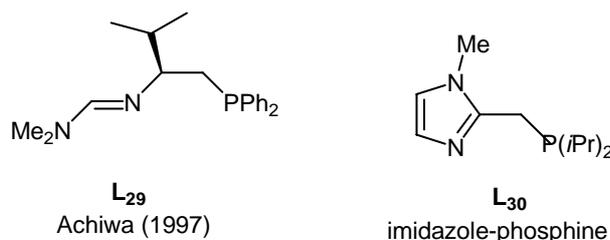


Figure 1 - 19 : Ligands amidino-phosphines.

Ces deux types de ligands : imino et amidino-phosphines ont été évalués en alkylation allylique du substrat **S₃** avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 92 % pour le ligand **L₂₉** par exemple.

2.2.2 Résidus azotés pyridines et quinoléines⁴² :

La pyridine est un ligand très souvent utilisé en catalyse : le catalyseur d'hydrogénation de Crabtree [(COD)IrPCy₃(pyridine)]⁺ en est un exemple. La chiralité des ligands pyridine-phosphine peut être portée, soit par le squelette carboné, soit par le phosphore lui-même.

En 1994, la phosphine-pyridine **L₃₁** a été synthétisée à partir de la (-)-menthone⁴³ ce qui permet d'introduire trois centres chiraux sur le ligand. De même, l'acide tartrique est une source de chiralité intéressante et a été exploité dans la synthèse de ligands de type **L₃₂** (Figure 1 - 20). Toutefois, une sélectivité faible, inférieure à 10% d'ee, est obtenue en alkylation allylique du substrat **S₃** en présence de ce dernier⁴⁴.

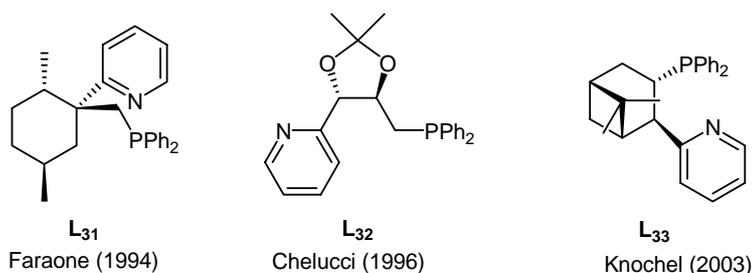


Figure 1 - 20 : Exemples de ligands pyridine-phosphine.

L'équipe de Knochel⁴⁵ utilise le camphre pour la synthèse du ligand **L₃₃**. Ce ligand donne des résultats très intéressants en hydrogénation d'alcènes simples (Figure 1 - 21).

⁴² (a) Espinet, P. ; Soulantica, K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-195, 499. (b) Newkome, G.R. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2067. (c) Chelucci, G. ; Orru, G. ; Pinna, G. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9471.

⁴³ Arena, C. G. ; Nicolo, F. ; Drommi, D. ; Guiseppe, B. ; Faraone, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2251.

⁴⁴ Chelucci, G. ; Cabras, M. A. ; Botteghi, C. ; Basoli, C. ; Marchetti, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 885.

⁴⁵ Bunlaksanusorn, Y. ; Polborn, K. ; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3941.

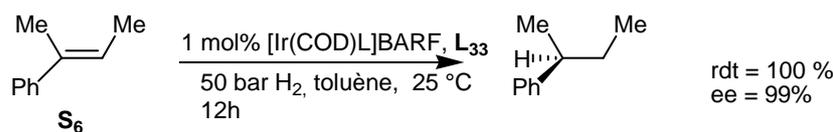


Figure 1 - 21 : Hydrogénation catalysée par les complexes d'iridium utilisant un ligand pyridine-phosphine.

Chung⁴⁶ développe, à partir de la structure de base des ligands iminophosphines **L₂₈** (Figure 1 - 17), des phosphine-pyridines **L₃₄** à chiralité plane (Figure 1 - 22). Les tests en hydroboration du styrène **S₄** montrent de bonnes énantiosélectivités induites par ce type de ligand (jusqu'à 86 % d'ee).

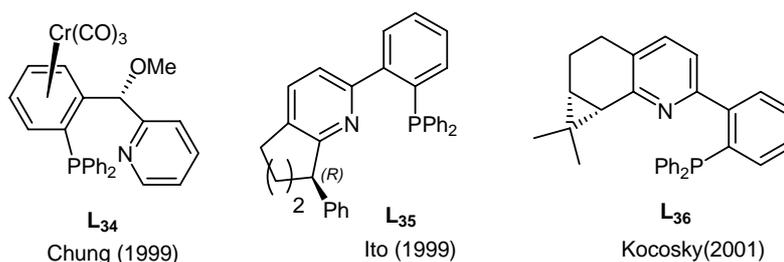


Figure 1 - 22 : Ligands pyridine-phosphine.

Ito⁴⁷ introduit, avec le ligand **L₃₅**, un centre chiral sur le cycle pyridine. L'induction asymétrique atteint 91 % d'excès énantiomérique pour la réaction d'alkylation allylique du substrat **S₃**. De même, le ligand **L₃₆**, ayant un squelette carboné encombré à proximité de l'azote du résidu pyridine coordonnant, donne de bons résultats en catalyse asymétrique dans la réaction de Heck⁴⁸ (88 % d'ee sur le dihydrofurane) (Figure 1 - 23).

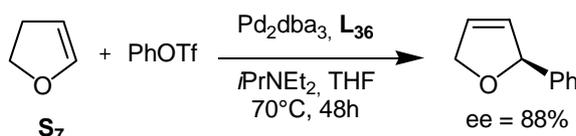


Figure 1 - 23 : Réaction de Heck asymétrique utilisant le ligand **L₃₆**.

L'équipe de Pfaltz synthétise une série de ligands phosphine-pyridines⁴⁹, **L₃₇** qui portent des résidus éthers sur le chaînon carboné reliant les deux sites de coordination. Ces ligands sont utilisés avec succès dans la réaction d'hydrogénation d'alcènes non fonctionnalisés catalysée par les complexes d'iridium (Figure 1 - 24). On constate que les analogues phosphinites, **L₃₈**, donnent de meilleurs résultats (ee jusqu'à 97 %).

⁴⁶ Son, S. U. ; Jang, H. H. ; Han, J. W. ; Lee, I. S. ; Chung, Y. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 9, 347.

⁴⁷ Ito, K. ; Kashiwai, R. ; Iwasaki, K. ; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 10, 1563.

⁴⁸ Malkov, A. V. ; Bella, M. ; Stara, I. G. ; Kocosky, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3045.

⁴⁹ Drury III, W. J. ; Zimmermann, N. ; Keenan, M. ; Hayashi, M. ; Kaiser, S. ; Goddard, R. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 70.

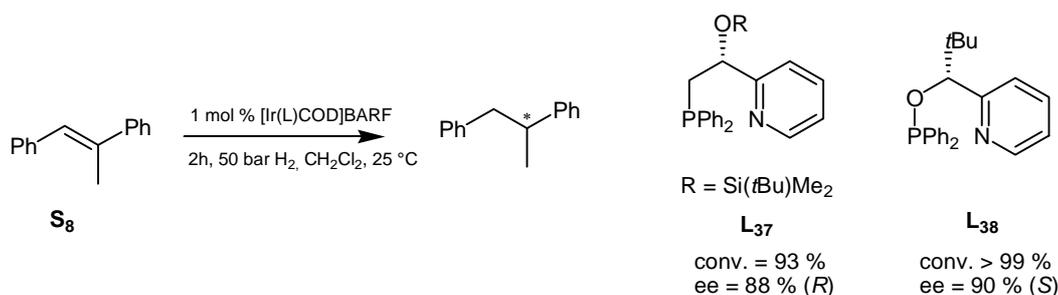


Figure 1 - 24 : Hydrogénation d'oléfines en présence de pyridine-phosphines et pyridine phosphinites.

Mathey propose, avec le ligand **L₃₉** de type phosphaférocène⁵⁰, d'un type nouveau (Figure 1 - 25). L'atome de phosphore hybridé sp^2 présente des propriétés fortement π -acceptrices (par rapport au phosphore « classique » plus donneur). La stabilité des phosphaférocènes est assurée par la délocalisation sur le cycle.

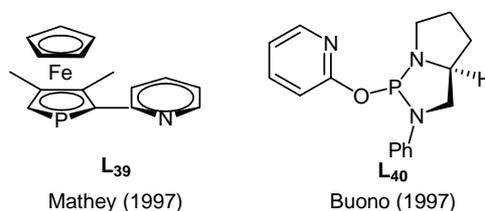


Figure 1 - 25 : Exemples de ligands pyridylphosphines.

Buono propose d'introduire la chiralité sur le phosphore avec le ligand QUIPHOS **L₄₀** (Figure 1 - 25), ligand très stable à l'air et qui a été utilisé dans un grand nombre de réactions, notamment d'alkylation allylique⁵¹ (ee jusqu'à 85 % sur **S₃** dans le toluène) et de Diels-Alder⁵² (Figure 1 - 26). La chiralité centrale est apportée par un dérivé de la proline issu du « pool chiral ».

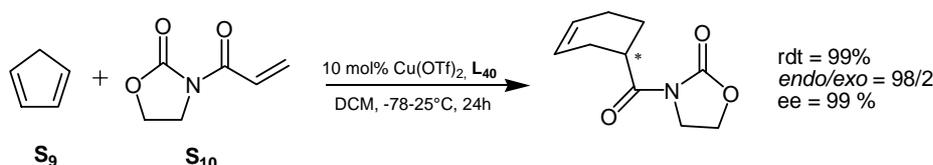


Figure 1 - 26 : Réaction de Diels-Alder catalysée par un complexe de cuivre associé au ligand **L₃₇**.

Le noyau aromatique pyridine de **L₃₉** et **L₄₀** peut être remplacé par un résidu quinoléine, afin de moduler les effets électroniques et stériques, en rigidifiant le système par exemple^{53,34}.

⁵⁰ Deschamps, B. ; Ricard, L. ; Mathey, F. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 548, 17.

⁵¹ Brunel, J. M. ; Constantieux, T. ; Labande, A. ; Lubatti, F. ; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5971.

⁵² Brunel, J. ; Del Campo, B. ; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9663.

⁵³ Delapierre, G. ; Brunel, J. M. ; Constantieux, T. ; Buono, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, 12, 1345.

Finalement, le motif quinoléine peut être mis à profit dans la conception de ligands à chiralité axiale. Brown a développé **L**₄₁, la QUINAP⁵⁴ en 1993 qui s'avère efficace dans la réaction d'alkylation allylique (ee 76 % sur le substrat **S**₃) (Figure 1 - 27).

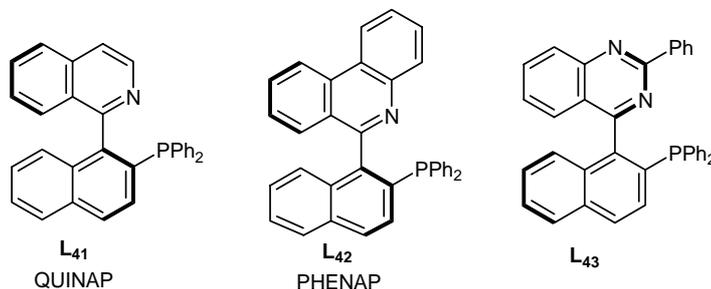


Figure 1 - 27 : Ligands quinoléine-phosphine à chiralité axiale.

Le motif quinoléine peut être aussi modifié. Le ligand **L**₄₂ PHENAP⁵⁵ présente, par exemple, un environnement stérique beaucoup plus contraint (Figure 1 - 27). L'utilisation du ligand PHENAP à la place du ligand QUINAP permet d'améliorer la sélectivité de la réaction d'alkylation allylique de **S**₃, de 76 à 94% d'ee. Un motif 2-phénylquinazoline⁵⁶ induit cette fois des effets électroniques encore différents (ee = 79 % pour l'hydroboration du styrène **S**₄ catalysée par les complexes du rhodium portant le ligand **L**₄₃)⁵⁷.

3 Les phosphine-oxazolines :

3.1 Synthèse des phosphine-oxazolines⁵⁸ :

Après les bisoxazolines, qui ont été largement appliquées en catalyse énantiosélective⁵⁹, les ligands phosphine-oxazolines ont été reportés simultanément par trois équipes : Pfaltz⁶⁰, Williams⁶¹ et Helmchen⁶² en 1993. Différentes méthodes de synthèse d'oxazolines peuvent être

⁵⁴ (a) Alcock, N. W. ; Brown, J. M. ; Hulmes, D. I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 743. (b) Guiry, P. J. ; Brown, J. M. *Tetrahedron* **1994**, *13*, 4493. (c) Doucet, H. ; Brown, J. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 3775.

⁵⁵ Valk, J. M. ; Claridge, T. D. W. ; Brown, J. M. ; Hibbs, D. ; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *10*, 2597.

⁵⁶ (a) McCarthy, M. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1999**, *10*, 2797. (b) Gautheron-Chapoulaud, V. ; Audoux, J. ; Plé, N. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9005.

⁵⁷ McCarthy, M. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2000**, *19*, 541.

⁵⁸ (a) Meyers, T. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297. (b) Gomez, M. ; Muller, G. ; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769. (c) Espinet, P. ; Soulantica, K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 499.

⁵⁹ Muller, D. ; Umbricht, G. ; Weber, B. ; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232.

⁶⁰ Von Matt, P. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.

⁶¹ Dawson, G. J. ; Frost, C. G. ; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.

⁶² Sprinz, J. ; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769.

envisagées (Figure 1 - 28)⁶³. Toutefois, il s'agit toujours de condenser un aminoalcool sur un acide carboxylique ou un dérivé d'acide.

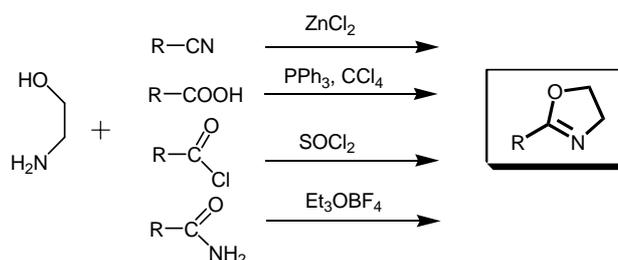


Figure 1 - 28 : Synthèse du cycle oxazoline.

Pour la synthèse des phosphine-oxazolines, deux voies sont possibles. Il s'agit soit d'introduire le résidu phosphoré en début de synthèse, soit en fin de synthèse. Toutes deux présentent le même avantage qui est de permettre l'accès rapide à une bibliothèque de ligands en faisant varier un substituant soit sur le cycle oxazoline, soit sur l'atome de phosphore.

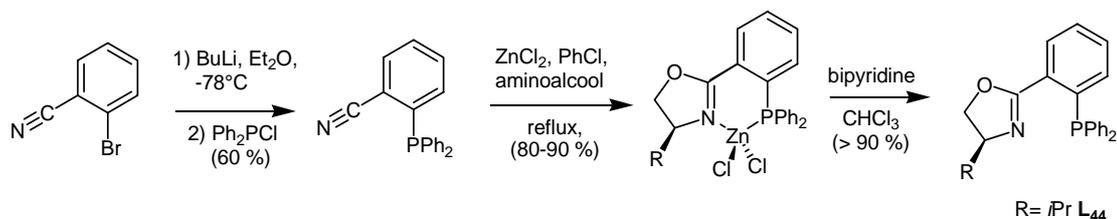


Figure 1 - 29 : Synthèse des phosphine-oxazolines réalisée par Pfaltz.

Cette synthèse (Figure 1 - 29) fait intervenir un complexe intermédiaire chloré de zinc, stable à l'air. Les ligands sont obtenus après traitement à la bipyridine provoquant l'échange du ligand et libérant le ligand Phox **L₄₄**.

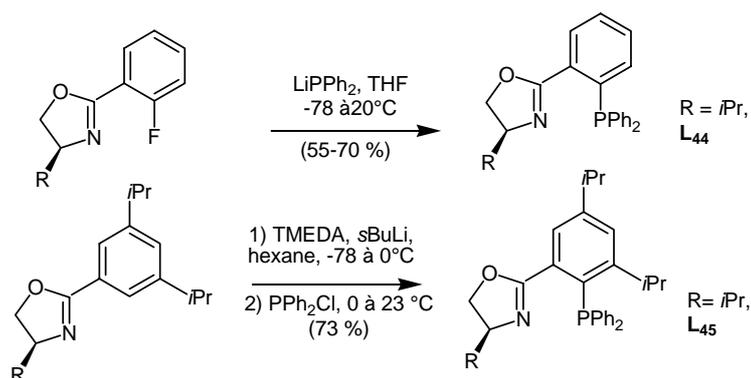


Figure 1 - 30 : Synthèse des phosphine-oxazolines réalisée par Williams et Pfaltz.

⁶³ (a) Reuman, M. ; Meyers, A.I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837. (b) Gomez, M. ; Muller, G. ; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769.

L'autre méthode présentée Figure 1 – 30 passe par la formation préalable du cycle oxazoline. L'intermédiaire fluoré est ensuite substitué par le diphenylphosphure de lithium, phosphore nucléophile. Une voie apparentée consiste à passer par un phosphore électrophile cette fois. L'ortho-méallation du cycle aromatique par le *sec*-butyllithium suivie de la réaction avec le chlorure de diphenylphosphine permet l'obtention de **L₄₅**.

Ce qui fait le succès⁶⁴ et l'intérêt de cette famille de ligands est leur grande modularité permettant un accès à une grande bibliothèque de ligands, mais aussi les hautes énantiosélectivités induites dans de nombreuses réactions catalytiques. Différentes sous-structures peuvent être modifiées :

- Le squelette carboné qui porte le fragment phosphoré et l'oxazoline.
- Les substituants sur le cycle oxazoline.
- Les substituants sur l'atome de phosphore.

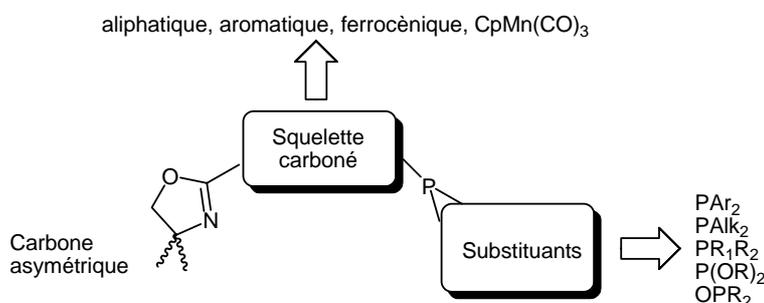


Figure 1 - 31 : Diversité des phosphine-oxazolines.

3.2 Variation du substituant sur l'atome de phosphore :

Le premier ligand décrit de cette famille porte, sur l'atome de phosphore, deux substituants phényle. Helmchen a synthétisé dès 1993 un ligand possédant un atome de phosphore chiral en remplaçant un des substituants phényle par un substituant binaphtyle **L₄₆**⁶². Les sélectivités induites en réaction d'alkylation asymétrique allylique du 1,3-diphénylacétate d'allyle **S₃** sont toutefois inférieures (ee = 77,5 % pour **L₄₆** contre ee = 98 % pour **L₄₄**)⁶⁵.

Par contre, dans le cas d'alkylation de substrats cycliques, l'utilisation de tel ligand encombré permet d'améliorer grandement la sélectivité de la réaction. Ainsi, l'introduction du groupement biphenyle permet d'augmenter la gêne stérique et d'obtenir une induction asymétrique de 51 % alors que le produit racémique était obtenu avec le ligand Phox original. De même, il est possible de faire varier les effets électroniques par le remplacement du deuxième

⁶⁴ (a) Helmchen, G. ; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Rev.* **2000**, 33, 336. (b) Pfaltz, A. *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, 36, 1437.

⁶⁵ Sprinz, J. ; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769.

noyau aryle par un résidu aryle portant deux groupements CF₃. La sélectivité atteint alors 72% (Figure 1 - 32)⁶⁶.

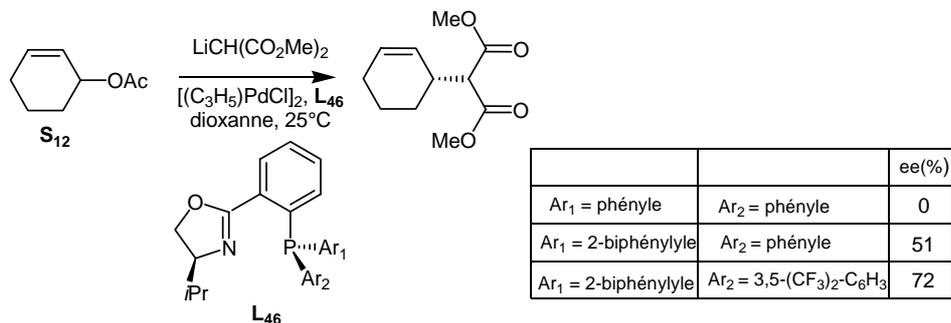


Figure 1 - 32 : Alkylation allylique en présence de ligands diversement substitués sur l'atome de phosphore.

Les complexes palladium-allyle portant le ligand **L₄₆** en équilibre en solution, ont été caractérisés par RMN. Ainsi, il a été montré que le remplacement d'un aryle par un biphenyle, plus encombrant, permet de mieux contrôler le ratio des isomères en solution à l'origine de la sélectivité. De plus, l'étude du complexe précurseur catalytique par diffraction des rayons X permet d'identifier, à l'état solide, l'isomère **L_{46a}**. Ce dernier mis en solution, est en équilibre avec l'isomère **L_{46b}**, tous les deux précurseurs catalytiques (Figure 1 - 33). Si le complexe est bloqué conformationnellement par l'introduction de l'entité tricarbonylmanganèse CpMn(CO)₃ l'isomère **L₄₇** seul est détecté en solution⁶⁷.

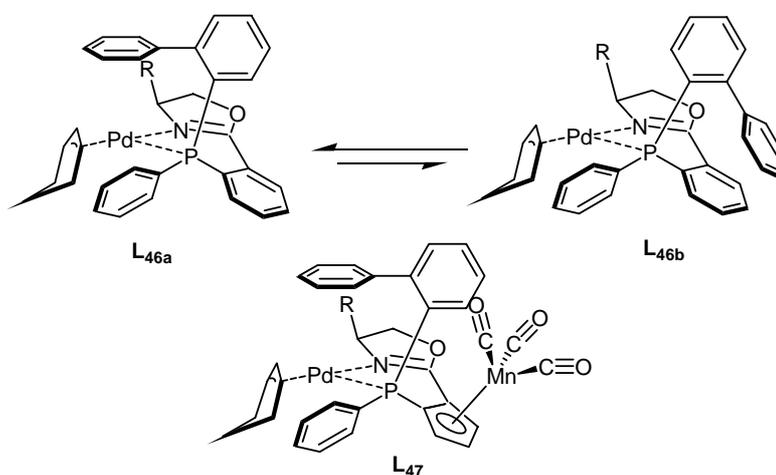


Figure 1 - 33 : Isomères des complexes palladium-allyle.

Ainsi, avec ce ligand **L₄₇**, basé sur le cyananthrène une énantiosélectivité de 95 % sur la réaction d'alkylation du substrat **S₁₂** est atteinte, d'où l'importance de contraintes limitant les équilibres en solution.

⁶⁶ Helmchen, G. J. *Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203.

⁶⁷ Kudis, S. ; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3047.

Comme l'énantiosélectivité, la régiosélectivité peut également être influencée par le substituant de l'atome de phosphore. Si habituellement, l'addition sur un substrat dissymétrique se fait sur le carbone le moins encombré, il est important de contrôler la régiosélectivité de la réaction et d'induire une addition sur le carbone le plus substitué afin d'obtenir le produit branché. Pour la transformation du substrat **S**₁₃ de la Figure 1 - 34, des ligands phosphites⁶⁸ **L**₄₈ et bis(tosylamino)phosphine⁶⁹ **L**₅₀ ont été mis au point dans cette optique.

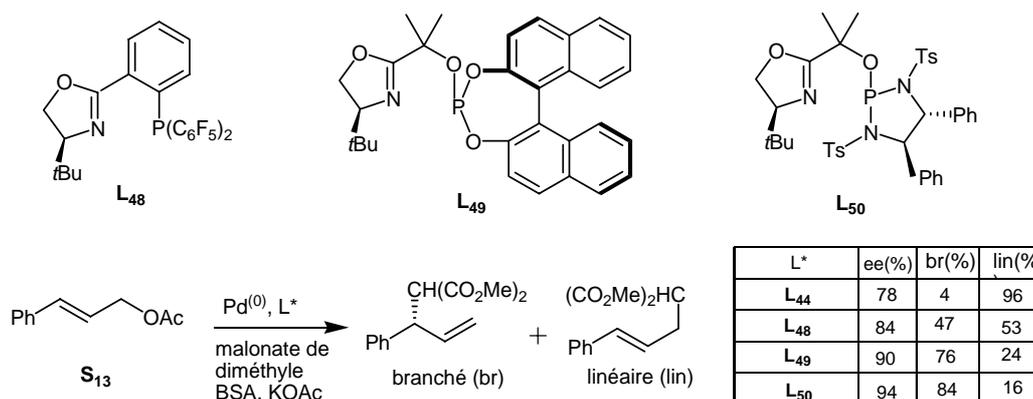


Figure 1 - 34 : Effets induits par les substituants portés par l'atome de phosphore.

L'encombrement stérique à proximité de l'atome de phosphore peut participer à la régiosélectivité du processus (Figure 1 - 35) ainsi que les effets électroniques.

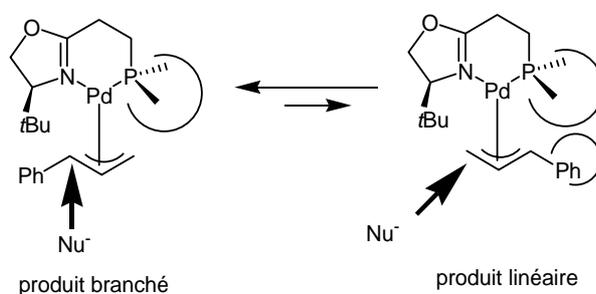


Figure 1 - 35 : Importance de l'encombrement stérique en substitution allylique d'un substrat monosubstitué.

L'encombrement stérique des substituants proches du site de chélation a une influence importante. Par exemple, le ligand **L**₄₉ a été modifié par l'ajout de deux substituants sur les deux positions *ortho* de la structure binaphtyle. Avec des substituants méthyle, la sélectivité de l'addition conjuguée du diéthylzinc est de 72 % sur la cyclopentènone. Elle passe à 94 % avec des résidus biphényle (Figure 1 - 36)⁷⁰.

⁶⁸ Prétôt, R. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323.

⁶⁹ Hilgraf, R. ; Pfaltz, A. *Synlett* **1999**, *11*, 1814.

⁷⁰ (a) Knöbel, A. K. H. ; Escher, I. H. ; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 1429. (b) Escher, I. H. ; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879.

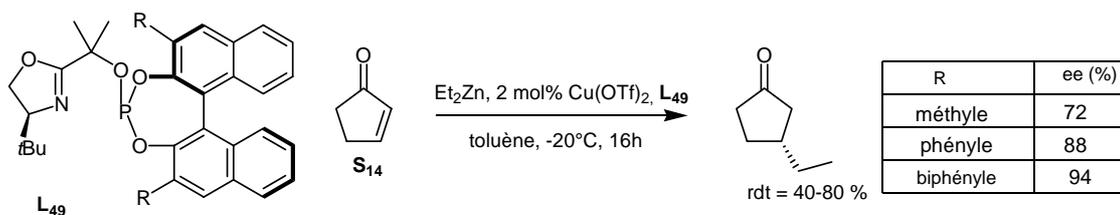


Figure 1 - 36 : Addition conjuguée sur la cyclopentènone utilisant L_{49} diversement substitué.

L'utilisation d'hétérocycles phosphorés a été décrite plus récemment dans la littérature. L'équipe de Gilbertson⁷¹ exploite les phosphanorbornadiènes pour la synthèse de ligands phosphine-oxazolines de type L_{51} (Figure 1 - 37). De même, Zhang⁷² introduit des phospholanes L_{52} (Figure 1 - 37) utilisés en hydrogénation d'oléfines par les complexes d'iridium ($R = iPr$, $ee = 91\%$ sur le substrat S_6). Pour ces ligands, une chiralité supplémentaire apparaît sur le phosphore. Fu⁷³ associe les phosphaférocènes introduits par Mathey et le motif oxazoline. Ce type de ligand L_{53} permet une rétrodonation plus importante que pour des phosphines classiques, propriété électronique intéressante pour la réaction de substitution allylique ($ee = 79\%$ sur le substrat S_3).

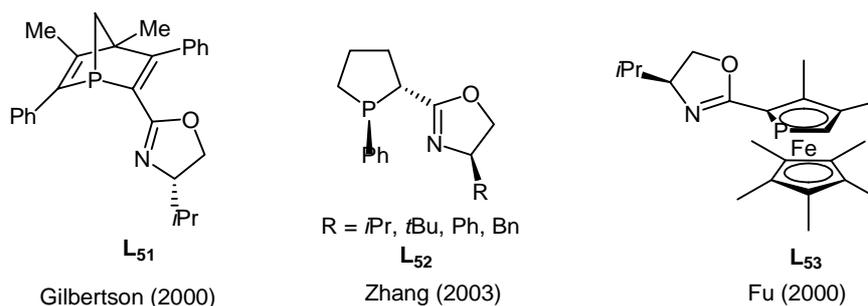


Figure 1 - 37 : Exemples de ligands oxazolines à hétérocycle phosphoré.

En résumé, le choix des substituants sur l'atome de phosphore s'avère crucial et permet de jouer à la fois sur l'activité et la sélectivité des catalyseurs (régiosélectivité et énantiosélectivité) et d'adapter l'auxiliaire chiral de cette famille à la réaction visée.

3.3 Variation du squelette carboné :

3.3.1 Espaceur de type alkyle :

Le ligand Phox original L_{44} possède un squelette aromatique reliant les deux résidus phosphine et oxazoline. Mais, d'autres phosphine-oxazolines, chirales ou non, ont été

⁷¹ Gilbertson, S. R. ; Genov, D. G. ; Rheingold, A. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2885.

⁷² Tang, W. T. ; Wang, W. ; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 943.

⁷³ Shintani, R. ; Lo, M. ; Fu, G. C. *Organic Lett.* **2000**, 2, 3695.

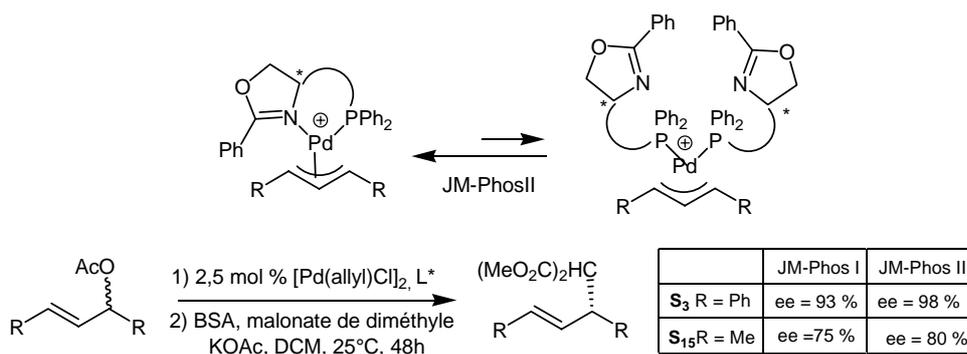


Figure 1 - 39 : Equilibre entre deux complexes Pd(allyl)JM-Phos⁺.

L'utilisation d'un espaceur alkyle permet l'introduction d'un second centre chiral proche cette fois de l'atome de phosphore. Ainsi Gilbertson⁷⁸ s'appuie sur le motif proline pour la synthèse du ligand **L₅₈**.

On peut noter que pour ce type de ligands à espaceur alkyle⁷⁹, des ligands équivalents phosphinite-oxazoline ont été développés. Les effets électroniques qui sont liés à la présence d'un phosphinite par rapport à une phosphine permettent de moduler la réactivité des catalyseurs correspondants et peuvent s'avérer essentiels pour certaines transformations.

L'équipe de Tietze⁸⁰ développe un nouveau type de ligand phosphine-oxazoline utilisant des squelettes thiophène, benzothiophène et benzofurane (Figure 1 - 40). Ces squelettes présentent, comme le ferrocène, l'avantage d'une métallation facile pour avoir accès à différents isomères de position.

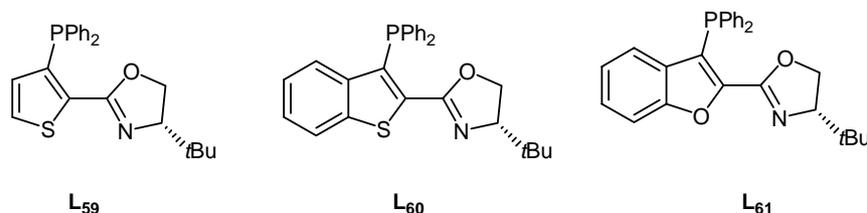


Figure 1 - 40 : Ligands phosphine-oxazolines basés sur des hétérocycles.

Ces ligands donnent de bons résultats en alkylation allylique du substrat **S₃** à basse température (94 % d'ee).

3.3.2 Espaceur de type ferrocénique :

⁷⁸ (a) Gilbertson, S. R. ; Xie, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *18*, 2750. (b) Gilbertson, S. R. ; Xie, D. ; Fu, Z. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7240.

⁷⁹ (a) Gomez-Simon, M. ; Jansat, S. ; Muller, G. ; Panyella, D. ; Font-Bardia, M. ; Solans, X. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 3755. (b) Jones, G. ; Richards, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5553. (c) Blankenstein, J. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4445.

⁸⁰ Tietze, L. F. ; Lohmann, J. K. *Synlett* **2002**, *12*, 2083.

Le squelette ferrocénique permet d'introduire une chiralité supplémentaire et apporte à la fois une rigidité au système et un encombrement stérique important. Cette structure est donc très intéressante dans ce contexte de synthèse de ligands. De nombreux groupes ont travaillé sur cette approche.

La synthèse du ligand **L₆₂** se fait par ortholithiation. La participation du cycle oxazoline, *via* la stabilisation du lithien intermédiaire chélaté, explique la diastéréosélectivité totale de la métallation⁸¹.

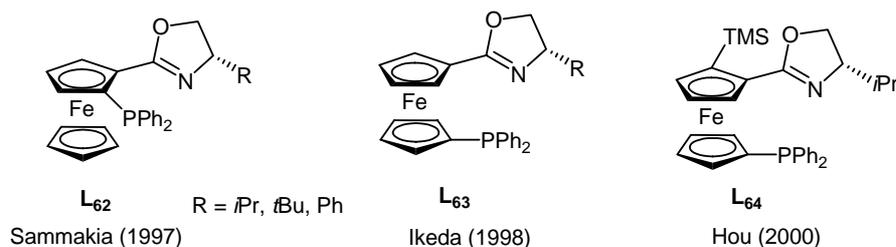


Figure 1 - 41 : Phosphino-oxazolines de type ferrocénique.

Les deux groupements phosphine et oxazoline peuvent aussi être localisés sur des cyclopentadiényles différents. La taille du cycle de chélation avec le centre métallique catalytique est alors bien différente. Le ligand libre **L₆₃** ne porte qu'une chiralité centrale sur l'oxazoline, mais lors de la coordination sur le métal un axe de chiralité se crée (Figure 1 - 42). En effet, Ikeda⁸² détecte en RMN ³¹P deux isomères du complexe de palladium chloré **L_{63a}** et **L_{63b}**. Des structures ont été proposées à l'aide de comparaison avec les structures obtenues par calcul MM2. Ce type de ligand permet d'atteindre des sélectivités importantes en alkylation asymétrique allylique (jusqu'à 91 % d'ee sur le substrat **S₃**).

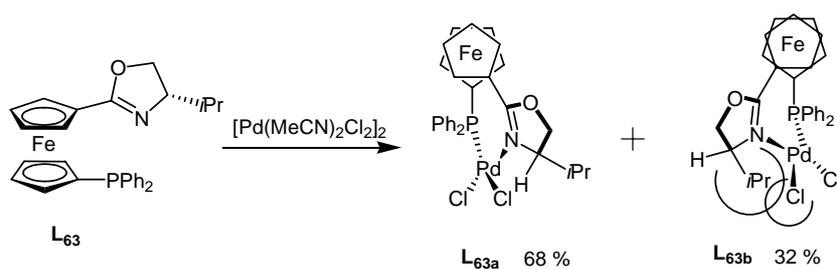


Figure 1 - 42 : Axe de chiralité par coordination de la phosphine-oxazoline.

⁸¹ (a) Nishibayashi, Y. ; Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79. (b) Richards, C. J. ; Damalidis, T. ; Hibbs, D. E. ; Hursthouse, M. B. *Synlett* **1995**, 74.

⁸² (a) Zhang, W. ; Yoneda, Y.I. ; Kida, T. ; Nakatsuji, Y. ; Ikeda, I. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, 9, 3371. (b) Park, J. ; Quan, Z. ; Lee, S. ; Ahn, K. H. ; Cho, C. W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 584, 10.

L'équipe de Hou⁸³ a introduit, sur ce squelette ferrocénique, un groupement triméthylsilyle, *via* une *ortho*-lithiation diastéréosélective (Figure 1 - 43). La chiralité plane du ligand **L₆₄** permet d'améliorer le ratio des isomères apparaissant lors de la chélation sur le métal. Le rapport entre les isomères, en solution, est à l'origine de l'énantiosélectivité de la réaction (voir chapitre 2). Le ligand (*S,S_p*)-**L₆₄** montre en RMN ³¹P deux signaux dans un rapport 7:3, alors que le diastéréoisomère (*S,R_p*)-**L₆₄** permet d'atteindre un rapport de 22:1. Ceci s'explique par la gêne stérique engendrée par le groupement supplémentaire TMS. La sélectivité induite dans la réaction d'alkylation allylique du substrat **S₃** est de 98,6 % avec le ligand (*S,R_p*)-**L₆₄**, alors que le ligand (*S,S_p*)-**L₆₄** induit une sélectivité de 64 %.

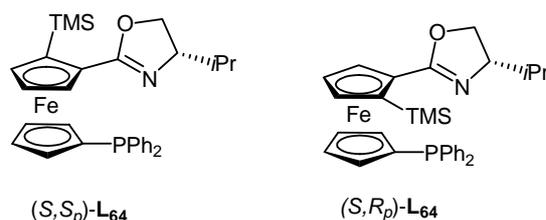


Figure 1 - 43 : Ligands ferrocéniques introduits par Hou.

3.3.3 Espaceur de type binaphtyle :

De manière indépendante, deux groupes ont développé une famille de ligands phosphine-oxazoline à chiralité axiale et centrale⁸⁴, basée sur le résidu binaphtyle **L₆₅**. Ces ligands se révèlent très efficaces dans les réactions de substitution allylique⁸⁵. Par exemple, la réaction régiosélective d'alkylation allylique par les complexes de rhodium révèle la supériorité de ce ligand par rapport au ligand Phox **L₄₄**⁸⁶ (Figure 1 - 44).

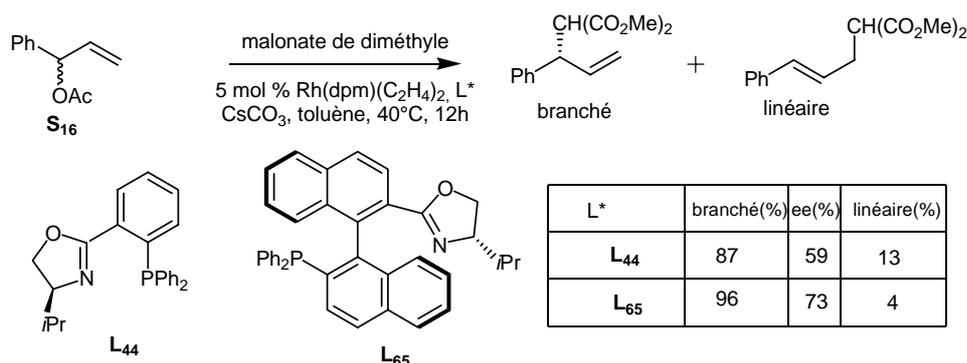


Figure 1 - 44 : Phosphine-oxazoline avec et sans chiralité axiale.

⁸³ Deng, W. P. ; Hou, X. L. ; Dai, L. X. ; Yu, Y.H. ; Xia, W. *Chem. Commun.* **2000**, 285.

⁸⁴ (a) Ogasawara, M. ; Yoshida, K. ; Kamei, H. ; Kato, K. ; Uozumi, Y. ; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1779. (b) Imai, Y. ; Zhang, W. ; Kida, T. ; Nakatsuji, Y. ; Ikeda, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4343.

⁸⁵ Selvakumar, K. ; Valentini, M. ; Würle, M. ; Pregosin, P. S. ; Albinati, A. *Organometallics* **1999**, 18, 1207.

⁸⁶ Hayashi, T. ; Okada, A. ; Suzuka, T. ; Kawatsura, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1713.

3.4 Variation du substituant sur le cycle oxazoline :

Les substituants sur le cycle oxazoline interviennent essentiellement par leur effet stérique. Pour la réaction d'alkylation allylique asymétrique par exemple, la Figure 1 - 45 reporte les effets induits pour cinq substituants différents⁸⁷.

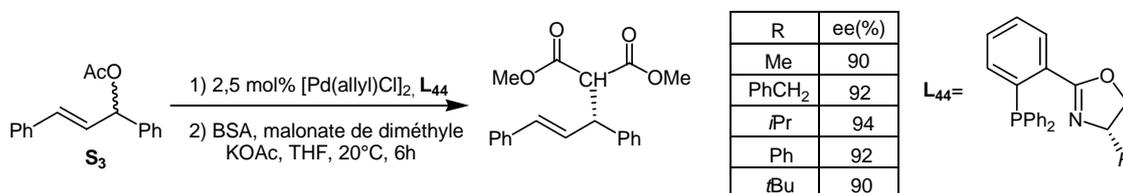


Figure 1 - 45 : Alkylation allylique en présence de phosphine-oxazolines différemment substituées.

Le meilleur compromis est trouvé avec le substituant *isopropyle*. De même, pour la réaction d'hydrosilylation de l'acétone, Helmchen constate, que dans la série étudiée, ce substituant donne les meilleurs résultats (ee= 82% à 0°C sur le substrat **S₄**)⁸⁸. Néanmoins, pour d'autres réactions comme l'hydrogénation d'oléfines simples catalysée par les complexes d'iridium, le ligand Phox substitué par le *tertiobutyle* est le plus performant⁸⁹ (ee = 97 % sur le substrat **S₉**). Il faudra donc, pour chaque type de réaction, sélectionner le substituant le plus approprié pour optimiser les propriétés du catalyseur correspondant.

Il a été mis au point des ligands possédant un cycle accolé à l'oxazoline formé à partir d'un aminoalcool synthétique cyclique. Saigo⁹⁰ a synthétisé le ligand **L₆₆** dérivé du 2-amino-3,3-diméthyl-1-indanol (Figure 1 - 46).

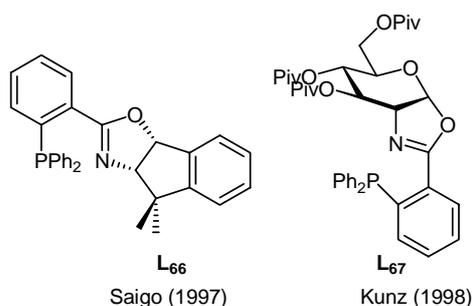


Figure 1 - 46 : Structure bicyclique dans les phosphine-oxazolines.

Ce ligand **L₆₆** donne des résultats satisfaisants pour la réaction de Heck avec des sélectivités atteignant 96 % ee sur le substrat **S₁₁**. Kunz⁹¹ valorise les squelettes glucopyranose

⁸⁷ Dawson, G. J. ; Frost, C. G. ; Williams, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.

⁸⁸ Langer, T. ; Janssen, J. ; Helmchen, G. *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, *7*, 1599.

⁸⁹ Lightfoot, A. ; Schnider, P. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.

⁹⁰ (a) Sudo, A. ; Yoshida, H. ; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3205. (b) Hashimoto, Y. ; Horie, Y. ; Hayashi, M. ; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2205.

⁹¹ Gläser, B. ; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 53.

sur le cycle oxazoline (Figure 1 - 47). Des groupes protecteurs volumineux sont utilisés pour accroître la stéréodifférenciation induite par le ligand **L**₆₇, qui atteint 98% d'excès énantiomérique dans la réaction d'alkylation allylique du substrat **S**₃.

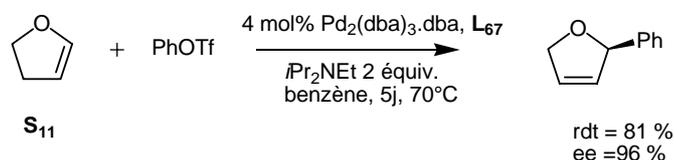


Figure 1 - 47 : Réaction de Heck catalysée par les complexes de palladium, utilisant le ligand **L**₆₂.

Finalemment, la structure oxazine, à 6 chaînons, qui est dérivée d'un aminoalcool, a été appliquée à la synthèse du ligand **L**₆₈ et **L**₆₉⁹². La modélisation moléculaire montre que l'oxazine permet de rapprocher le centre chiral du métal et ainsi d'augmenter l'effet stérique du groupement encombrant adjacent. Par contre, les oxazines ne sont plus planes comparées aux équivalents oxazoline, et peuvent adopter plusieurs conformations chaise ou bateau ce qui peut être néfaste à la sélectivité des réactions. Aussi, les oxazines sont souvent de nature bicyclique afin de limiter cette flexibilité conformationnelle.

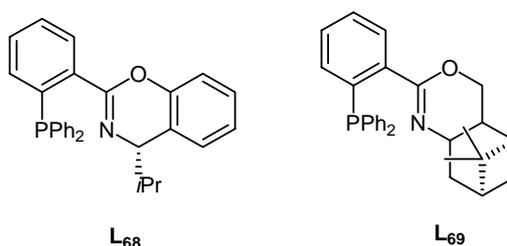


Figure 1 - 48 : Exemples de ligands phosphine-oxazines.

4 Conclusion :

Bien que la famille des ligands *P,N* soit relativement « jeune », elle a connu des développements importants très rapidement. Les nombreux ligands qui la composent présentent des structures très variées et leur conception a beaucoup bénéficié des développements des ligands de type diphosphine et monophosphine en général. Les auxiliaires sont performants dans de nombreuses réactions de catalyse énantiosélective avec une prédisposition pour la formation de liaisons C-C. La réaction la plus étudiée est la réaction d'alkylation allylique asymétrique. Le

⁹² (a) Evans, P. A. ; Brandt, T. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 37, 9143. (b) Kündig, E. P. ; Meier, P. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1360.

chapitre suivant est consacré à cette dernière, ainsi qu'à d'autres réactions étudiées dans le cadre de cette thèse.

1 Alkylation allylique asymétrique⁹³ :

La formation de liaisons carbone-carbone par substitution catalysée par des complexes de palladium a été introduite pour la première fois par Tsuji en 1965. Les premiers résultats en catalyse ont été obtenus par Trost en 1973, mais il faut attendre les années 90 pour avoir des résultats intéressants en catalyse asymétrique.

La réaction consiste en une substitution d'un groupe partant par un nucléophile (Figure 2 - 1).

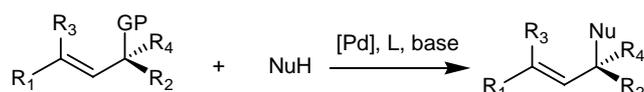


Figure 2 - 1 : Bilan de la substitution nucléophile allylique catalysée par les complexes de palladium.

1.1 Les groupes partants :

Les groupes partants utilisés sont très divers. Les acétates sont néanmoins très largement mis en oeuvre. Mais des substrats tels que les carbonates, les phénates, les sulfones et les phosphates ont également donné des résultats intéressants. Ils sont en général plus accessibles que les dérivés halogénés correspondants, pourtant plus réactifs. Le cas des carbonates est intéressant, car la réaction peut se faire en absence de base extérieure, puisque le carbonate libéré par addition oxydante du substrat sert de base. Même lorsque le groupe partant est en position benzylique, la substitution donne de bons résultats⁹⁴ (Figure 2 - 2).

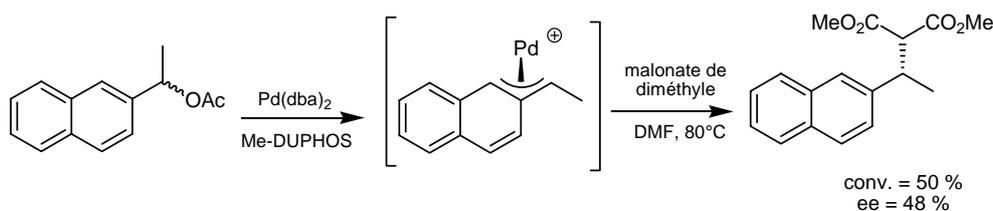


Figure 2 - 2 : Alkylation allylique d'un acétate de naphthyle.

1.2 Les bases :

De même, différentes bases ont été utilisées pour cette réaction. Si classiquement, le nucléophile est préparé au préalable par déprotonation par l'hydrure de sodium, par exemple, une méthode très efficace qui a été mise au point par Trost⁹⁵ permet de générer, *in situ*, le

⁹³ Trost, B. M. ; Van Kraken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.

⁹⁴ (a) Toffano, M. ; Legros, J. Y. ; Fiaud, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 77. (b) Legros, J. Y. ; Boutros, A. ; Fiaud, J. C. , Toffano, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 196, 21.

⁹⁵ Trost, B. M. ; Van Kraken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.

carbanion. Le précurseur de la base : le *N,O*-bistriméthylsilylacétamide (noté BSA), soluble dans les solvants organiques, est mis en oeuvre en présence d'une quantité catalytique de co-base, souvent l'acétate de potassium. Le mécanisme admis est présenté Figure 2 - 3. Cette méthode permet de générer le nucléophile au fur et à mesure de l'avancement de la réaction.

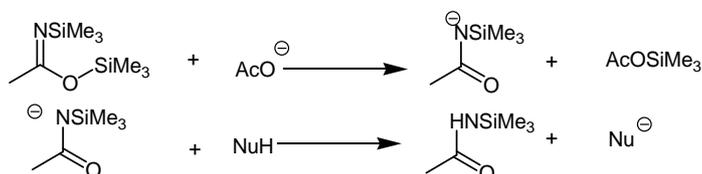


Figure 2 - 3 : Utilisation du BSA comme base.

Afin d'éviter la mise en oeuvre de malonate insoluble dans les solvants habituellement utilisés, comme le dichlorométhane peu coordonnant, le BSA est à présent largement utilisé. Les solvants utilisés pour cette réaction sont divers. Le THF et le DMF sont les plus utilisés.

1.3 Les nucléophiles :

Différents nucléophiles sont également utilisés. Ils peuvent être rassemblés en fonction de leur «dureté». Une classification a été proposée par Fiaud⁹⁶. Le mécanisme est différent selon le nucléophile.

Les nucléophiles «durs», de pKa supérieur à 20, sont les moins représentés dans la littérature, à l'exception des dérivés de l'étain et les zinciques. De même, les hydrures, ou plus généralement l'acide formique⁹⁷, permettent des réductions stéréosélectives (Figure 2 - 4). L'ion formate est généré *in situ*. Le transfert d'hydrure et la décarboxylation se font par un mécanisme cyclique.

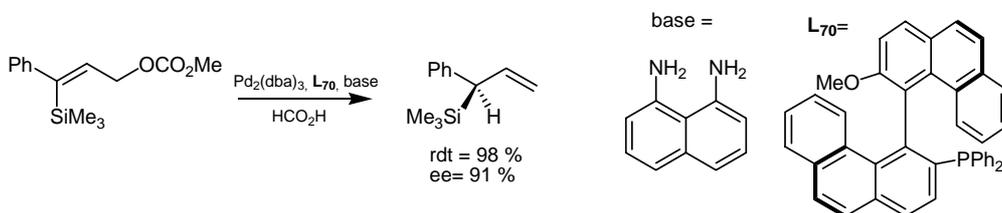


Figure 2 - 4 : Réduction énantiosélective d'un carbonate par l'acide formique.

Les nucléophiles «mous» sont caractérisés par un pKa inférieur à 20. Les nucléophiles carbonés de ce type, les plus utilisés, sont les dérivés des malonates. Par exemple, Helmchen

⁹⁶ Fiaud, J. C. ; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1907.

⁹⁷ Tsuji, J. ; Mandai, T. *Synthesis* **1996**, 1.

propose la synthèse d'une lactone présente dans les vins utilisant le malonate de diméthyle comme nucléophile (Figure 2 - 5)⁹⁸.

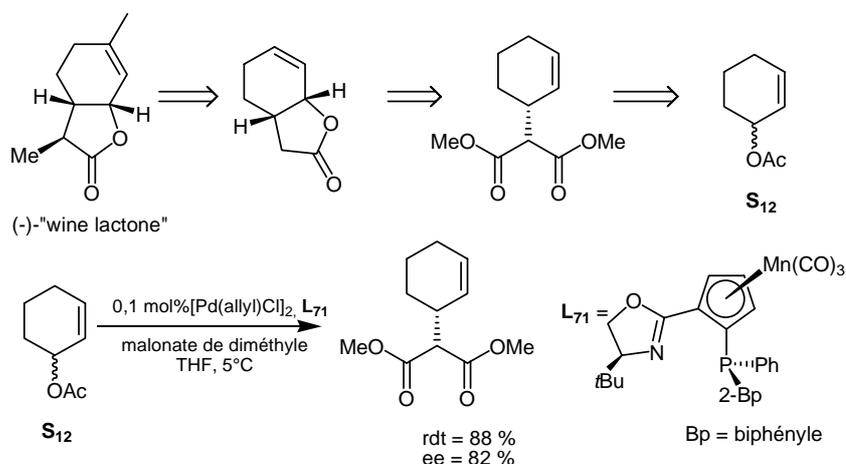


Figure 2 - 5 : Synthèse d'un intermédiaire de la lactone du vin par substitution allylique.

Les nitroalcanes⁹⁹ et les énoles¹⁰⁰ donnent également de bons résultats. Certaines équipes se sont intéressées aux anions cyclopentadiényles comme nucléophile avec pour objectif la synthèse de métallocènes chiraux¹⁰¹. Les nucléophiles azotés constituent également une famille très utilisée en synthèse. Les amines primaires et secondaires sont des nucléophiles particulièrement efficaces en conditions intra ou inter moléculaire¹⁰². Des aminoacides ont aussi été utilisés. Optiquement actifs, ils permettent d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction¹⁰³ (Figure 2 - 6).

⁹⁸ Bergner, E. J. ; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419.

⁹⁹ Genêt, J. P. ; Grisoni, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4543.

¹⁰⁰ (a) Fiaud, J. C. ; Malleron, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 22, 1159. (b) Elliott, M. R. ; Dhimane, A. L. ; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8849.

¹⁰¹ (a) Fiaud, J. C. ; Malleron, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4437. (b) Suzuka, T. ; Kawatsura, M. ; Okada, A. ; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 511.

¹⁰² (a) Von Matt, P. ; Loiseleur, O. ; Koch, G. ; Pfaltz, A. Lefebvre, C. ; Helmchen, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 573. (b) Burckhardt, U. ; Baumann, M. ; Togni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 155. (c) Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125. (d) Sudo, A. ; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5508.

¹⁰³ (a) Humphries, M. E. ; Clark, B. P. ; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 749. (b) Trost, B. M. ; Calkins, T. L. ; Oertelt, C. ; Zambrano, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1713.

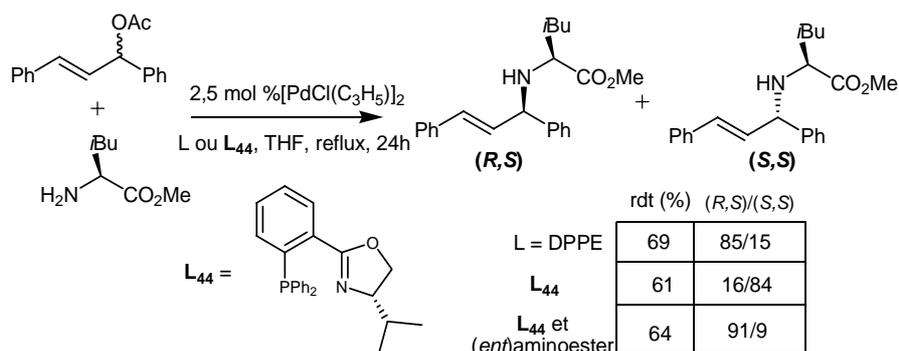


Figure 2 - 6 : Amination diastéréosélective.

L'utilisation des nucléophiles oxygénés reste limitée aux réactions intramoléculaires¹⁰⁴ et aux dérivés stabilisés comme les phénolates¹⁰⁵. Finalement, des nucléophiles soufrés comme les sulfinates¹⁰⁶ ou phosphorés¹⁰⁷ peuvent être utilisés.

1.4 Le centre métallique :

Le palladium est le métal principalement utilisé pour cette réaction. Cependant, récemment, un exemple de complexe de platine utilisant le ligand PHOX a donné de bons résultats (Figure 2 - 7)¹⁰⁸.

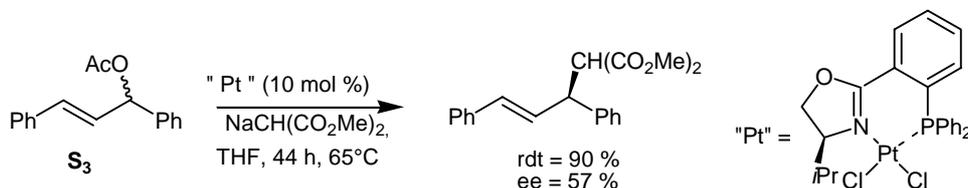


Figure 2 - 7 : Alkylation asymétrique allylique catalysée par le platine.

Dans certains cas, d'autres métaux peuvent être utilisés. C'est le cas du tungstène qui, pour compenser sa moindre réactivité, est associé à des dérivés allyliques très réactifs comme les phosphates de diéthyle¹⁰⁹. Les complexes d'iridium sont également utilisés pour améliorer la régiosélectivité des réactions¹¹⁰ (Figure 2 - 8).

¹⁰⁴ Trost, B. M. ; McEachern, E. J. ; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12702.

¹⁰⁵ Trost, B. M. ; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545.

¹⁰⁶ Gais, H. J. ; Eichelmann, H. ; Spallthoff, N. ; Gerhards, F. ; Frank, M. ; Raabe, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 235.

¹⁰⁷ Fiaud, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *19*, 1055.

¹⁰⁸ (a) Blacker, A. J. ; Clark, M. L. ; Loft, M. S. ; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **1999**, 913. (b) Blacker, A. J. ; Clark, M. L. ; Loft, M. S. ; Mahon, M. F. ; Humpries, M. E. ; Williams, J. M. J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 353.

¹⁰⁹ Prétôt, R. ; Lloyd-Jones, G. C. ; Pfaltz, A. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035.

¹¹⁰ Bartels, B. ; Garcia-Yebra, C. ; Rominger, F. ; Helmchen, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569.

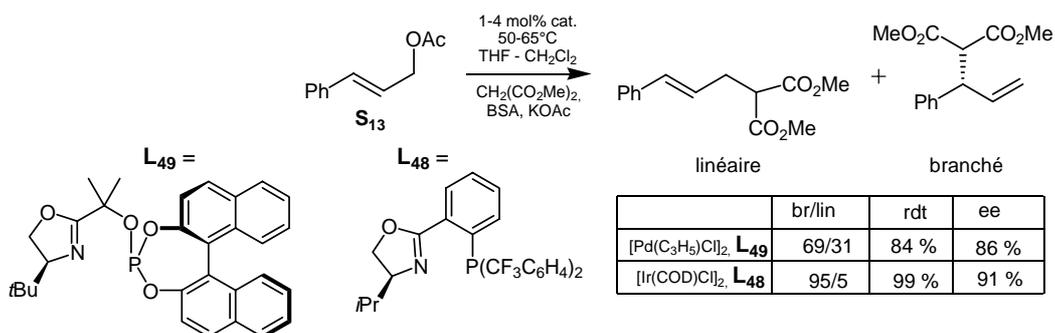


Figure 2 - 8 : Régiosélectivité de la réaction en fonction du métal.

Les complexes de molybdène¹¹¹ ont été associés à des ligands bisamidophosphine, tel que le ligand de Trost.

Différentes sources de palladium peuvent être utilisées. Le complexe au degré d'oxydation zéro, Pd₂(dba)₃ (dba = dibenzylidèneacétone) génère, en solution, l'espèce catalytique [Pd⁰L₂] par déplacement de ligand. Lorsque le dimère [Pd^{II}(η³-allyl)Cl]₂ est utilisé en présence de ligand chiral, l'espèce active [Pd⁰L₂] est formée après réduction *in situ* du palladium lors de l'ajout du premier équivalent de nucléophile (Figure 2 - 9).

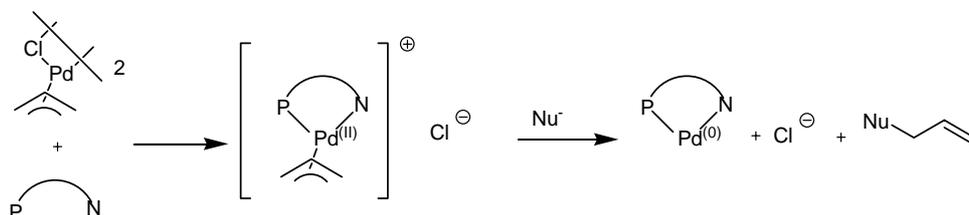


Figure 2 - 9 : Préparation de l'espèce active à partir de [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂.

1.5 Mécanisme de la substitution allylique

La substitution allylique passe par plusieurs étapes élémentaires présentées sur la Figure 2 - 10.

¹¹¹ Belda, O. ; Moberg, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 159.

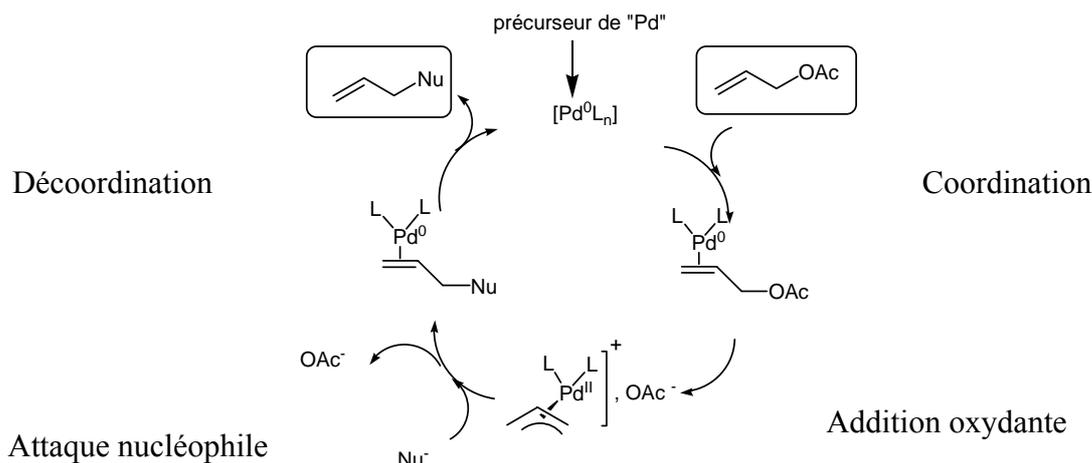


Figure 2 - 10 : Mécanisme de la substitution allylique catalysée par un complexe de palladium.

Dans une première étape, le substrat se coordonne au métal $[Pd^0L_n]$ au degré d'oxydation zéro. Le complexe π -allylique de palladium est formé par addition oxydante du substrat complexé. Théoriquement, le complexe intermédiaire formé peut exister soit sous forme cationique à 16 électrons, soit sous forme neutre à 18 électrons où le groupe acétate est lié au palladium. Il a néanmoins été montré que lorsque l'acétate était utilisé comme groupe partant, il y avait formation d'un complexe cationique formant une paire d'ions plus ou moins libre suivant le solvant utilisé¹¹². Selon la dureté du nucléophile, l'attaque sur le complexe π -allylique se fait de manière différente. Lorsque le nucléophile est «mou», l'attaque nucléophile se fait sur la face de l'allyle en *anti* par rapport au palladium, c'est-à-dire selon une approche en dehors de la sphère de coordination du complexe (Figure 2 - 11). Pour les nucléophiles «durs» comme les hydrures ou les dérivés organométalliques, il y a coordination préalable sur le site métallique (transmétallation dans le cas des organométalliques). L'insertion se fait donc sur la face de l'allyle du même côté que le palladium. L'analyse conformationnelle des complexes sera détaillée plus loin.

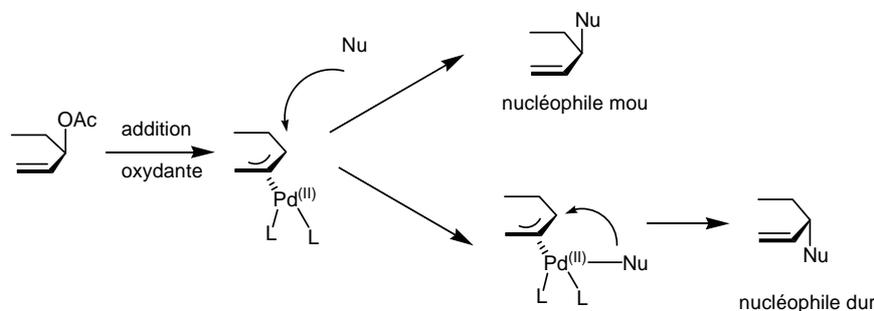


Figure 2 - 11 : Attaque d'un nucléophile «dur» ou «mou» sur le complexe.

¹¹² Amatore, C. ; Meyer, G. ; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 466.

Finalement, il y a décoordination du produit formé pour régénérer l'espèce catalytique $[\text{Pd}^0\text{L}_2]$.

1.5.1 Différentes réactions asymétriques d'alkylation allylique :

L'alkylation allylique en version asymétrique peut être menée de plusieurs manières. Tout d'abord, le carbone asymétrique peut être créé sur le nucléophile (type I) comme le montre l'exemple de la Figure 2 - 12. La grande sélectivité induite par le ligand ferrocénique mentionné est associée à des interactions secondaires supplémentaires entre l'extrémité OH et le nucléophile énolate prochiral¹¹³.

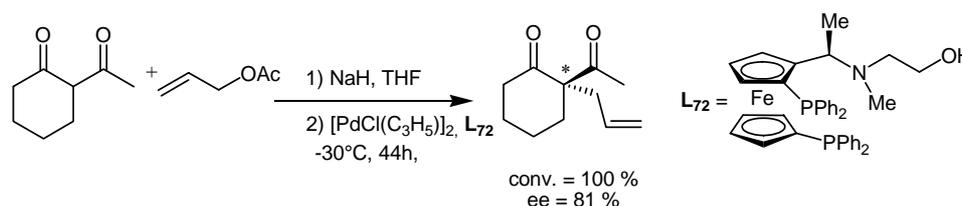


Figure 2 - 12 : Alkylation allylique asymétrique de type I.

Ce type d'alkylation permet de former des carbones quaternaires chiraux, valorisables en synthèse de produits naturels¹¹⁴ (Figure 2 - 13).

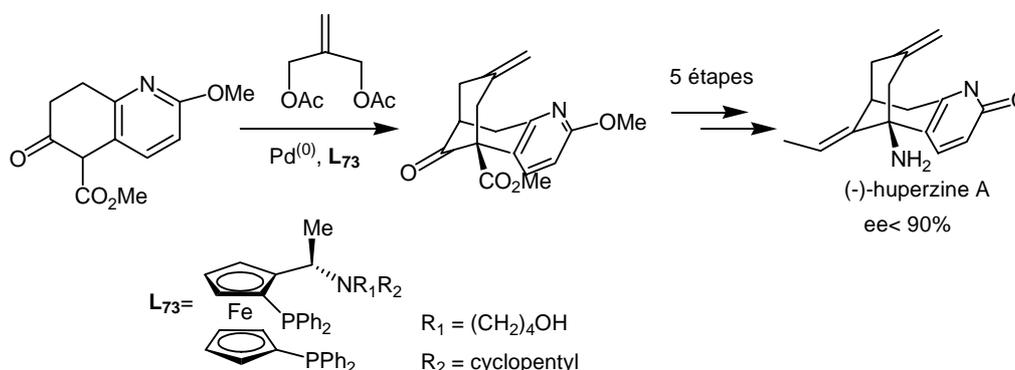


Figure 2 - 13 : Synthèse énantiosélective de la (-)-huperzine A, inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

Ensuite, l'alkylation allylique asymétrique peut être caractérisée par l'introduction d'un centre chiral sur le substrat allylique (type II). C'est ce cas qui nous intéresse plus particulièrement dans notre étude. Dans ce type de réactions, on peut distinguer l'alkylation d'un substrat symétrique (type IIa) (Figure 2 - 14) ou dissymétrique (type IIb).

¹¹³ (a) Fiaud, J. C. ; Hibon de Gournay, A. ; Larcheveque, M. ; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *154*, 175. (b) Hayashi, T. ; Kanehira, K. ; Hagihara, T. ; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 113.

¹¹⁴ (a) Trost, B. M. ; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Graening, T. ; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580.

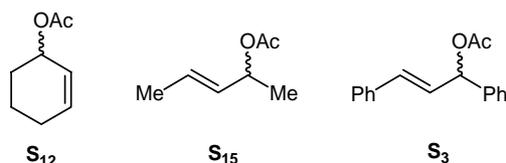


Figure 2 - 14 : Substrats type pour l'alkylation asymétrique allylique de type IIa.

Dans ce dernier cas, en plus de l'énantiosélectivité, une régiosélectivité élevée doit être recherchée. L'alkylation allylique de substrats monosubstitués, tout d'abord, présente un intérêt synthétique lorsque le produit branché peut être valorisé. La régiosélectivité est fortement dépendante du métal utilisé (Figure 2 - 8). Les catalyseurs à base de molybdène, tungstène, rhodium et iridium favorisent la formation du produit branché.

Les complexes de palladium orientent l'alkylation sur le carbone le moins encombré, donc le produit linéaire. Mais nous avons vu, au chapitre 1, que le choix du ligand, associé au palladium, peut permettre de favoriser la formation du produit branché désiré.

Par ailleurs, la transformation de substrats *gem*-disubstitués est intéressante puisque la combinaison des effets électroniques et surtout stériques garantit une haute régiosélectivité en produit chiral cette fois-ci. Dans ce contexte, Williams et al. développent, par exemple, une synthèse d'acides succiniques chiraux¹¹⁵ utilisant ce type de réaction (Figure 2 - 15).

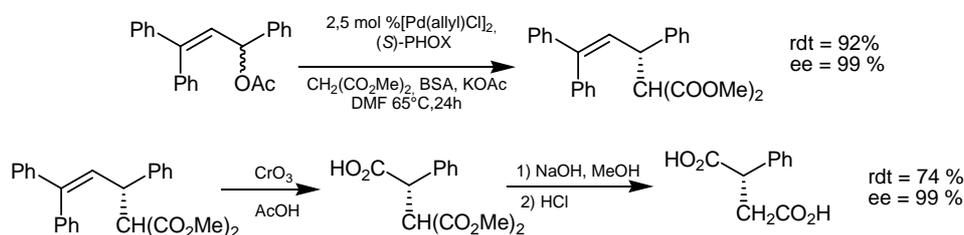


Figure 2 - 15 : Régiosélectivité de l'alkylation allylique asymétrique d'un substrat *gem*-disubstitué.

1.5.2 Alkylation allylique de type II :

1.5.2.1 Etude de l'origine de l'énantiosélectivité :

Excepté la décomplexation finale de l'oléfine qui ne peut être une étape énantiodéterminante, puisque la chiralité a été introduite avant cette étape^{114a}, c'est parmi les autres étapes du mécanisme que l'origine de l'énantiosélectivité doit être recherchée.

¹¹⁵ Dawson, G. J. ; Williams, J. M. J. ; Coote, S. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2535.

Mécanisme **A** : Lorsque le substrat est substitué de manière dissymétrique, le complexe métal-ligand distingue deux faces prochirales du substrat. Pour que la complexation de l'oléfine soit l'étape énantiodiscriminante, plusieurs conditions doivent être remplies.

D'une part, l'addition oxydante doit permettre de former un des complexes π -allylique beaucoup plus rapidement que l'autre. D'autre part, l'attaque du nucléophile doit être beaucoup plus rapide que la réaction d'équilibre π - σ - π entre les isomères. Il y a peu de substrats où cette étape de complexation de l'oléfine semble être la seule étape discriminante. Un exemple est donné Figure 2 - 16.

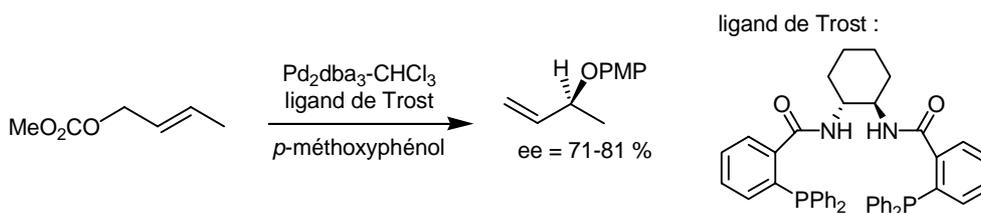


Figure 2 - 16 : Alkylation allylique d'un substrat dissymétrique selon le mécanisme **A**.

Au cours de cette étude, il a été montré que l'ajout, dans le milieu, de chlorures permet d'augmenter la vitesse d'établissement de l'équilibre π - σ - π entre les complexes diastéréoisomères et en conséquence une baisse de l'excès énantiomérique est observée.

Mécanisme **B** : L'addition oxydante d'un des deux groupes partants énantiotopiques d'un substrat peut se faire sélectivement. C'est le cas de deux types de substrats principalement : les 1,4-bisacyloxy-2-ènes et les substrats *gem*-dicarboxylates¹¹⁶ (Figure 2 - 17).

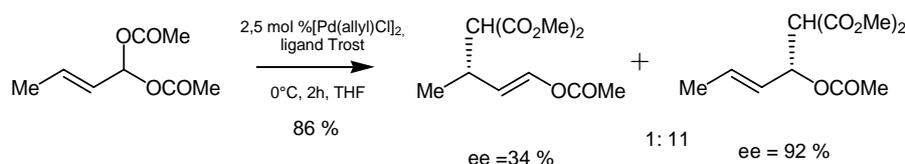


Figure 2 - 17 : Alkylation allylique selon le mécanisme **B**.

La transformation de tels substrats comporte deux difficultés, une liée à la régiosélectivité puisque le substrat est dissymétrique, et l'autre à l'énantiosélectivité à induire.

Mécanisme **C** : L'attaque sur l'une ou l'autre des extrémités du complexe allylique peut être énantiodéterminante si l'on forme un intermédiaire *méso* lors de l'addition oxydante.

¹¹⁶ Trost, B. M. ; Lee, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3671.

Le cas de l'acétate de 1,3-diphénylallyle est celui qui a été le plus étudié dans ce contexte (Figure 2 - 18). Les deux sites d'addition sont énantiotopiques. La régiosélectivité de l'attaque d'un nucléophile mou sur la face opposée au palladium déterminera la sélectivité de la réaction.

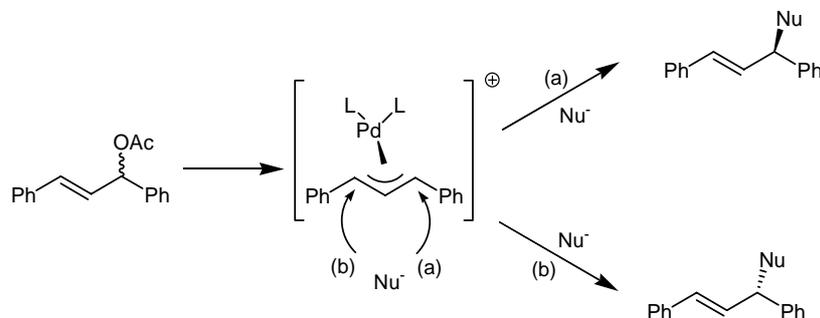


Figure 2 - 18 : Attaque préférentielle sur une extrémité énantiotopique selon le mécanisme C.

Mécanisme **D** : Dans le cas où ni la complexation du substrat, ni l'addition oxydante, ni l'attaque du nucléophile ne sont les étapes énantiodiscriminantes, ce dernier type de mécanisme peut être envisagé pour expliquer la sélectivité de la réaction. Dans ce cas, il est admis que la réaction d'interconversion des complexes π -allyliques est plus rapide que l'attaque du nucléophile.

Dans le cas d'un substrat chiral racémique, il y a dédoublement cinétique dynamique de telle sorte que les deux énantiomères du réactif de départ sont convertis en un même énantiomère du produit final. Il est considéré que, dans ce type de mécanisme, les complexes isomères en solution, formés par addition oxydante, ne réagissent pas à la même vitesse avec le nucléophile. Le nucléophile réagit rapidement avec l'un des deux isomères en équilibre π - σ - π rapide. Ceci résulte en une résolution cinétique dynamique. Dans le cas d'un substrat achiral, souvent linéaire, il est considéré que les deux complexes diastéréoisomères qui sont en équilibre en solution réagissent également à des vitesses différentes dans ce dernier type de mécanisme.

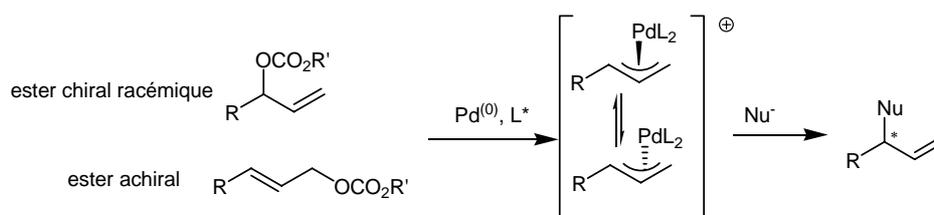


Figure 2 - 19 : Mécanisme de type D.

Pour résumer, dans le cas le plus général, l'induction asymétrique peut dépendre, d'une part, de l'abondance relative des différents complexes isomères en solution, et d'autre part, de la différence de vitesse de la réaction d'attaque nucléophile sur les différents complexes diastéréoisomères. Différents groupes ont donc cherché à évaluer ces deux facteurs. Pour ce qui concerne le premier facteur qui a été le plus étudié, nous présenterons, ici, les techniques mises en œuvre pour avoir accès aux rapports des différents complexes en solution.

1.5.2.2 Les différents isomères en solution :

L'étape d'addition oxydante du substrat sur le complexe $[Pd^0L_2]$ conduit à un complexe cationique qui peut exister sous plusieurs formes diastéréoisomères (Figure 2 - 20). On distingue les isomères *exo* et *endo*. Lorsque l'hydrogène central de l'allyle pointe dans le sens du substituant du centre chiral du ligand, on parle de l'isomère *exo* et dans le cas contraire on parle de l'isomère *endo*. De plus, on distingue les isomères *syn-syn*, *anti-syn* ou *syn-anti* et *anti-anti* suivant la position des substituants de l'extrémité allyle. Les isomères sont en équilibre en solution et plusieurs mécanismes ont été postulés pour expliquer ces interconversions.

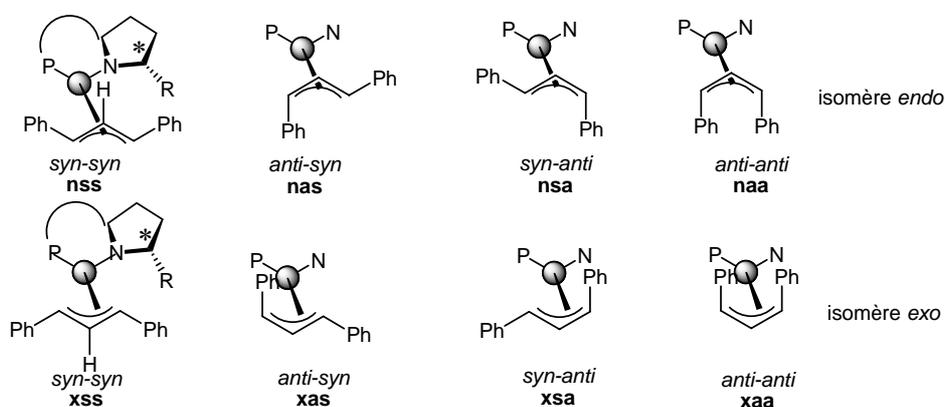


Figure 2 - 20 : Différents complexes diastéréoisomères existant potentiellement en solution.

L'interconversion entre les complexes π -allyles a fréquemment été expliquée par l'isomérisation π - σ - π (Figure 2 - 21).

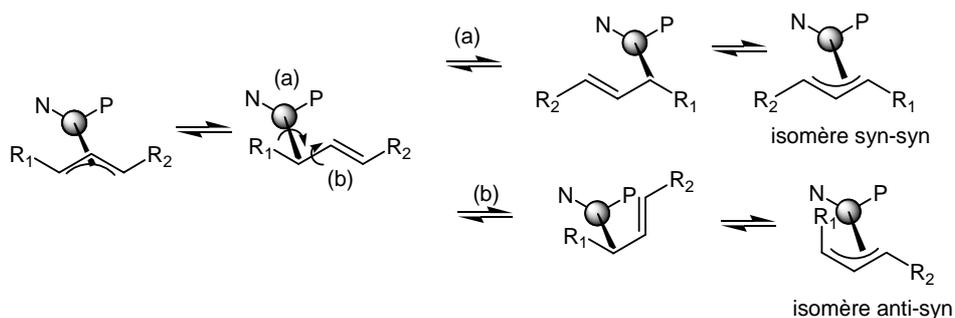


Figure 2 - 21 : Interconversion via l'isomérisation π - σ - π .

Un autre mode d'isomérisation a cependant été évoqué : la pseudorotation du ligand allyle qui fait intervenir un troisième ligand X sur le centre métallique¹¹⁷. Akermark et Vitagliano ont postulé ce mécanisme de pseudo rotation qui intervient essentiellement lorsque le précurseur $[\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ est utilisé. La présence d'halogénures favorise donc ce mécanisme et ceci est corrélé au fait que la présence de chlorures accélère la réaction catalytique. Finalement, un dernier mode d'isomérisation postulé est la rotation apparente par dissociation de ligand. Dans ce processus, il y a décooordination partielle du ligand *P,N* pour aboutir à un complexe en T intermédiaire.

1.5.2.3 Méthode de caractérisations des complexes :

L'étude des différents isomères a été réalisée par trois techniques complémentaires : la RMN, la diffraction des rayons X sur monocristaux et la modélisation moléculaire. Il a été noté que, pour cette réaction, la modification structurale de la partie allylique est assez faible le long du chemin réactionnel. De fait, l'état de transition qui nous intéresse a certainement une structure proche de celle du complexe allylique de départ et l'étude des complexes η^3 -allylique devient très intéressante pour la compréhension du mécanisme de la réaction d'alkylation en position allylique.

1.5.2.3.1 Structures des complexes étudiés par diffraction des rayons X.

Plusieurs complexes utilisés pour la réaction d'alkylation allylique asymétrique ont fait l'objet d'études en diffraction des rayons X, en particulier ceux portant les ligands

¹¹⁷ Hansson, S. ; Norrby, P. A. ; Sjogren, M. P. T. Akermark, B. ; Cucciolito, M. E. ; Giordano, F. ; Vitagliano, A. *Organometallics* **1993**, *12*, 4940.

phosphine-oxazolines¹¹⁸. La majorité de ces complexes cristallisent sous leur forme *syn-syn* *exo*.

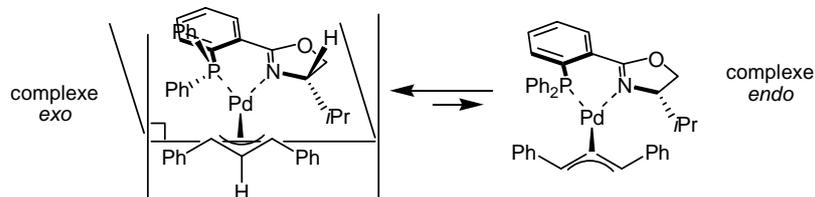


Figure 2 - 22 : Complexes *exo* et *endo* du ligand phosphine-oxazoline.

Dans le cas des phosphine-oxazolines qui ont été très étudiées du point de vue mécanistique pour l'alkylation allylique asymétrique, Helmchen a proposé une rationalisation pour expliquer cette préférence pour la conformation *exo* des complexes π -allyliques et a mis en évidence la répulsion stérique entre les substituants de l'allyle et l'un des phényles portés par l'atome de phosphore.

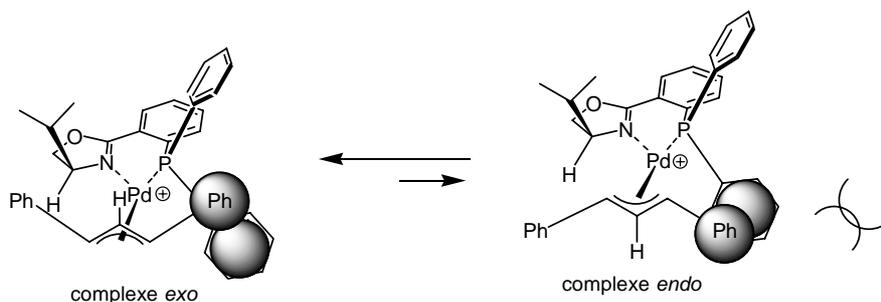


Figure 2 - 23: Prédominance de l'isomère *exo* sur l'isomère *endo*.

Le cycle chélatant contenant le palladium, les deux extrémités P et N coordinantes du ligand et la chaîne carbonée du ligand n'est pas plan. Les deux extrémités du ligand ne sont pas équivalentes tant d'un point de vue stérique qu'électronique. L'effet *trans* plus important pour le phosphore est visible puisque la longueur de liaison Pd-C_(transP) (2,259 Å) est alors plus longue que la liaison Pd-C_(transN) (2,137 Å).

Le substituant du cycle oxazoline est en position axiale ; c'est donc l'hydrogène dans le composé *exo* qui est en interaction avec le substrat allyle chélaté. Ce substituant aura donc

¹¹⁸ (a) Sprinz, J. ; Kiefer, M. ; Helmchen, G. ; Reggelin, M. ; Huttner, G. ; Walter, O. ; Zsolnai, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1523. (b) Kollmar, M. ; Goldfuss, B. ; Reggelin, M. ; Rominger, F. ; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4913. (c) Kollmar, M. ; Steinhagen, H. ; Janssen, J. P. ; Goldfuss, B. ; Malinovskaya, S. A. ; Vazquez, J. ; Rominger, F. ; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3103.

peu d'influence. L'interaction prédominante sur la sélectivité de la réaction se trouve au niveau des aromatiques portés par l'atome de phosphore¹¹⁹.

D'autres complexes de différentes natures ont été décrits et les résultats sont tous similaires¹²⁰.

1.5.2.3.2 Etude RMN des complexes en solution :

Les études de RMN à deux dimensions NOESY ont permis de caractériser les différents isomères présents en solution et d'analyser les populations relatives de ces isomères. Les constantes de vitesse d'échange π - σ - π ont été déterminées à cette occasion. Une étude RMN a pu mettre en évidence²⁵ les espèces *exo* et *endo* en équilibre et leur ratio qui est corrélé avec la sélectivité de la réaction (Tableau 2 - 1).

Tableau 2 - 1 : Rapports des isomères *endo/exo*.

substrat	<i>Exo/endo</i> ^a	ee (%) ^b
Diphénylpropènyle acétate S₃	90/10	98,5
Diméthylpropènyle acétate S₁₅	80/20	56
Cyclohexènyle acétate S₁₂	64/36	0

^a déterminé par RMN.

^b déterminé par HPLC chirale ou RMN en présence de sels Europium.

D'autre part, un complexe oléfine-palladium a pu être caractérisé par RMN²³. La réaction de substitution allylique a également été suivie *in situ*. L'addition du malonate de diméthyle sur un complexe diphényle-allyle de palladium a été suivie par RMN (Figure 2 - 24). Il a été observé que lorsque le malonate est additionné à un mélange de deux complexes H₁ et H₂ en équilibre, la formation d'une nouvelle espèce H₃, unique est décelée. Le complexe oléfinique H₃, dont la structure a été déterminée par des expériences NOE, est le résultat de l'addition du nucléophile sur le site allylique en *trans* de l'atome de phosphore.

¹¹⁹ (a) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203. (b) Helmchen, G. ; Kudis, S. ; Sennhenn P. ; Steinhagen, H. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 513.

¹²⁰ (a) Canal, J. M. ; Gomez, M. ; Jimenez, F. ; Rocamora, M. ; Muller, G. ; Dunach, E. ; Fraco, D. ; Jimenez, A. ; Cano, F. H. *Organometallics* **2000**, 19, 966. (b) Widhalm, M. ; Nettekoven, U. ; Kalchhauser, H. ; Mereiter, K. ; Calhorda, M. J. ; Felix J. *Organometallics*, **2002**, 21, 315. (c) Liu, S. L. ; Müller, F. K. ; Neuburger, M. ; Schaffner, S. ; Zehnder, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 549, 283.

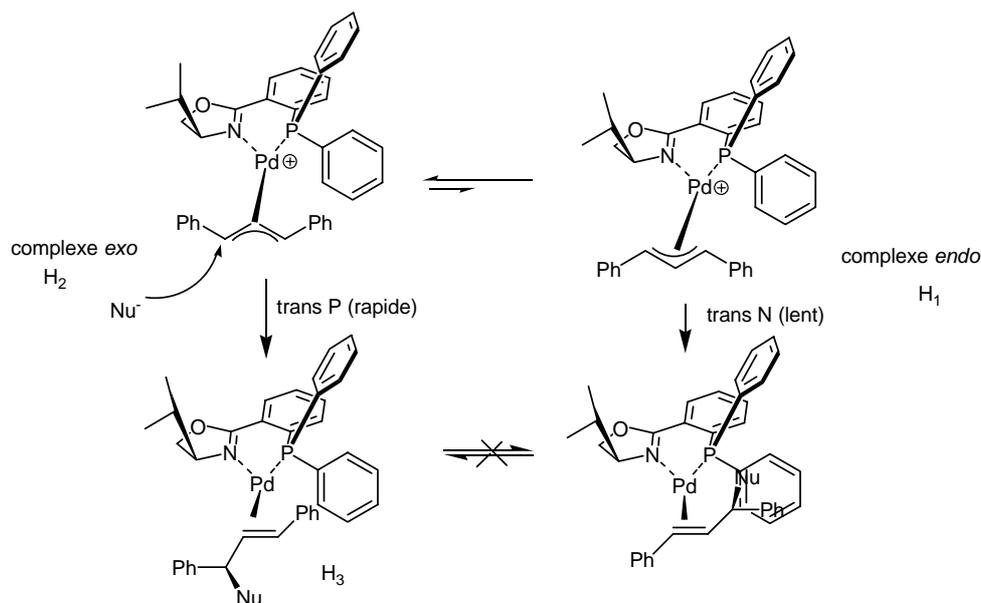


Figure 2 - 24 : Attaque nucléophile sur les deux complexes en équilibre.

1.5.2.3.3 Etude en modélisation moléculaire :

Les complexes ont été modélisés par calcul *ab initio*. Les géométries trouvées sont très proches de celles déterminées par diffraction des rayons X. Ces études ont pour but d'évaluer les stabilités relatives des isomères et donc d'en déduire leurs proportions relatives en solution. Les structures des huit isomères potentiels, en équilibre en solution, ont été optimisées à l'aide du programme Gaussian 98 par l'équipe de Helmchen¹²¹. Pour cela, ils ont utilisé la méthode Hartree Fock Restreinte (RHF). Des corrections ont été apportées avec la méthode de la densité de la fonctionnelle (B3LYP) et en prenant en compte le solvant grâce au modèle de continuum polarisé proposé par Tomasi. Pour les principaux isomères, les résultats sont comparés dans le Tableau 2 -2.

Tableau 2 -2: Energies totales et relatives (kcal.mol⁻¹) calculées.

isomère	E relative (DFT seul)	E relative (DFT avec effet du solvant)	RMN (%)- ($\Delta E_{\text{estimé}} 25^{\circ}\text{C}$)
<i>exo (syn-syn)</i>	0,00	0,00	69,8 (0,00)
<i>endo (syn-syn)</i>	+1,18	+0,55	18 (+0,80)
<i>exo (syn-anti)</i>	+1,22	+0,68	7,8 (+1,30)
<i>endo (anti-syn)</i>	+1,50	+1,51	4 (+1,69)

L'ordre de grandeur des énergies calculées est cohérent avec les populations relatives observées en solution à température ambiante dans le cas du ligand Phox décrit à la figure précédente. Les géométries optimisées les plus stables correspondent aux structures

¹²¹ Kollmar, M. ; Goldfuss, B. ; Reggelin, M. ; Rominger, F. ; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4913.

cristallographiques obtenues par analyse par diffraction des rayons X. Les interactions répulsives entre le substituant du cycle oxazoline et le palladium, ainsi que la libre rotation des groupes phényle sont bien prises en compte lors des calculs. On peut noter que le groupe isopropyle adopte une conformation où l'hydrogène adjacent pointe vers le métal afin de minimiser les interactions stériques. Les longueurs de liaisons et les angles sont également très proches des données cristallographiques. Des études similaires ont été menées sur des complexes allyliques de substrats arylés ou diarylés¹²². Plus récemment, la même équipe a étudié, la distribution des isomères du complexe η^3 -allylpalladium avec la méthode ONIOM¹²³, méthode hybride qui consiste à traiter l'environnement proche du métal en mécanique quantique, alors que les effets stériques sont pris en compte grâce à la mécanique moléculaire.

Tableau 2 -3 : Populations expérimentales et énergies relatives calculées par ONIUM en kcal.mol⁻¹.

isomère	ONIOM - E relative	RMN (%)
<i>exo (syn-syn)</i>	0,00	69,8
<i>endo (syn-syn)</i>	+1,3	18
<i>exo (syn-anti)</i>	+2,0	7,8
<i>endo (anti-syn)</i>	+1,9	4

On peut donc noter que les résultats obtenus avec la méthode ONIOM sont très satisfaisants et très similaires à ce qui a été obtenu en DFT pure. Cette méthode, qui est moins coûteuse en temps de calcul, a été utilisée sur les systèmes catalytiques que nous avons développés au laboratoire (*vide infra*).

1.5.3 Rationalisation du choix du ligand pour la réaction :

Sans vouloir simplifier à outrance, on peut dégager trois concepts généraux qui peuvent être appliqués pour le choix et le design de ligands en fonction du type de réaction d'alkylation allylique asymétrique considérée¹²⁴.

- S'il est nécessaire de créer, grâce au ligand, une «poche» chirale autour du centre métallique dans laquelle le substrat se positionnera pour réagir avec le nucléophile sur lequel se crée le nouveau centre chiral, les ligands de Trost¹²⁵ semblent

¹²² Kollmar, M. ; Steinhagen, H. ; Janssen, J. P. ; Goldfuss, B. ; Malinovskaya, S. A. ; Vazquez, J. ; Rominger, F. ; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3103.

¹²³ Vazquez, J. ; Goldfuss, B. ; Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 67.

¹²⁴ Trost, B. M. ; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.

¹²⁵ Trost, B. M. ; Van Kraken, D. L. ; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

particulièrement adaptés pour ce type de « petit » substrat allylique. Ainsi, les ligands de type Trost ont plutôt été introduits pour les alkylations allyliques de type I et IIa, et se révèlent, par exemple, décevants pour la réaction modèle (RM₁, Figure 2 - 25).

- S'il faut dissymétriser les deux extrémités de l'allyle lors de l'attaque du nucléophile, les facteurs électroniques seront très importants. Le choix de ligands bitopiques de type *P,N* s'insère dans ce contexte là, pour le substrat modèle **S**₃. Par contre, les ligands performants pour ce substrat se révèlent souvent moins bons pour les substrats moins encombrés (réaction modèle RM₂ Figure 2 - 25) ou cycliques et d'autres ligands chiraux doivent être utilisés.
- Si un bénéfice est attendu via une interaction secondaire clé dans les états de transition, un ligand portant un « bras » flexible qui pourra interagir avec le nucléophile, par une liaison hydrogène, par exemple sera certainement le plus adapté¹²⁶.

Les ligands diphosphines à symétrie *C*₂ qui avaient montré de très intéressantes propriétés en hydrogénation asymétrique, se révèlent décevants pour les réactions d'alkylation allylique asymétrique. Les ligands azotés, jusque-là peu utilisés, se sont révélés beaucoup plus performants avec notamment les ligands de type bis-oxazoline¹²⁷. L'impact des propriétés électroniques des centres de coordination des ligands peut être évalué par RMN ¹³C sur la partie allylique du complexe. Ainsi, en présence d'un ligand azoté donneur, les signaux des carbones de la partie allylique sont plus déblindés¹²⁸. La réactivité est corrélée aux propriétés électroniques des ligands. Afin de dissymétriser les deux extrémités du ligand, les ligands de type hétéroatome-phosphore sont évidemment très utilisés pour ce type de réaction. Cependant, les substrats cycliques et acycliques ont des réactivités très différentes. La Figure 2 - 25 présente quelques ligands exploités avec succès en substitution allylique de type IIb de deux substrats modèles¹²⁹.

¹²⁶ Hayashi, T.; Yamamoto, A. ; Hagihara, T. ; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191. (b) Hayashi, T.; Kanechira, T. ; Hagihara, T. ; Kumuda, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 113.

¹²⁷ Woerpel, K. A. ; Hinman, M. M. ; Faul, M. M. ; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726.

¹²⁸ Akermark, B. ; Krakenberger, B. ; Hansson, S. ; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, 6, 620.

¹²⁹ Tye, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3, 275.

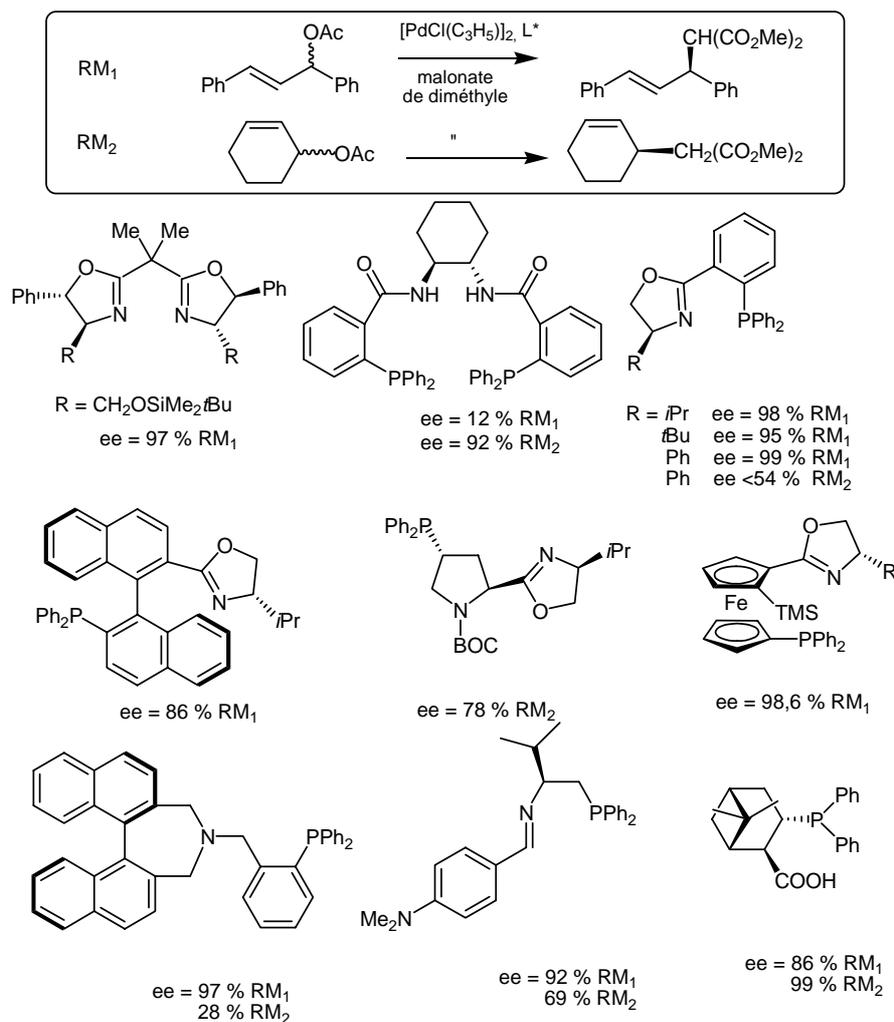


Figure 2 - 25 : Exemples de ligands utilisés en substitution allylique.

2 Les autres réactions de formation de liaisons C-C :

2.1 Addition conjuguée sur les énones¹³⁰ :

Historiquement, jusque dans les années 90, l'addition conjuguée énantiosélective sur les énones se faisait en réaction stoechiométrique en présence de copules chirales¹³¹. Les excès diastéréomériques pouvaient atteindre 99%. Des cuprates hétéroatomiques ont ensuite été introduits utilisant cette fois des ligands chiraux externes, en quantité stoechiométrique. A partir de 1993, Alexakis utilise avec succès, le diéthylzinc associé à un complexe de cuivre en

¹³⁰ (a) Feringa, B. L. ; Naasz, R. ; Imbos, R. ; Arnold, L. A. In *Modern Organocopper Chemistry* Krause, N. Ed. ; Wiley-VCH GmbH: Weinheim, **2002**, p 224, chapitre 7. (b) Sibi, M. P. ; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (c) Krause, N. ; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, *2*, 171.

¹³¹ Rossiter, B. E. ; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 771.

quantité catalytique¹³². La synthèse de la (-)-Muscone, par exemple, est possible par cette réaction avec une sélectivité importante (Figure 2 - 26)¹³³.

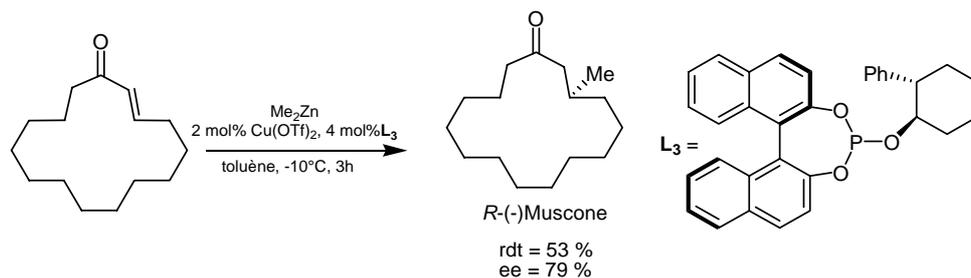


Figure 2 - 26 : Synthèse de la (-)-Muscone par addition conjuguée catalysée par un complexe de cuivre.

Cette réaction trouve son intérêt grâce à la large variété de nucléophiles utilisables. Outre les zinciques, les lithiens, les réactifs de Grignard, les alkylaluminiums¹³⁴ et les acides boroniques sont utilisés. La réaction peut être étendue à différents accepteurs α,β -insaturés, comme les nitriles, les sulfones et les nitroalcènes¹³⁵. Nous développerons à part, le cas de l'addition d'acides boroniques sur les énonés. Divers catalyseurs ont été utilisés à base de nickel¹³⁶, cobalt¹³⁷, titane, palladium ou rhodium.

2.1.1 Les nucléophiles :

Les réactifs de Grignard, associés à des complexes de cuivre, ont tout d'abord été utilisés par Lippard et all.. Pour l'addition des réactifs de Grignard catalysée par les complexes de cuivre, les auxiliaires chiraux sont des ligands aminés ou soufrés. Toutefois, l'utilisation d'un auxiliaire chiral de type phosphine-oxazoline, associée à une optimisation des différents paramètres réactionnels, a permis d'atteindre 87 % d'excès énantiomérique lors de l'addition du butyllithium sur la cyclohexénone **S₁₉** (Figure 2 - 27)¹³⁸.

¹³² Alexakis, A. ; Frutos, J. C. ; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2427.

¹³³ Alexakis, A. ; Benhaim, C. ; Fournieux, X. ; Van Den Heuvel, A. ; Leveque, J. M. ; March, S. ; Rosset, S. *Synlett* **1999**, 11, 1811.

¹³⁴ (a) Takemoto, Y. ; Kuraoka, S. ; Hamaue, N. ; Aoe, K. ; Hiramatsu, H. ; Iwata, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 52, 14177. (b) Fraser, P. K. ; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 776.

¹³⁵ (a) Sewald, N. ; Wendisch *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1341. (b) Versleijen, J. P. G. ; Van Leusen, A. M. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5803. (c) Alexakis, A. ; Benhaim, C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2579.

¹³⁶ (a) Soai, K. ; Hayasaka, T. ; Ugajin, S. ; Yokoyama, S. *Chem. Lett.* **1988**, 1571. (b) K. Soai, M. Okuda, M. Okamoto *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 95. (c) Soai, K. ; Yokoma, S. ; Hayasaka, T. ; Ebihara, K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4148. (d) Soai, K. ; Hayasaka, T. ; Ugajin, S. *Chem. Commun.* **1989**, 516. (e) Bolm, C. ; Ewald, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5011. (f) Bolm, C. ; Ewald, M. ; Felder, M. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1205. (g) De Vries, A. H. M. ; Imbos, R. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1467. (h) Jansen, J. F. G. A. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 581. (i) Fujisawa, T. ; Itoh, S. ; Shimizu, M. *Chem. Lett.* **1994**, 297.

¹³⁷ (a) Kauffmann, T. ; Hopp, G. ; Laarmann, B. ; Stegemann, D. ; Wingbermhühle, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 511. (b) De Vries, A. H. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1377.

¹³⁸ Stangeland, E. L. ; Sammakia, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16503.

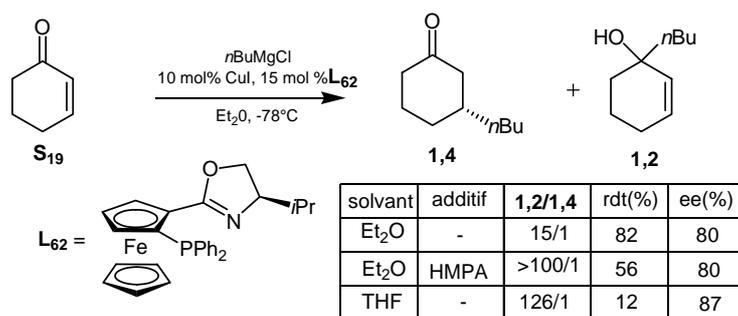


Figure 2 - 27 : Addition d'un réactif de Grignard sur la cyclohexènone.

Par rapport aux réactifs de Grignard, les zinciques présentent l'avantage d'être facilement fonctionnalisables. Le réactif $[(\text{EtO})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3]_2\text{Zn}$, par exemple, peut être obtenu par hydroboration de l'alcène correspondant suivie d'une transmétallation. Ce nucléophile a été appliqué avec succès dans la réaction d'alkylation pour former deux cycles accolés après hydrolyse de l'acétal intermédiaire (Figure 2 - 28)¹³⁹.

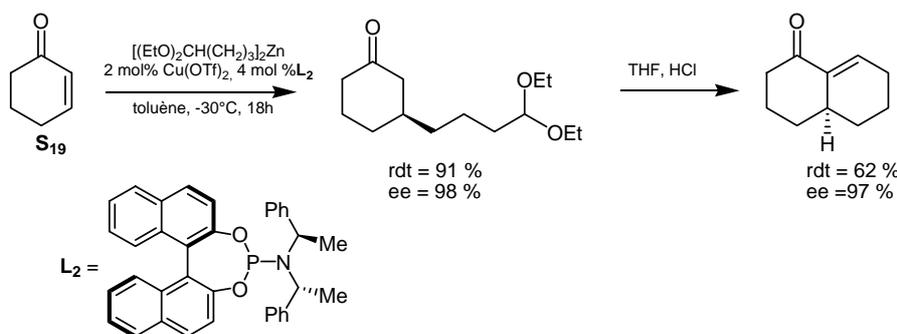


Figure 2 - 28 : Utilisation d'un réactif zincique fonctionnalisé.

2.1.2 Les sels de cuivre précurseurs :

Différents sels de cuivre peuvent être utilisés comme précurseurs catalytiques. Les sels halogénés CuI, CuCl, souvent utilisés pour l'addition des réactifs de Grignard sur les énonés, ne donnent pas les meilleurs catalyseurs dans le cas de l'addition du diéthylzinc. Le sel de cuivre le plus couramment utilisé est le triflate de cuivre (II) : $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. L'espèce réactive Cu(I) est formée à partir du précurseur catalytique Cu(II) par réaction avec un équivalent de diéthylzinc. Le choix de la forme Cu(II) est motivé par son moindre coût et la facilité de manipulation à l'air par rapport à un précurseur de Cu(I) facilement oxydable. Toutefois, l'utilisation des carboxylates de cuivre permet d'atteindre les meilleures sélectivités et conversions. Le thiophène-2-carboxylate de cuivre CuTC et le naphthalénone de cuivre ont été

¹³⁹ Naasz, R. ; Arnold, L. A. ; Pineschi, M. ; Keller, E. ; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104.

utilisés par Alexakis et al.¹⁴⁰ (Figure 2 - 29). L'effet bénéfique lié à l'utilisation des carboxylates a été attribué, par les auteurs, à la fois à la plus grande lipophilie de ces sels, mais aussi à la possibilité de pontages des carboxylates entre le cuivre et le zinc pour former des complexes intermédiaires mixtes zinc-cuivre. Cette interaction permet d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction (Figure 2 - 29).

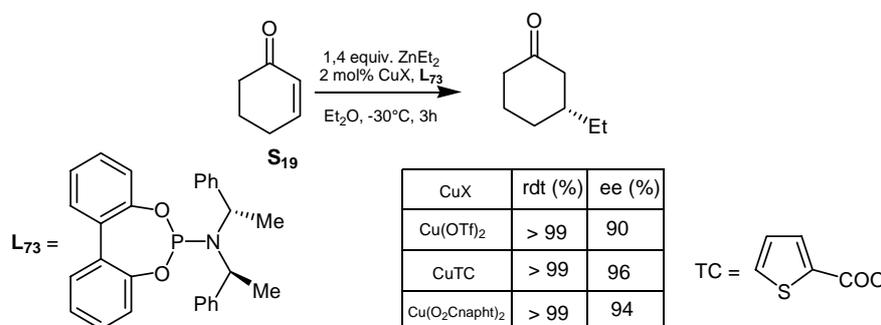


Figure 2 - 29 : Influence des précurseurs de cuivre sur l'énantiosélectivité de l'addition du diéthylzinc.

2.1.3 Le cycle catalytique :

L'étape clé du mécanisme est le transfert d'un fragment alkyle du zinc vers le cuivre (I) pour générer, *in situ*, une espèce organocuvreuse (Figure 2 - 30). Cependant, d'autres hypothèses ont aussi été émises quant à la structure des intermédiaires bimétalliques. Il y a ensuite π -coordination de l'énone sur le centre métallique cuivre. Le complexe est ici probablement bimétallique puisque le zinc peut se coordiner sur le C=O de l'énone. Le transfert de l'alkyle sur l'énone permet de libérer l'énolate de zinc. L'étape d'hydrolyse fournit la cétone souhaitée.

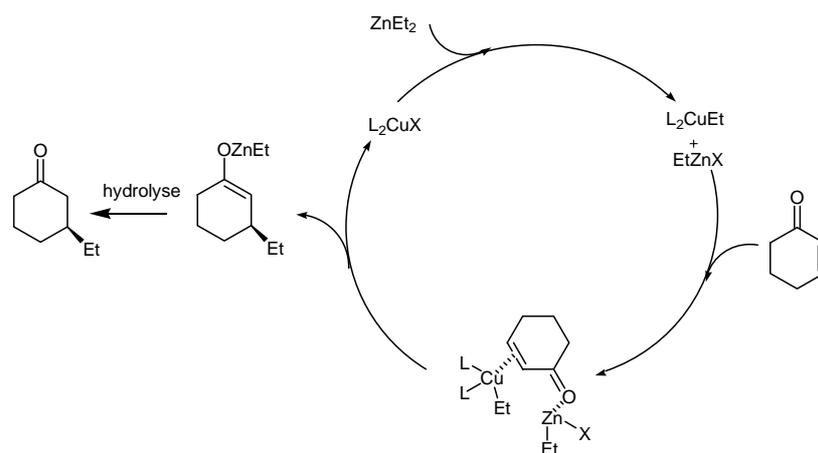


Figure 2 - 30 : Cycle catalytique de l'addition conjuguée du diéthylzinc sur la cyclohexénone.

Il est important de noter que cette réaction est fortement influencée par la concentration en catalyseur, ce qui laisse penser qu'il existe, en solution, plusieurs espèces

¹⁴⁰ Alexakis, A. ; Benhaim, C. ; Rosset, S. ; Human, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5262.

actives en équilibre. Ce point est confirmé par la mise en évidence d'effets non linéaires négatifs ou positifs suivant le ligand¹⁴¹. Les solvants les plus couramment utilisés sont le toluène et le dichlorométhane. Dans les solvants plus coordinants comme le THF ou l'acétonitrile, la réaction est très lente. Des énantiosélectivités importantes peuvent être atteintes dans la majorité des solvants (excepté l'acétonitrile). Il est nécessaire d'adapter les conditions réactionnelles pour optimiser la réaction.

2.1.4 Les substrats :

Les énonés cycliques sont les plus utilisées. La cyclohexénone est le substrat type pour lequel la conformation de l'énone est fixée en *s-trans*. La cyclopenténone constitue un substrat intéressant puisqu'il est un intermédiaire clé dans la synthèse d'analogues de prostaglandines. Cependant, la réaction est plus délicate à mettre en œuvre, dans ce cas là, car l'intermédiaire énolate de zinc s'oligomériserait même à -30°C. De plus, le produit formé, très volatil, est difficile à isoler avec des rendements élevés. Pour pallier ces problèmes, un équivalent de benzaldéhyde est ajouté au milieu réactionnel pour piéger l'énolate de zinc intermédiaire (Figure 2 - 31)¹⁴².

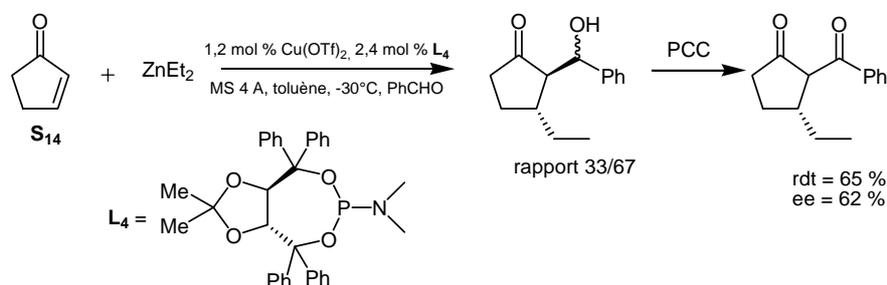


Figure 2 - 31 : Réaction tandem addition conjuguée-aldolisation.

Les cyclohexadiénonés donnent également de bons résultats et présentent, en plus de l'énantiosélectivité (Figure 2 - 32), un problème de dissymétrisation. Les diastéréosélectivités sont très élevées¹⁴³.

¹⁴¹ (a) Arnold, L. A. ; Imbos, R. ; Mandoli, A. ; De Vries, A. H. M. ; Naasz, R. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865. (b) Hu, Y. ; Liang, X. ; Zheng, Z. ; Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2771.

¹⁴² Keller, E. ; Maurer, J. ; Naasz, R. ; Schnader, T. ; Meetsma, A. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2409.

¹⁴³ Imbos, R. ; Brilman, M. H. G. ; Pineschi, M. ; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 623.

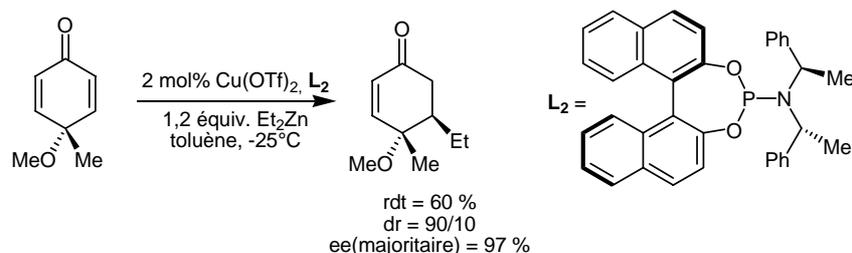


Figure 2 - 32 : Addition du diéthylzinc sur une cyclohexadiénone.

Les substrats acycliques sont également mis en œuvre dans ce type de réaction, mais les structures des ligands doivent être modifiées pour atteindre des énantiométries intéressantes. Les meilleurs ligands mis au point sur les substrats cycliques ne sont plus adaptés. De nouveaux ligands, beaucoup plus encombrés, sont à concevoir pour ces additions. Zhang développe par exemple une phosphine-amine qui permet d'atteindre 96 % d'excès énantiomérique (Figure 2 - 33)¹⁴⁴.

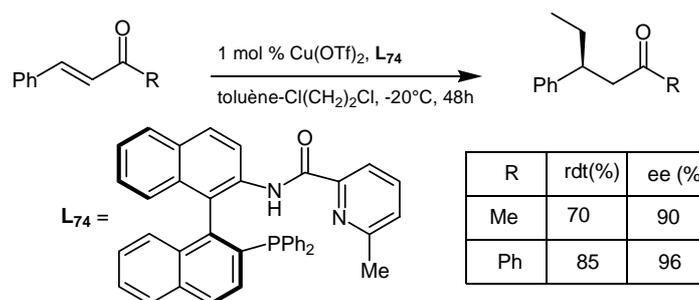


Figure 2 - 33 : Addition conjuguée sur un substrat acyclique.

On peut noter que l'addition sur d'autres espèces que les énones a également été explorée, en particulier l'addition sur les lactones¹⁴⁵, les nitroalcènes¹⁴⁶ et les vinylépoxydes¹⁴⁷.

2.1.5 Les auxiliaires chiraux :

Trois sources de chiralité sont mises à profit pour la conception de ligands valorisables en addition du diéthylzinc sur les énones. La plupart des ligands développés sont des ligands

¹⁴⁴ Hu, X. ; Chen, H. ; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3518.

¹⁴⁵ Yan, M. ; Yang, L. W. ; Wong, K. Y. ; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **1999**, 11.

¹⁴⁶ (a) Sewald, N. ; Wendisch, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1341. (b) Verslegen, J. P. G. ; Van Leusen, A. M. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5803. (c) Luchaco-Cullis, C. A. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192.

¹⁴⁷ (a) Lipschutz, B. H. ; Woo, K. ; Gross, T. ; Buzard, D. J. ; Tirado, R. *Synlett* **1997**, 477. (b) Badalassi, F. ; Crotti, P. ; Macchia, F. ; Pineschi, M. ; Arnold, L. A. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7795.

monodentates de type phosphoré. L'un des premiers à être développé a été le ligand d'Alexakis basé sur la (-)-éphédrine **L₇₅** (Figure 2 - 34)¹⁴⁸.

Les phosphoramidites **L₂**¹⁴⁹, développés par Feringa rencontrent un large succès pour cette réaction car ils induisent des sélectivités très importantes¹⁵⁰. Chan et Reetz développent indépendamment des ligands **L₇₆** très efficaces comportant deux motifs binaphtol pontés par différentes chaînes carbonées très encombrées¹⁵¹. Les ligands phosphites **L₃** apparentés ont été appliqués par Alexakis¹⁵².

Le TADDOL a également été beaucoup employé comme synthon pour la préparation d'auxiliaires chiraux **L₄**, puisqu'il est 10 fois moins cher que le binaphtol¹⁵³. Des ligands de type phosphoramidites¹⁵⁴ ou phosphites¹⁵⁵ ont été synthétisés à partir de ce motif.

Le motif tartrate, facilement accessible, a également été exploité dans le ligand **L₇₇**¹⁵⁴. On note que, récemment, des ligands de type carbène **L₇₈** ont été décrits¹⁵⁶. Ils constituent des équivalents de phosphines riches en électron.

Cependant, des ligands bidentates de type *P,N* ont été appliqués, avec plus ou moins de succès, en addition conjuguée sur les énones. Les phosphine-oxazolines **L₄₉** ont été utilisées par Pfaltz¹⁵⁷. De même, les phosphoferrocène-oxazolines **L₅₃** de Fu ont donné de bons résultats pour cette réaction (ee jusqu'à 91 %) ¹⁵⁸. Des ligands de type *P,N* (*sp*³) ont été mis au point par Zhang¹⁵⁹ et Leighton¹⁶⁰ et *P,N* (*sp*²) par l'équipe de Saitoh¹⁶¹ et Hoveyda¹⁶². Buono utilise les ligands Quiphos¹⁶³ dans cette réaction.

¹⁴⁸ Alexakis, A. ; Mutti, S. ; Normant, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6332.

¹⁴⁹ Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346.

¹⁵⁰ (a) De Vries, A. H. M. ; Meetsma, A. ; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2374. (b) Arnold, L. A. ; Imbos, R. ; Mandoli, A. ; De Vries, A. H. M. ; Naasz, R. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865.

¹⁵¹ (a) Reetz, M.T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1503. (b) Reetz, M.T. ; Goserg, A. ; Moulin, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1189. (c) Yan, M. ; Yang, L. W. ; Wong, K. Y. ; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **1999**, 11. (d) Yan, M. ; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6645. (e) Liang, L. ; Su, L. ; Li, X. ; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7217.

¹⁵² Alexakis, A. ; Benhaim, C. ; Fournioux, X. ; Van den Heuvel, A. ; Levêque, J. M. ; March, S. ; Rosset, S. *Synlett* **1999**, *11*, 1811.

¹⁵³ Alexakis, A. ; Burton, J. ; Vastra, J. ; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3987.

¹⁵⁴ Keller, E. ; Maurer, J. ; Naasz, R. ; Schader, T. ; Meetsma, A. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2409.

¹⁵⁵ Alexakis, A. ; Vastra, J. ; Burton, J. ; Benhaim, C. ; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7869.

¹⁵⁶ Guillen, F. ; Winn, C. L. ; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083.

¹⁵⁷ Knöchel, A. K. H. ; Escher, I. H. ; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 1429.

¹⁵⁸ Shintani, R. Fu, G. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3699.

¹⁵⁹ Hu, X. ; Chen, H. ; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3518.

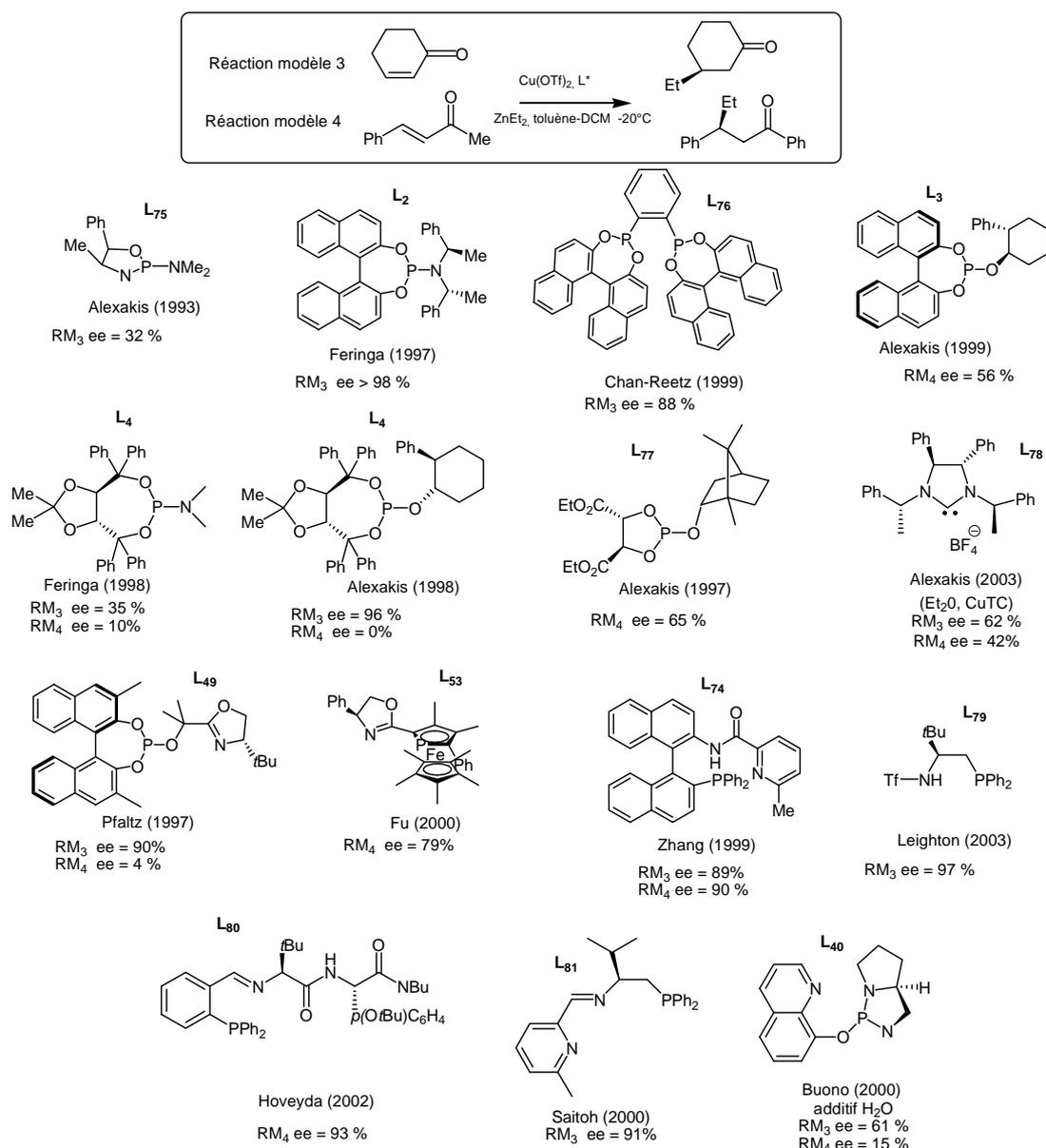


Figure 2 - 34 : Ligands chiraux utilisés pour la réaction d'addition conjuguée sur les énones catalysée par les complexes du cuivre.

2.2 Addition d'acides boroniques sur les énones¹⁶⁴ :

En 1998, Hayashi et Miyaura décrivent le premier exemple d'addition 1,4 asymétrique d'acides boroniques catalysée par les complexes de rhodium. La BINAP associée au complexe Rh(acac)(C₂H₄)₂ a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 97% et un rendement de 64 % en produit d'addition sur la cyclohexénone (Figure 2 - 35)¹⁶⁵. Le

¹⁶⁰ Krauss, I. J. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3201.

¹⁶¹ Morimoto, T. ; Yamaguchi, Y. ; Suzuki, M. ; Saitoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10025.

¹⁶² Mizutani, H. ; Degrado, S. J. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 779.

¹⁶³ Delapierre, G. ; Constantieux, T. ; Brunel, J. M. ; Buono, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2507.

¹⁶⁴ Hayashi, T. ; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829.

¹⁶⁵ Takaya, Y. ; Ogasawara, M. ; Hayashi, T. ; Sakai, M. ; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5579.

rendement relativement modeste est dû à une réaction parasite d'hydrolyse de l'acide boronique.

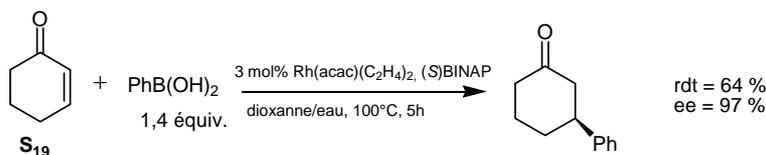


Figure 2 - 35 : Addition d'un acide boronique sur la cyclohexénone.

La réaction peut être réalisée sur différents substrats α,β -insaturés comme les nitroalcènes¹⁶⁶, les phosphonates-alcènes¹⁶⁷, les amides¹⁶⁸ et les esters α,β -insaturés¹⁶⁹ avec des excès énantiomériques atteignant 93%.

Des ligands diphosphines ont surtout été utilisés pour cette réaction. La BINAP reste l'auxiliaire qui donne les meilleurs résultats. Des ligands de type *P,N* ont été aussi testés. Toutefois, les phosphine-oxazolines et le BPPFA (chapitre 1) aboutissent à des conversions très faibles ($\leq 5\%$) et à des produits racémiques¹⁷⁰. Les ligands phosphoramidites, très utilisés pour l'addition du diéthylzinc catalysée par les complexes de cuivre, se révèlent plus performants (ee jusqu'à 99 % sur la cyclohexénone)¹⁷¹.

3 Couplage croisé de Suzuki asymétrique :

Le couplage croisé de Suzuki a été décrit en 1981¹⁷². Il s'agit du couplage entre un acide boronique et un dérivé halogéné aromatique (Figure 2 - 36).

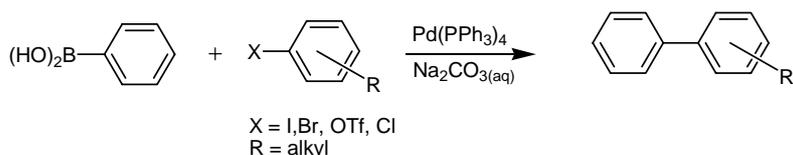


Figure 2 - 36 : Couplage croisé de Suzuki utilisant un acide boronique.

Le mécanisme passe par une étape de transmétallation entre l'acide boronique et le complexe de palladium précurseur qui permet de former un complexe diaryle cationique du

¹⁶⁶ Hayashi, T. ; Senda, T. ; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716.

¹⁶⁷ Hayashi, T. ; Senda, T. ; Takaya, Y. ; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591.

¹⁶⁸ Sakuma, S. ; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944.

¹⁶⁹ Sakuma, S. ; Sakai, M. ; Itooka, R. ; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951.

¹⁷⁰ Takaya, Y. ; Ogasawara, M. ; Hayashi, T. *Chirality* **2000**, *12*, 469.

¹⁷¹ (a) Iguchi, Y. ; Itooka, R. ; Miyaura, N. *Synlett* **2003**, *7*, 1040. (b) Boiteau, J. G. ; Imbos, R. ; Minnaard, A. J. ; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681.

¹⁷² Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

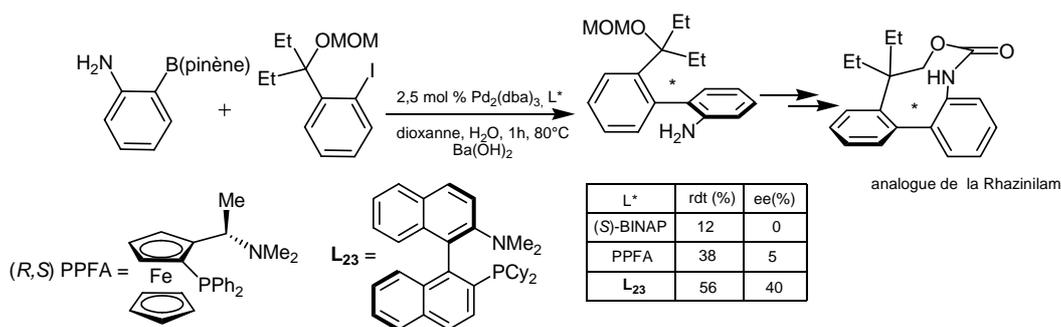


Figure 2 - 38 : Synthèse énantiosélective d'un analogue de la rhazinilam.

L'autre facette de la famille des composés biarylés à chiralité axiale est leur application dans la synthèse d'auxiliaires chiraux. La synthèse de binaphtyles, notamment, présente un intérêt particulier puisqu'ils constituent une structure de base pour de nombreux ligands chiraux efficaces en catalyse. Cammidge¹⁷⁷ et coll. présente le premier couplage croisé de Suzuki en version asymétrique en 2000 (Figure 2 - 39). L'association d'un dérivé iodé et d'hydroxyde de baryum ou de fluorure de césium donne les meilleurs résultats.

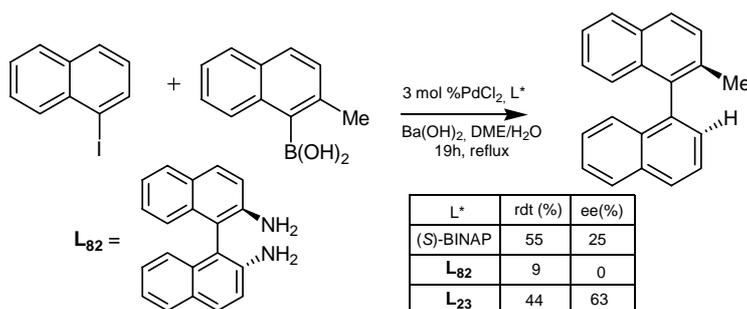


Figure 2 - 39 : Premier couplage de Suzuki asymétrique.

La supériorité des ligands bitopiques *P,N* est illustrée ici. En effet, alors que les ligands diamines conduisent à des produits racémiques, de bonnes sélectivités sont atteintes avec les ligands aminophosphine ferrocéniques. Le meilleur résultat est obtenu en six jours en choisissant le fluorure de césium comme base (85 % d'ee). L'équipe de Buchwald met également à profit des ligands binaphtyle *P,N* L₂₃ pour la synthèse de composés biarylés fonctionnalisés¹⁷⁸ avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 92 %. Plus récemment, Colobert¹⁷⁹ et coll. ont développé la synthèse de composés binaphtyles disubstitués catalysée par les complexes de palladium associés à la BINAP. Ils constatent que pour ce système, le ratio ligand / métal a une forte influence sur le sens de l'énantiosélectivité.

¹⁷⁷ Cammidge, A. N. ; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723.

¹⁷⁸ Yin, J. ; Buchwald, S. L. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051.

¹⁷⁹ Castanet, A. S. ; Colobert, F. ; Broutin, P. E. ; Obringer, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, 13, 659.

4 Réactions de réductions :

4.1 Les différentes méthodes de réductions asymétriques :

Dans le cas de fonctions cétone, la réduction peut se faire par différentes réactions. L'hydrogénation, le transfert d'hydrogène¹⁸⁰ et l'hydrosilylation sont des réactions très étudiées, permettant de valoriser les ligands de type *P,N*. Tout d'abord, la réaction de transfert d'hydrogène s'apparente, dans son bilan, à la réaction de Meerwein-Ponndorf-Verley et présente l'avantage, par rapport à l'hydrogénation, d'utiliser des réactifs liquides et peu coûteux.

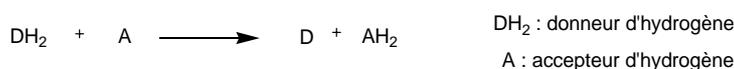


Figure 2 - 40 : Schéma de principe de la réduction par transfert d'hydrogène.

Cette réaction est développée principalement pour la réduction d'alkyl-arylcétones et d'imines. Les aminoalcools et les diamines monotosylés sont les ligands chiraux les plus utilisés. Les complexes [RuCl₂(arène)]₂ associé à la TsDPEN chirale (N-tosyldiphényléthanediamine) sont particulièrement efficaces pour cette classe de cétones¹⁸¹. Néanmoins, des ligands de type *P,N* ont été utilisés avec succès. Les phosphine-oxazolines ferrocéniques ont été utilisées pour la réduction d'une grande variété de cétones. Sammakia¹⁸² obtient des conversions et des énantiosélectivités élevées sur l'acétophénone (Figure 2 - 41). Uemura¹⁸³ teste les mêmes ligands sur les cétones alkylées.

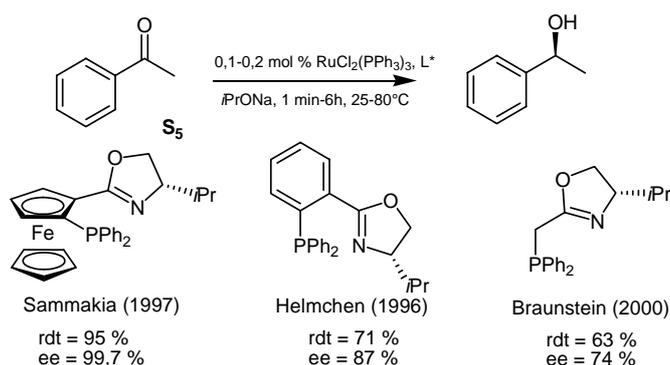


Figure 2 - 41 : Utilisation de ligands phosphine-oxazoline ferrocéniques.

¹⁸⁰ Palmer, M. J. ; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2045.

¹⁸¹ Noyori, R. ; Hashigushi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97.

¹⁸² Sammakia, T. ; Stangeland, E.L. *J. Org. Chem.* **1997**, 6104.

¹⁸³ (a) Nishibayashi, Y. ; Takei, I. ; Uemura, S. ; Hidai, M. *Organometallics* **1999**, 2291. (b) Arikawa, Y. ; Ueoka, M. ; Matoba, K. ; Nishibayashi, Y. ; Hidai, M. ; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 163.

En 1996, Helmchen¹⁸⁴ applique les complexes ruthéniés des phosphine-oxazolines à la réduction par transfert d'hydrogène de cétones aromatiques et aliphatiques. Le complexe $[\text{RuCl}_2(\text{Phox})(\text{PPh}_3)]$ donne d'excellents résultats pour la réduction d'alkylphényle cétones (87 % ee sur l'acétophénone). Le complexe associant le ligand phosphine-oxazoline de Braunstein¹⁸⁵ au ruthénium donne également de bons résultats (ee = 74%).

L'hydrosilylation constitue une autre voie de réduction de cétones et d'imines¹⁸⁶. Les phosphine-oxazolines ont été testées dans cette réaction¹⁸⁷ et donnent de bons résultats.

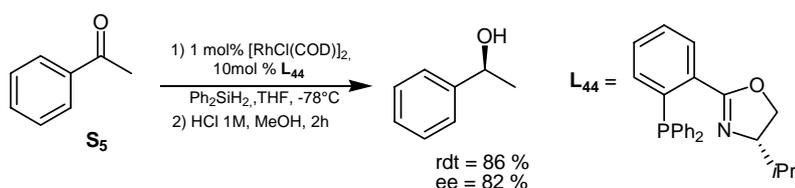


Figure 2 - 42 : Hydrosilylation de l'acétophénone par les complexes de rhodium.

De même, les phosphine-oxazolines ferrocéniques ont été appliquées en utilisant, soit des catalyseurs au rhodium, soit à l'iridium¹⁸⁸.

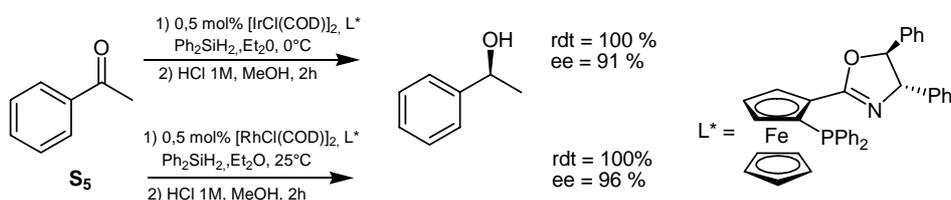


Figure 2 - 43 : Hydrosilylation utilisant des complexes de ligands ferrocéniques.

Seebach¹⁸⁹ utilise un ligand phosphine-oxazoline très encombré basé sur le Taddol et atteint des énantiosélectivités de 84 % en réduction de l'acétophénone.

¹⁸⁴ Langa, J. ; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 1381.

¹⁸⁵ Braunstein, P. ; Graiff, C. ; Naud, F. ; Pfaltz, A. ; Tiripicchio, A. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4468.

¹⁸⁶ (a) Nishiyama, H. *Comprehensive Asymmetric Catal.* **1999**, Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A. ; Yamamoto, H. Ed. , 1, Chap 6.3, p1. (b) Carpentier, J. F. ; Bette, V. *Current Org. Chem.* **2002**, 6, 913.

¹⁸⁷ (a) Newmann, L. M. ; Williams, J. M. J. , McCague, R. ; Potter, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1597. (b) Langer, T. ; Janssen, J. ; Helmchen, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1599.

¹⁸⁸ (a) Nishibayashi, Y. ; Segawa, K. ; Takada, H. ; Ohe, K. ; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 847. (b) Nishibayashi, Y. ; Takei, I. ; Uemura, S. ; Hidai, M. *Organometallics* **1998**, 17, 3420.

¹⁸⁹ Heldmann, D. K. ; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1096.

4.2 Hydrogénation asymétrique d'imines¹⁹⁰ :

Les ligands *P,N* ont souvent été appliqués à la réduction par transfert d'hydrogène. Toutefois, la réaction d'hydrogénation « classique » reste très étudiée et constitue toujours la réaction de choix pour tester les nouveaux ligands chiraux. L'utilisation de la réaction d'hydrogénation présente un intérêt industriel certain, puisqu'il y a alors économie d'atome lors de cette réduction, et aucun sous-produit n'est à éliminer. Cette méthode permet, outre la réduction de cétones et d'imines, l'hydrogénation d'alcènes fonctionnalisés. Nous développerons plus particulièrement ici l'hydrogénation des imines.

L'hydrogénation d'imines comme l'hydrogénation d'alcènes tétrasubstitués s'est développée plus récemment que l'hydrogénation d'alcènes fonctionnalisés¹⁹¹. En effet, si les catalyseurs issus de complexes de rhodium sont efficaces pour ces derniers, ils ne donnent pas de bons résultats en hydrogénation d'imines et d'alcènes encombrés non fonctionnalisés. L'hydrogénation d'imines présente néanmoins un intérêt réel. Les amines chirales constituent une structure importante dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Ainsi, un intermédiaire de la levofloxacin[®], un antibactérien potentiel, peut être synthétisé par hydrogénation d'une imine cyclique utilisant des complexes à base d'iridium (ee jusqu'à 90 % à -10°C)¹⁹². La préparation de plusieurs intermédiaires industriels comportent une étape d'hydrogénation stéréosélective d'imines. Une application industrielle importante de l'hydrogénation d'imines est développée par Ciba-Geigy pour la synthèse d'un précurseur du Métolachlor, un important constituant de l'herbicide Dual[®], avec 80 % d'excès énantiomérique (Figure 2 - 44)¹⁹³.

¹⁹⁰ (a) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000. (b) Haltermann, R. L. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N. , Pfaltz, A. , Yamamoto, H. Eds. ; Springer: Berlin, **1999**, vol. 1, chap. 52, 183.

¹⁹¹ Noyori, R. ; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

¹⁹² Satoh, K. ; Inegana, M. ; Kanai, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 2657.

¹⁹³ (a) Spindler, F. ; Blaser, H. U. *Enantiomer* **1999**, *4*, 557. (b) Vogel, C. ; Aebi, R. (Ciba-Geigy AG), DP 2328340, **1972**. (c) Dorta, R. ; Brogini, D. ; Stoop, R. ; Rügger, H. ; Spindler, F. ; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267. (d) Spindler, F. ; Pugin, B. ; Blaser, H. U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 558.

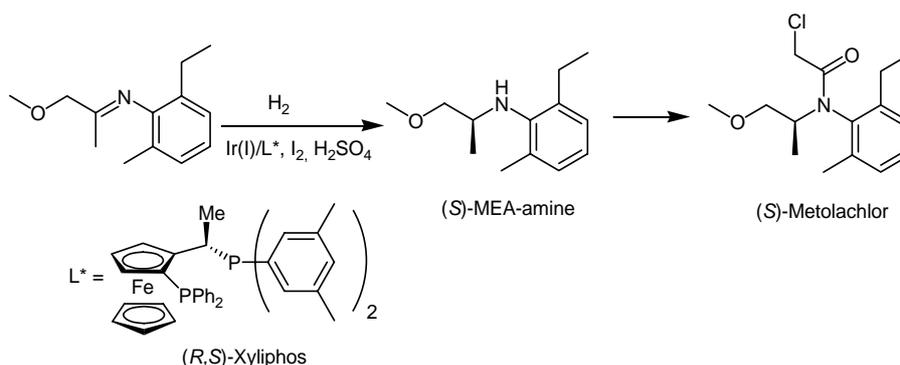


Figure 2 - 44 : Synthèse industrielle du métolachlor.

Les catalyseurs les plus utilisés sont des complexes de rhodium ou d'iridium associés à des ligands diphosphines. L'équipe de Osborn a montré que les dimères Ir(III) de type $[\text{Ir}(\text{PP})\text{HI}_2]_2$ étaient également très actifs en catalyse. L'étude mécanistique a montré que l'espèce active est un monomère hydrure $[\text{Ir}(\text{PP})\text{HI}_2]$ (Figure 2 - 45)¹⁹⁴. Cependant des problèmes de désactivation se posent pour ce catalyseur¹⁹⁵.

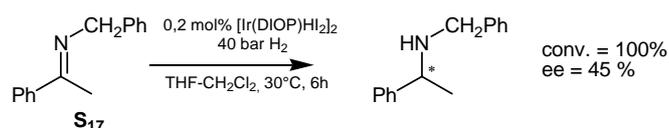


Figure 2 - 45 : Hydrogénation d'une imine par le complexe Iridium-diphosphine.

Plus récemment, l'équipe de Zhang a reporté l'utilisation des ligands binaphane à chiralité axiale pour l'hydrogénation du substrat modèle **S**₁₇ (ee jusqu'à 84 %)¹⁹⁶.

Les ligands de propriétés électroniques modifiées par rapport aux phosphines : phosphites, phosphinites, phosphonites ont été également testés sur la réaction d'hydrogénation. Les ligands AMPP ont ainsi été évalués en hydrogénation d'imines catalysée par les complexes d'iridium formés *in situ*. Les résultats sont très bons pour l'hydrogénation de sels d'iminiums cycliques avec une énantiosélectivité supérieure à 70 % dans le cas de ligands très encombrés sur les substituants phényle (Figure 2 - 46)¹⁹⁷.

¹⁹⁴ Chan, Y. P. ; Osborn, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400.

¹⁹⁵ Bläser, H. U. ; Pugin, B. ; Spindler, F. ; Togni, A. *C. R. Chimie* **2002**, *5*, 379.

¹⁹⁶ Xiao, D. ; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425.

¹⁹⁷ Broger, E. A. ; Burkart, W. ; Hennig, M. ; Scalone, M. ; Schmid, R. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 4043.

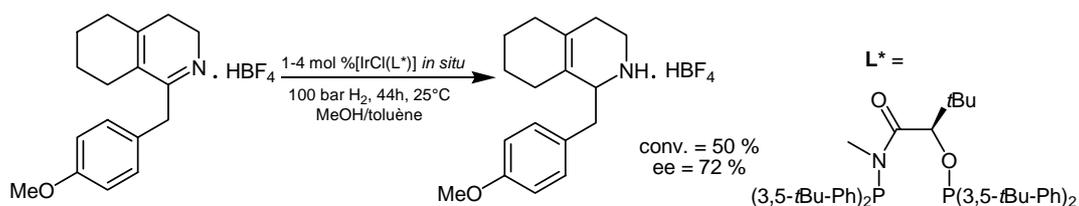


Figure 2 - 46 : Hydrogénation de sels d'iminium cycliques catalysée par les complexes d'iridium-AMPP.

Les ligands L_{83} dérivés des xylooses ont donné des résultats encourageants (Figure 2 - 47)¹⁹⁸.

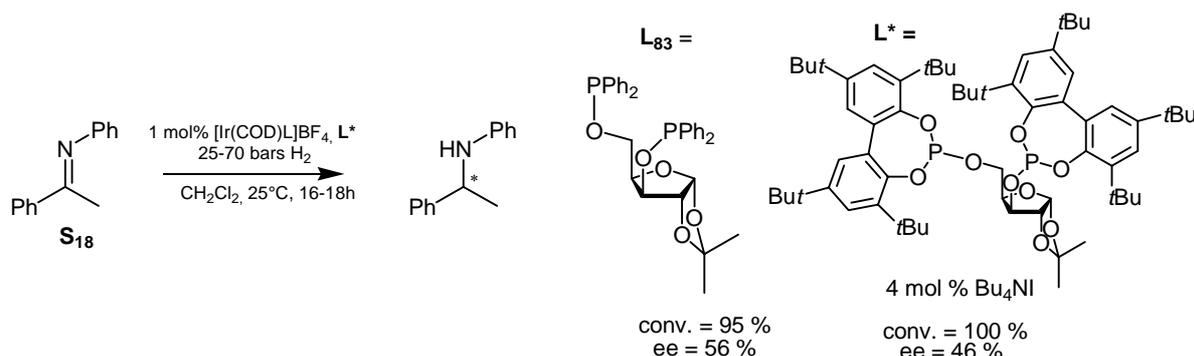


Figure 2 - 47 : Hydrogénation à l'aide de ligands phosphites et phosphinites.

Différents additifs ont été employés afin d'optimiser la sélectivité de la réaction. Les plus couramment utilisés sont les composés iodés tels que le diiode I_2 ou Bu_4NI ¹⁹⁹ qui permettent d'améliorer la sélectivité de la réaction dans le cas des phosphinites. La benzylamine²⁰⁰ et le phtalimide²⁰¹ n'ont pas eu d'effet sur cette réaction. La pyridine est un additif, à associer à des catalyseurs d'iridium associés à des ligands oxyde de phosphine²⁰². L'excès énantiomérique après réduction du substrat S_{17} passe de 69 % à 78 % en présence de pyridine (Figure 2 - 48).

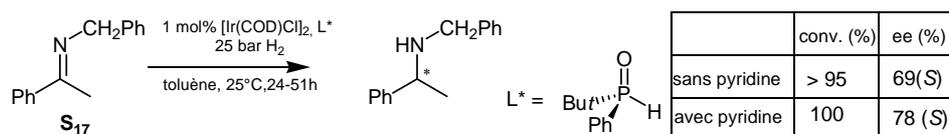


Figure 2 - 48 : Hydrogénation par les complexes d'iridium-oxyde de phosphine.

Ce dernier catalyseur utilise un complexe chloré neutre pour la réaction catalytique. Les ligands *P,N* ont également été utilisés pour cette réaction, mais ils mettent en jeu des complexes cationiques d'iridium qui peuvent être isolés et caractérisés avant utilisation en

¹⁹⁸ Guiu, E. ; Munoz, B. ; Castillon, S. ; Claver, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 169.

¹⁹⁹ (a) Spindler, F. ; Pugin, B. ; Blaser, H. U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 558. (b) Chan, Y. P. ; Osborn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400.

²⁰⁰ Taní, K. ; Onouchi, J. ; Yamagata, T. ; Kataoka, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 955.

²⁰¹ Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2661.

²⁰² Jiang, X. B. ; Minnaard, A. J. ; Hessen, B. ; Feringa, B. L. ; Duchateau, A. L. L. ; Andrien, J. G. O. ; Boogers, J. A. F. ; De Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1503.

catalyse. L'équipe de Guiry a testé les ligands pyrrolidinylphosphine déjà évalués en alkylation allylique, sur la réaction d'hydrogénation d'imines issues de l'acétophénone. Le substrat **S₁₈** est ainsi converti efficacement avec une énantiosélectivité modérée (ee jusqu'à 52%)²⁰³.

Les phosphine-oxazolines ont également fait l'objet d'études en hydrogénation avec de très bons résultats (Figure 2 - 49)²⁰⁴.

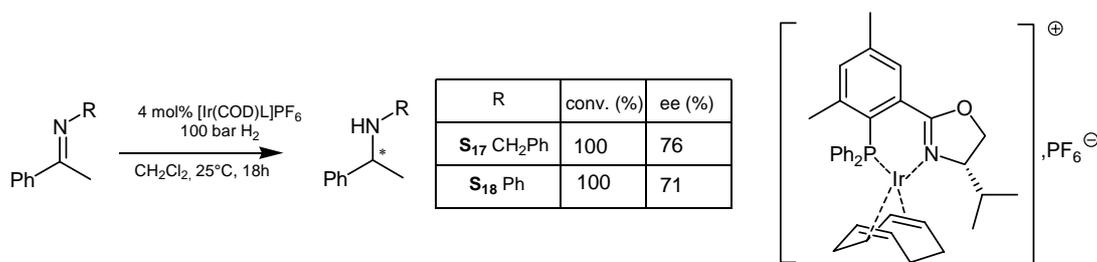


Figure 2 - 49 : Hydrogénation des imines issues de l'acétophénone.

Les additifs (diode, phthalimides ou amines) ont une influence négative sur la sélectivité de la réaction réalisée en présence de ligands *P,N* contrairement aux résultats montrés en utilisant les complexes d'iridium-diphosphines. Par ailleurs, le choix du contre-ion a une forte influence sur la sélectivité des réactions d'hydrogénation d'alcènes encombrés²⁰⁵. En particulier, les résultats sont améliorés en utilisant comme contre-ion le tétrakis[3,4-bis(fluorométhylphényl)]borate (noté BARF) à la place du PF₆ (87 % d'ee au lieu de 83 % sur le substrat **S₁₈** dans les mêmes conditions)²⁰⁶. Il a été montré dans cette étude que la pression de dihydrogène appliquée à la réduction a peu d'influence sur la sélectivité de la réaction.

Un effet remarquable de la concentration du catalyseur en solution a été mis en évidence : la diminution de la concentration en substrat et en catalyseur permet d'augmenter de manière significative la sélectivité de la réaction (jusqu'à 89 % sur le substrat **S₁₈**). Ces mêmes ligands phosphine-oxazolines ont fait l'objet d'investigations dans le CO₂ supercritique comme solvant. Toutefois, les résultats sont moins bons que ceux obtenus en solvant polaire⁸⁶.

Des ligands, modifiés sur le phosphore par un groupement phosphinite, ont été mis au point par Pfaltz et coll.²⁰⁷ à partir des squelettes déjà utilisés pour les ligands JM-Phos²⁰⁸ et

²⁰³ Cahill, J. P. ; Lightfoot, A. P. ; Goddard, R. ; Rust, J. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4307.

²⁰⁴ (a) Pfaltz, A. *Chimia* **2001**, *55*, 708. (b) Von Matt, P. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566. (c) Schnider, P. ; Koch, G. ; Pretot, R. ; Wang, G. ; Bohnen, F. M. ; Kruger, C. ; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887.

²⁰⁵ Lightfoot, A. ; Schnider, P. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.

²⁰⁶ Kainz, S. ; Brinkmann, A. ; Leitner, W. ; Pfaltz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6421.

²⁰⁷ Menges, F. ; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40.

qui ont donné de bons résultats en hydrogénation d'alcènes substitués. Des énantiosélectivités allant jusqu'à 80 % ont été atteintes (Figure 2 - 50).

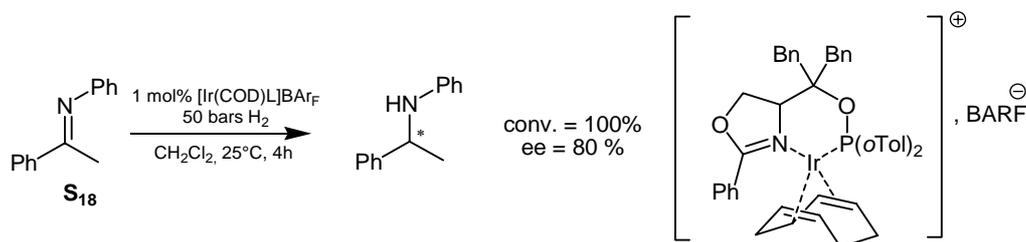


Figure 2 - 50 : Hydrogénation énantiosélective d'imines.

Enfin, des ligands basés sur le thiophène et le benzothiophène ont également été mis en œuvre dans cette réaction afin de varier les effets électroniques sur l'atome de phosphore. Ces ligands donnent de très bons résultats en hydrogénation d'imines issues de l'acétophénone avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 86 % (Figure 2 - 51)²⁰⁹.

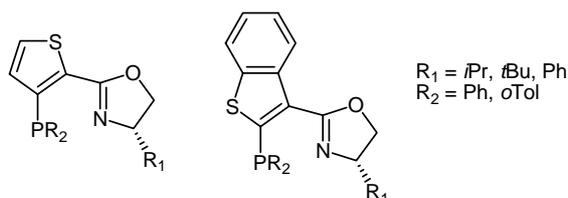


Figure 2 - 51 : Ligands basés sur les thiophènes et benzothiophènes.

5 Conclusion :

Nous avons montré dans ce chapitre que les ligands bitopiques *P,N* pouvaient être utilisés dans de nombreuses réactions catalytiques énantiosélectives. Ces ligands sont particulièrement adaptés aux réactions de formation de liaisons C-C comme la réaction d'alkylation allylique asymétrique. Un accent particulier a été mis ici sur les réactions qui ont été étudiées dans ce travail (alkylation allylique asymétrique, addition conjuguée sur les énonés et couplage croisé de Suzuki), mais de nombreuses autres réactions sont envisageables en utilisant comme auxiliaires chiraux les ligands *P,N*. Cette réaction constitue en effet un outil précieux pour la formation de carbones quaternaires chiraux²¹⁰. De même, la réaction de

²⁰⁸ (a) Hou, D. R. ; Reibenspies, K. ; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206. (b) Hou, D. R. ; Reibenspies, K. ; Colacot, T. J. ; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5391.

²⁰⁹ Cozzi, G. ; Menges, F. ; Kaiser, S. *Synlett* **2003**, *6*, 833.

²¹⁰ Dounay, A. B. ; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

Diels Alder peut être appliquée en catalyse par des complexes de cuivre²¹¹ et de palladium²¹². La réaction d'hydrogénation d'imines a en outre été présentée car elle est d'un réel intérêt industriel et a été étudiée avec les auxiliaires synthétisés dans cette étude.

Les chapitres suivants présentent les résultats obtenus pendant ce travail. Tout d'abord, la synthèse et la caractérisation des auxiliaires chiraux synthétisés, aminophosphine-oxazoline, seront présentées pour les différentes structures accessibles (chapitre 3). Ensuite, les applications de ces nouveaux auxiliaires chiraux seront présentées. L'alkylation allylique asymétrique a fait, en plus, l'objet d'une étude mécanistique alliant l'analyse RMN et la modélisation moléculaire et sera présentée au chapitre 4. Les autres réactions catalytiques comme l'addition conjuguée sur les énonés, le couplage croisé de Suzuki et l'hydrogénation d'imines feront l'objet du chapitre 5.

²¹¹ Sagasser, I. ; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 261.

²¹² Hiroi, K. ; Watanabe, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, 13, 1841.

1 Présentation du sujet de thèse :

Nous avons montré dans les chapitres 1 et 2 que les ligands bitopiques *P,N* occupent une place grandissante en catalyse asymétrique. Ils se révèlent, en effet, très performants pour de nombreuses réactions catalytiques. Parmi ces ligands, les phosphine-oxazolines constituent une classe de ligands très modulables qui donnent souvent d'excellents résultats en alkylation asymétrique allylique pour ne citer que cette réaction.

Les effets électroniques induits par les ligands ont de fortes répercussions sur le centre métallique catalytique, plus particulièrement les substituants portés par l'atome de phosphore. Par exemple, pour les phosphine-oxazolines, les ligands contenant, sur la partie phosphorée, des substituants électroattracteurs comme les bis(pentafluorophényl)phosphine dans le ligand **L44**, ont induit des résultats meilleurs que les ligands phosphine-oxazolines standards correspondants. Il peut être aussi envisagé de modifier, non les substituants portés par l'atome de phosphore, mais l'atome sur lequel l'atome de phosphore est ancré. Les ligands aminophosphines comportant une liaison N-P correspondent à ce type de modulation.

La π -acidité de Lewis des ligands aminophosphine sera plus importante que celle d'une phosphine classique grâce à la présence de l'atome d'azote adjacent. La rétrodonation de l'orbitale $d\pi$ du centre métallique vers l'orbitale $\sigma^*(X-P)$ du ligand est plus forte pour une aminophosphine que pour une phosphine. Cela s'explique par la position relative des orbitales $\sigma^*(C-P)$ et $\sigma^*(N-P)$ qui implique que, dans le cas des aminophosphines, l'interaction $d\pi / \sigma^*(N-P)$ soit plus forte. Cet effet est modulé par l'effet σ -donneur dû au doublet non liant de l'atome d'azote (Figure 3 - 1).

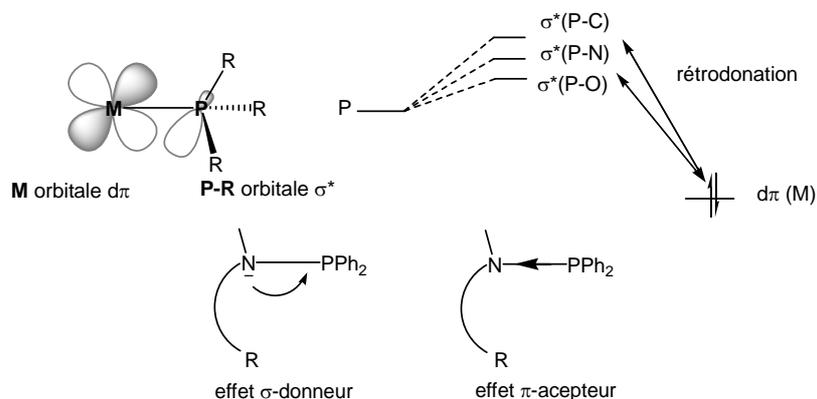


Figure 3 - 1 : Schématisation des effets électroniques de la partie aminophosphine.

La liaison X(hétéroatome)-P a suscité un grand intérêt. Cela se traduit par la description d'auxiliaires chiraux contenant cette liaison. Par exemple, des ligands

pyrrolylphosphines ont été développés par Pfaltz²¹³ dans le but d'exploiter les propriétés π -acceptrices des auxiliaires. Cependant les pyrrolylphosphines, comme les aminophosphines, sont sensibles à l'hydrolyse acide et requièrent des conditions inertes de synthèse. Leur préparation est réalisée par condensation de chlorure de diphenylphosphine sur le pyrrole fonctionnalisé (Figure 3 - 2).

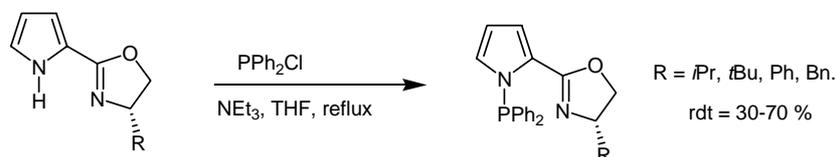


Figure 3 - 2 : Synthèse de pyrrolylphosphine-oxazolines.

La synthèse de la partie aminophosphine N-P a été mise au point au laboratoire lors de la préparation des ligands AMPP (aminophosphine-phosphinites). La synthèse est réalisée par phosphinylation utilisant le chlorure de diphenylphosphine commercial en présence de triéthylamine sous atmosphère inerte (Figure 3 - 3).

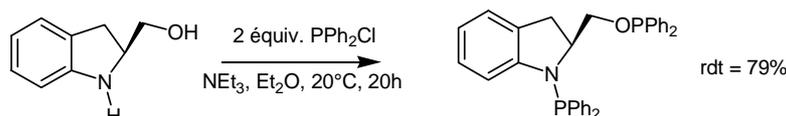


Figure 3 - 3 : Synthèse d'un ligand AMPP issu de l'acide indoline carboxylique.

Par ailleurs, les squelettes chiraux issus du pool chiral sont très exploités dans la conception de nouveaux auxiliaires chiraux²¹⁴. La proline, par exemple, a été très souvent utilisée pour la synthèse de ligands comme le montrent les exemples de la Figure 3 - 4.

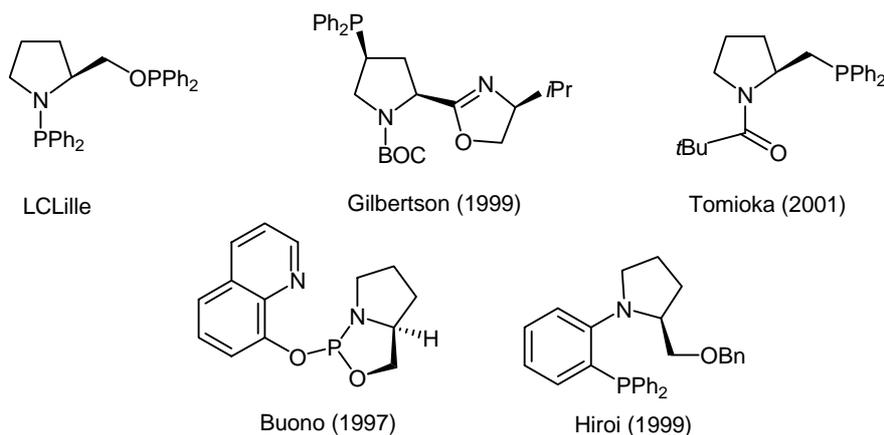


Figure 3 - 4 : Exemples de ligands chiraux utilisant le squelette proline²¹⁵.

²¹³ Cozzi, P. G. ; Zimmermann, N. ; Hilgraf, R. ; Schaffner, S. ; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 5, 450.

²¹⁴ Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935.

²¹⁵ (a) Agbossou, F. ; Carpentier, J. F. ; Hapiot, F. ; Suisse, I. ; Mortreux, A. *Chem. Coord. Rev.* **1998**, 178-180, 1615. (b) Gilbertson, S. R. ; Xie, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 18, 2750. (c) Nakagawa, Y. ; Kanai, M. ; Nagaoka, Y. ; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10295 ; Kanai, M. ; Nakagawa, Y. ; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3843. (d) Brunel, J. M. ; Constantieux, T. ; Labande, A. ; Lubatti, F. ; Buono, G.

Pour la conception d'une nouvelle famille de ligands nous avons voulu associer ces deux facteurs, à savoir, l'utilisation d'une liaison N-P permettant d'induire des effets électroniques différents de ceux présents dans les phosphine-oxazolines classiques et l'utilisation des aminoacides du pool chiral comme source de chiralité. Les aminoacides précurseurs ont été sélectionnés sur la base des résultats issus de la chimie des ligands AMPP. Il avait été observé que les aminoacides présentant des squelettes carbonés cycliques conduisaient aux meilleures énantiosélectivités en hydrogénation de toute une gamme de cétones fonctionnalisées²¹⁶. Nous avons donc sélectionné les mêmes squelettes carbonés pour la mise au point des nouveaux ligands. La préparation des premiers représentants de cette nouvelle famille a été recherchée en faisant varier uniquement le squelette « amino ». Les nouveaux ligands sont donc synthétisés à partir de deux aminoacides servant de support, pour le premier, à la partie aminophosphine et, pour le second, au résidu oxazoline. Les ligands aminophosphine-oxazolines ciblés sont présentés Figure 3 - 5 et sont basés sur l'acide (*L*)-indoline carboxylique, la (*L*)-proline, l'acide (*S*)-tétrahydroisoquinoléine carboxylique et l'acide (*L*)-pyroglutamique.

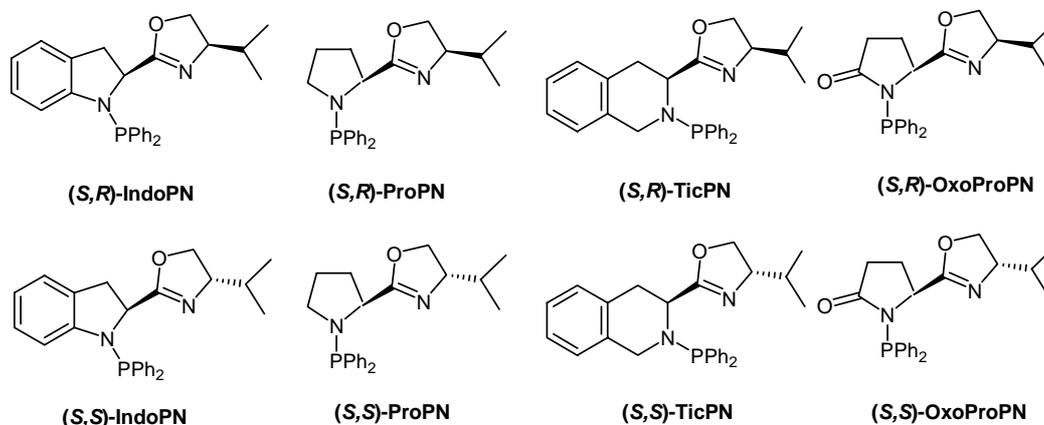


Figure 3 - 5 : Les huit ligands envisagés.

2 Stratégie de synthèse :

Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 5971. ; Brunel, J. ; Del Campo, B. ; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9663. (e) Hiroi, K. ; Suzuki, Y. *Heterocycles* **1999**, *50*, 89 ; Hiroi, K. ; Suzuki, Y. ; Abe, I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 1173.

²¹⁶ Agbossou-Niedercorn, F. ; Suisse, I. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 145.

Dans un premier temps, les substituants de l'atome de phosphore seront des groupements phényle afin d'avoir accès aux premiers auxiliaires chiraux de cette famille.

Le choix du substituant sur le cycle oxazoline a été fait au vu des résultats catalytiques décrits avec des ligands phosphine-oxazolines. Le substituant *isopropyle* est celui qui donne les meilleurs résultats, en particulier, dans la réaction d'alkylation asymétrique allylique. C'est ce substituant que nous avons donc choisi pour la synthèse des premiers représentants de la famille des aminophosphine-oxazolines.

Même si nous nous limitons à certaines structures, ces ligands seront très facilement modulables ultérieurement : le substituant porté par le cycle oxazoline peut être modifié ainsi que les substituants sur l'atome de phosphore et que les structures des squelettes aminophosphines afin d'ajuster les propriétés électroniques et stériques des ligands aux réactions catalytiques étudiées.

Les deux parties aminophosphine et oxazoline peuvent être synthétisées séparément. Deux rétrosynthèses ont été envisagées. La première méthode (voie A) consiste à introduire la partie oxazoline en début de synthèse et à former la liaison N-P dans une dernière étape. L'amine doit alors être protégée jusqu'à l'étape de phosphinylation. La seconde voie (voie B) consiste en l'introduction de la partie phosphorée en début de synthèse. Le cycle oxazoline est ensuite construit à partir de l'acide carboxylique.

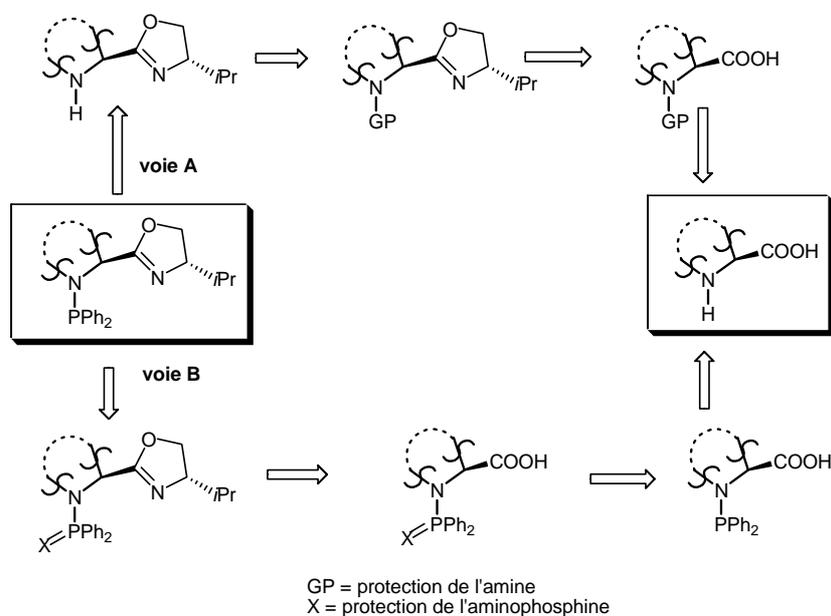


Figure 3 - 6 : Analyse rétrosynthétique des ligands aminophosphine-oxazoline.

3 Synthèse des ligands : Résultats préliminaires :

3.1 Synthèse selon la voie A :

Cette route est la voie d'accès au ligand la plus rapide et présente un nombre limité d'étapes de synthèse (Figure 3 - 7). La synthèse est réalisée à partir d'acides aminés protégés commerciaux.

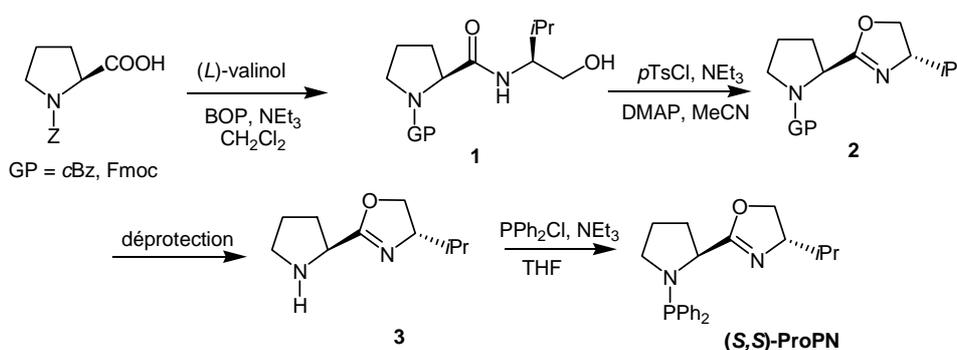


Figure 3 - 7 : Synthèse d'un ligand selon la voie A.

Deux types de protection ont été utilisés sur l'acide aminé de départ, toutes deux permettant une déprotection ultérieure en présence du cycle oxazoline. Les étapes de synthèse identiques à celles de la voie B sont détaillées dans le paragraphe suivant. Nous ne décrirons donc ici que les résultats impliquant les groupes protecteurs²¹⁷.

La synthèse du ligand **(S,S)ProPN** a été entreprise à partir de la Fmoc-proline commerciale. Le produit de couplage de **1** avec le valinol est obtenu avec un rendement de 81 %. Mais, l'étape de cyclisation, destinée à fournir **2**, se révèle délicate puisqu'il y a clivage du groupement Fmoc dans les conditions de la réaction pour obtenir le composé **2**. Le fluorène est identifié et le produit formé se décompose.

La synthèse du ligand **(S,S)ProPN** a aussi été réalisée à partir de la cBz-proline commerciale. Le produit **2**, issu du couplage et de la cyclisation, a pu être obtenu avec un rendement global de 82 % pour les deux étapes. La déprotection a pu être réalisée par hydrogénolyse catalysée par le palladium sur charbon. Toutefois, la réaction de déprotection se révèle insuffisamment reproductible. Le ligand **(S,S)ProPN** a néanmoins été obtenu par cette voie, mais cette stratégie de synthèse a toutefois été abandonnée au profit de la seconde voie de synthèse qui est plus efficace.

On peut noter que, très récemment, l'équipe de Guiry²¹⁸ a utilisé une synthèse similaire pour l'obtention de pyrrolidine-oxazolines qui ont été appliquées en catalyse asymétrique de

²¹⁷ Blanc, C. *DEA de chimie organique et macromoléculaire de Lille 1*, juin 2001.

²¹⁸ Mcmanus, H. A. ; Barry, S. M. ; Andersson, P. G. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3405.

réduction par transfert d'hydrogène. Le rendement de l'étape de déprotection du groupement *cBz* varie entre 40 et 68 %.

3.2 Synthèse selon la voie B :

Différentes protections de l'atome de phosphore peuvent être mise en œuvre. Trois d'entre elles semblent compatibles avec notre étude : les résidus obtenus peuvent être des oxydes de phosphine, des thiophosphines et des phosphinoboranes. Nous ferons d'abord quelques rappels sur les caractéristiques de ces trois types de protection, avant de décrire la synthèse des ligands.

3.2.1 Les oxydes de phosphine :

Les oxydes de phosphine $R_3P=O$ sont utilisés pour protéger des phosphines facilement oxydables, comme les phosphines primaires et secondaires, mais sont également des intermédiaires pour la synthèse de phosphores chiraux. La déprotection se fait par réduction des oxydes de phosphine en présence de trichlorosilane $HSiCl_3$ ²¹⁹.

La méthylphénylbenzylphosphine optiquement pure, par exemple, peut être obtenue par réduction de l'oxyde de phosphine optiquement pure correspondant en présence ou en l'absence de base ce qui conduit, respectivement, à une inversion ou à une rétention de configuration sur l'atome de phosphore (Figure 3 - 8). La pureté optique du produit isolé à l'issue de la réaction avec inversion de configuration dépend fortement du choix de l'amine et semble optimale en présence de triéthylamine.

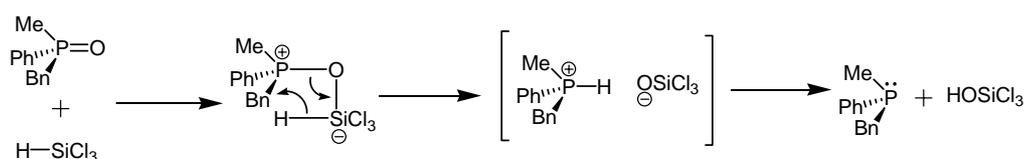


Figure 3 - 8: Réduction d'un oxyde de phosphine par le trichlorosilane en absence de triéthylamine.

D'autres méthodes de réduction existent, utilisant le diphenylsilane²²⁰ ou le PMHS (polyméthylhydrosiloxane) associé à l'isopropoxyde de titane (IV)²²¹. Le phénylsilane $PhSiH_3$ permet la réduction des oxydes de phosphines chiraux avec complète rétention de configuration.

²¹⁹ Horner, L. ; Balzer, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1157.

²²⁰(a) Marsi, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4724. (b) Marsi, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 265.

²²¹ Coumbe, T. ; Lawrence, N. J. ; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 625.

Dans notre étude, l'objectif est de protéger une aminophosphine. Il n'existe pas d'exemple où les phosphinamides $R_2NP(=O)R'R''$ sont utilisés comme protection d'aminophosphine. Ils sont surtout utilisés comme auxiliaires chiraux dans les réactions de réduction des cétones par le borane. Ce sont des composés faciles à préparer à partir de l'amine correspondante. En effet, par condensation du chlorure d'oxyde de phosphine, on obtient, avec des rendements élevés, les phosphinamides stables à l'air²²².

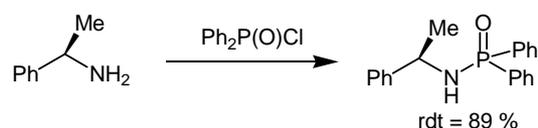


Figure 3 - 9 : Synthèse d'un phosphinamide.

L'intérêt des phosphinamides réside dans la possibilité de création de phosphores chiraux. En effet, la substitution sélective sur le chlorure d'oxyde de phosphine intermédiaire permet la synthèse d'oxydes de phosphine chiraux.

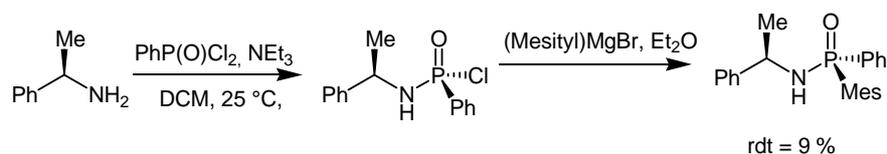


Figure 3 - 10 : Formation diastéréosélective d'un phosphinamide chiral.

Puisque les phosphinamides sont, pour la plupart, des auxiliaires chiraux en tant que tels, aucune méthode de déprotection spécifique de cette fonction n'est décrite dans la littérature.

3.2.2 Les phosphinoboranes :

Les phosphines peuvent être protégées sous forme de phosphinoboranes²²³. Les complexes phosphinoboranes sont facilement obtenus par réaction avec un excès de borane en solution (Figure 3 - 11).

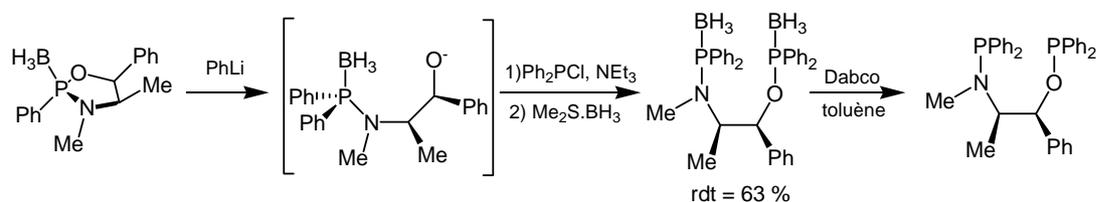


Figure 3 - 11 : Synthèse d'un ligand AMPP utilisant un phosphinoborane.

²²² Burns, B. ; Studley, J. R. ; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7105.

²²³ (a) Jugé, S. ; Stephan, M. ; Lafitte, J. A. ; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357. (b) Jugé, S. ; Stephan, M. ; Genêt, J. P. ; Halut-Desportes, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 531. (c) Imamoto, T. ; Oshiki, T. ; Onozawa, T. ; Kusumoto, T. ; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244.

La déprotection se fait par échange avec une amine secondaire, la diéthylamine et la morpholine ou le dabco (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane). Cette décomplexation se fait de manière stéréosélective et permet l'obtention de phosphines chirales à partir de phosphinoboranes chiraux.

3.2.3 Les thiophosphines :

Les thiophosphines sont essentiellement utilisées comme groupement protecteur des phosphines lors de la synthèse d'auxiliaires chiraux phosphorés. Toutefois, quelques applications de thiophosphines, directement comme ligands, peuvent être citées. Il s'agit de réactions non asymétriques comme par exemple : la réaction de Pausand-Khand catalysée par le cobalt²²⁴ et la réaction de bisalkoxycarbonylation catalysée au palladium²²⁵ qui donnent de meilleurs résultats avec les thiophosphines qu'avec les phosphines correspondantes. Néanmoins, récemment, l'équipe de Shi s'est intéressée à l'application d'une thiophosphine chirale en addition de diéthylzinc sur des imines²²⁶ (Figure 3 - 12) ou des énones²²⁷.

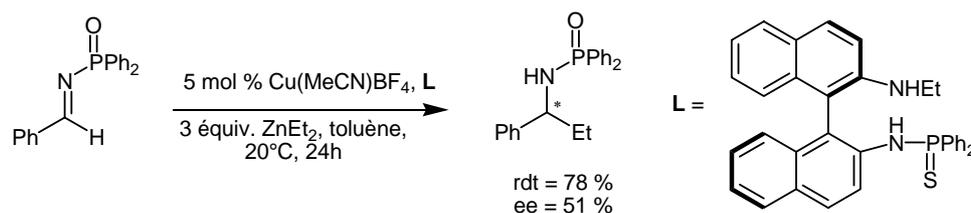


Figure 3 - 12 : Addition du diéthylzinc sur une phosphinylimine catalysée par des complexes de cuivre.

La synthèse des thiophosphines (Figure 3 - 13) se fait, le plus généralement, en présence de soufre solide en suspension dans la plupart des solvants (THF, acétonitrile ou toluène). La déprotection est réalisée par une réaction d'oxydoréduction de surface avec le nickel de Raney²²⁸.

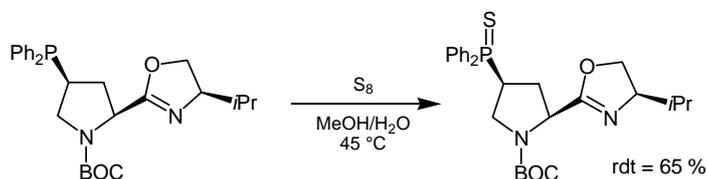


Figure 3 - 13 : Protection d'une phosphine en thiophosphine.

²²⁴ Hayashi, M. ; Hashimoto, Y. ; Yamamoto, Y. ; Usuki, J. ; Saigo, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 631.

²²⁵ Hayashi, M. ; Takezki, H. ; Hashimoto, Y. ; Takaoki, K. ; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7529.

²²⁶ (a) Shi, M. ; Wang, C. J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 971. (b) Wang, C. J. ; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6229.

²²⁷ Shi, M. ; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 167.

²²⁸ Gilbertson, S. R. ; Chang, C. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8424.

Un autre mode de déprotection consiste en un transfert de l'atome soufre sur une autre phosphine présente en excès.

Après ces rappels, nous allons décrire la synthèse des nouveaux ligands réalisée en utilisant ces deux modes de protection : S ou O. La protection via un phosphinoborane n'a pas été envisagée dans un premier temps car elle semblait moins adaptée à la synthèse envisagée du fait de sa plus faible stabilité aux conditions (hautes températures par exemple).

4 Synthèse des ligands :

4.1 Introduction :

La mise au point de chacune des étapes est décrite sur le principe du schéma général présenté Figure 3 - 14 .

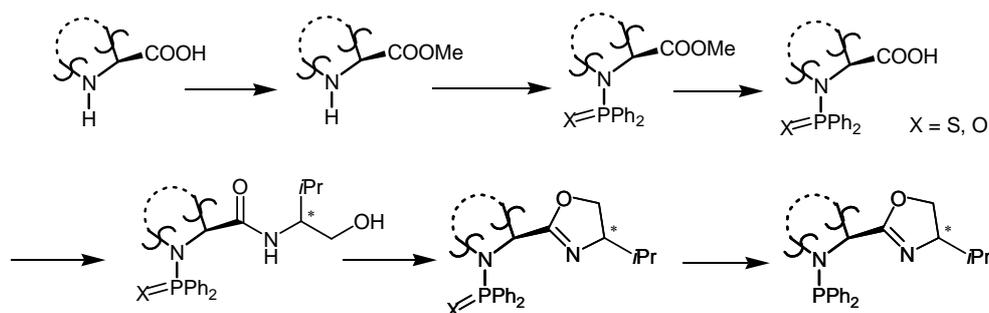


Figure 3 - 14 : Schéma général de la synthèse par la voie B *via* des thiophosphines.

La numérotation des intermédiaires obtenus se fera en parallèle pour les quatre structures ; les lettres se rapportent au squelette de base de l'acide aminé (Tableau 3 - 1).

Taleau 3 - 1 : Notation utilisée pour les intermédiaires.

Aminoacide	Lettre utilisée
Acide (<i>L</i>)-indoline carboxylique	a
(<i>L</i>)-Proline	b
Acide (<i>S</i>)-tétrahydroisoquinoléine carboxylique	c
Acide (<i>L</i>)-pyroglutamique	d

La synthèse a été menée selon le même protocole à partir de chacun des quatre aminoacides. Nous nous limiterons à la description de la synthèse totale à partir de l'acide indoline carboxylique, tout en mentionnant les points essentiels relatifs à la synthèse à partir des autres aminoacides.

4.2 Synthèse des ligands via les thiophosphines :

4.2.1 Préparation des esters de thiophosphine :

Le produit de départ est l'ester méthylique ou éthylique de l'acide optiquement pur choisi. L'ester méthylique issu de la (*L*)-proline **1b** et l'ester éthylique issu de l'acide (*L*)-pyroglutamique **1d** sont commerciaux, alors que les esters méthyliques de l'acide (*L*)-indoline carboxylique et de l'acide (*S*)-tétrahydroisoquinoléine carboxylique sont synthétisés par réaction avec le chlorure de thionyle dans le méthanol (Figure 3 - 15). Les deux produits **1a** et **1c** sont isolés avec des rendements de respectivement 93 et 97 %.

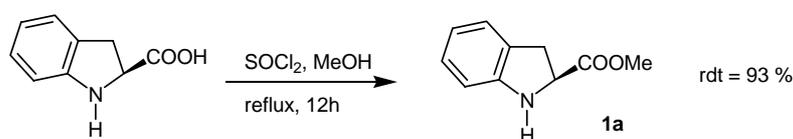


Figure 3 - 15 : Estérification de l'acide indoline carboxylique.

Cette étape d'estérification est une étape de protection nécessaire pour obtenir ensuite une phosphinylation sélective sur l'amine.

Le composé **2a** est obtenu par formation de la liaison N-P réalisée par réaction entre l'ester **1a** et un excès de chlorure de diphenylphosphine dans des conditions classiques, en présence de triéthylamine. La synthèse est menée sous atmosphère inerte pour éviter l'oxydation de l'aminophosphine. Le produit **2a** est isolé par filtration sur célite. Cette étape permet d'éliminer le chlorure de triéthylammonium qui se forme, ainsi que l'excès de chlorodiphénylphosphine introduit. Cet intermédiaire est caractérisé uniquement en RMN ³¹P. L'aminophosphine **2a** en solution dans le THF est alors mise à réagir avec le soufre solide en large excès (Figure 3 - 16). Le produit **3a** est isolé après filtration et évaporation du solvant. La formation de cette thiophosphine protège l'aminophosphine et la suite de la synthèse peut maintenant être poursuivie à l'air.

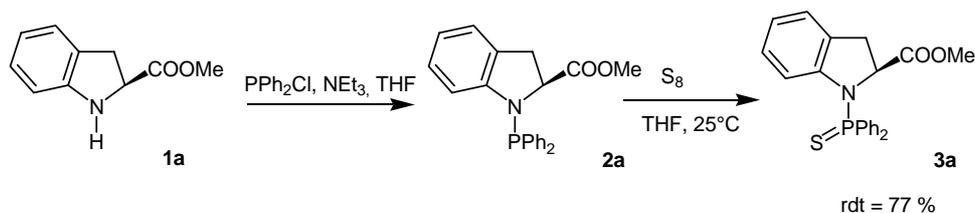


Figure 3 - 16 : Phosphinylation suivie de la protection en thiophosphine.

Le même protocole expérimental est utilisé pour la préparation des intermédiaires **3b**, **3c** et **3d**. Les principales données RMN du ^{31}P et les rendements de cette étape pour les différents intermédiaires sont donnés dans le Tableau 3 - 1.

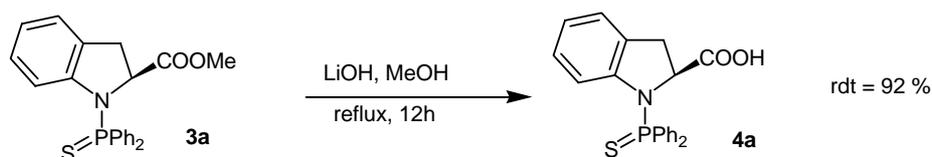
Tableau 3 - 1: Données RMN et rendements des étapes de phosphinylation et de protection en thiophosphine.

Structure	$\delta^{31}\text{P}_{\text{N-P}}$ (ppm) Intermédiaire 2	$\delta^{31}\text{P}_{\text{N-P=S}}$ (ppm)	Rdt (%) 2 étapes
Acide (<i>S</i>)-indoline carboxylique Indo 3a	43,8	60,9	77
(<i>S</i>)-Proline Pro 3b	48,5	67,0	75
Acide (<i>S</i>)-tétrahydroisoquinoléine carboxylique Tic 3c	62,4	68,9	90
Acide (<i>S</i>)-pyroglutamique oxoPro 3d	42,6	60,3	86

Les déplacements chimiques ^{31}P des composés isolés sont compris entre 60,3 et 68,9 ppm. Les dérivés **3a** et **3d** présentent, en α de l'atome de phosphore, un groupe (aryle et carbonyle respectivement) qui peut être conjugué avec le doublet non liant de l'atome d'azote. Ceci peut justifier les déplacements chimiques observés (blindage de 7 ppm environ) pour ces deux intermédiaires par rapport aux deux autres produits isolés **3b** et **3c**. Ces valeurs sont en accord avec ce que l'on attend pour une liaison azote-phosphore NP=S. Par rapport à l'intermédiaire **2** non protégé, les signaux RMN ^{31}P sont déblindés d'environ 20 ppm, excepté pour la structure **Tic** où la variation de déplacement chimique est beaucoup plus faible. Ceci peut être dû à la taille du cycle (six chaînons) qui place l'atome de phosphore dans un environnement différent des autres structures.

4.2.2 Préparation des acides carboxyliques :

L'étape suivante consiste en une saponification du produit **3a** qui se fait en présence de lithine dans le méthanol à reflux (Figure 3 - 17). L'acide formé **4a** est isolé avec un excellent rendement.


Figure 3 - 17 : Synthèse de l'acide carboxylique.

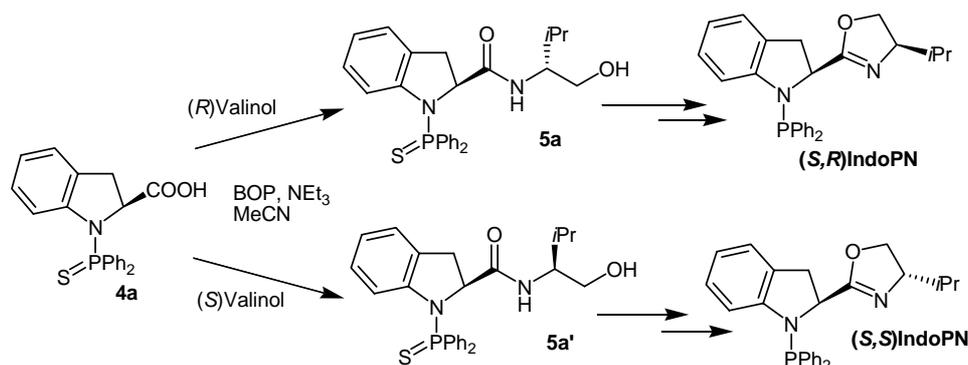
D'autres méthodes de saponification ont été testées notamment NaOH/MeOH ou LiOH /THF anhydre. Cependant, ces méthodes se sont montrées moins efficaces avec des conversions incomplètes en 12 h. Les résultats obtenus pour les autres intermédiaires sont rassemblés dans le Tableau 3 – 2.

Tableau 3 - 2 : Rendements de l'étape de saponification pour les différents intermédiaires.

Structure	Rdt (%)
Acide (<i>S</i>)-indoline carboxylique Indo : 4a	92
(<i>S</i>)-Proline Pro : 4b	100
Acide (<i>S</i>)-tétrahydroisoquinoléine carboxylique Tic : 4c	100
Acide (<i>S</i>)-pyroglutamique oxoPro : 4d	100

4.2.3 Couplage peptidique :

L'étape suivante est le couplage entre l'acide carboxylique et l'aminoalcool. Les deux diastéréoisomères **5a** et **5a'** sont préparés à partir de **4a** et des deux énantiomères (*R*) et (*S*)-valinol, respectivement.


Figure 3 - 18 : Synthèse des deux ligands diastéréoisomères (*S,R*)IndoPN et (*S,S*)IndoPN.

L'agent de couplage²²⁹ choisi, pour l'étape de couplage peptidique, est le réactif de Castro, le BOP²³⁰, utilisé en présence de triéthylamine dans l'acétonitrile. Le couplage est réalisé de manière quantitative et les produits obtenus sont purifiés facilement par chromatographie éclair pour éliminer les sous-produits résiduels issus du BOP. Cette étape est

²²⁹ Han, S. Y. ; Kim, Y. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447.

²³⁰ Castro, B. ; Dormoy, J. R. ; Evin, G. ; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1219.

réalisée avec un rendement quantitatif. La réaction est rapide et peut être suivie par CCM. On détecte ainsi l'ester intermédiaire actif formé qui disparaît par réaction avec l'aminoalcool.

Les hydroxyamides obtenus sont caractérisés par RMN et les déplacements chimiques de l'atome de phosphore sont rassemblés dans le Tableau 3 - 3. La même remarque que précédemment peut être faite concernant ces derniers pour les intermédiaires **5a/5a'** et **5d/5d'** par rapport aux composés **5b/5b'** et **5c/5c'**.

Tableau 3 - 3 : Données RMN des hydroxyamides synthétisés.

Aminoacide de départ	Config. du valinol	composé	$\delta^{31}\text{P}_{\text{N-P=S}}$ (ppm)
Acide (S)-indoline carboxylique Indo 1a	R	5a	58,9
(S)-Proline Pro 1b	"	5b	65,9
Acide (S)-tétrahydroisoquinoléine carboxylique Tic 1c	"	5c	69,6
Acide (S)-pyroglutamique oxoPro 1d	"	5d	59,6
Acide (S)-indoline carboxylique Indo 1a	S	5a'	55,9
(S)-Proline Pro 1b	"	5b'	66,7
Acide (S)-tétrahydroisoquinoléine carboxylique Tic 1c	"	5c'	68,2
Acide (S)-pyroglutamique oxoPro 1d	"	5d'	59,4

4.2.4 Préparation des thiophosphine-oxazolines :

Plusieurs méthodes de cyclisation des hydroxyamides en oxazoline ont été mises au point. Parmi les réactifs les plus utilisés, on peut citer le chlorure de thionyle SOCl_2 ²³¹, l'acide méthanesulfonique MeSO_3H ²³², le chlorure de zinc ZnCl_2 ²³³, le diéthylaminotrifluorure de soufre (DAST)²³⁴, le trifluorure de bore $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ²³⁵, la combinaison PPh_3 , NEt_3 ²³⁶ et le chlorure de mésyle ou de tosyle²³⁷. Ces méthodes ont pour but d'activer la fonction hydroxyle en formant un bon groupe partant qui permettra la cyclisation, *in situ*, en milieu basique.

²³¹ (a) Corey, E. J. ; Imai, N. ; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728. (b) Muller, D. ; Umbricht, G. ; Weber, B. Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.

²³² Corey, E. J. ; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.

²³³ Bolm, C. ; Weickhardt, K. ; Zehnder, M. ; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173.

²³⁴ Harm, A. M. ; Knight, J. G. ; Stemp, G. *Synlett* **1996**, 677.

²³⁵ Davies, L. W. ; Senanayake, C. H. ; Larsen, R. D. ; Verhoeven, T. R. ; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 813.

²³⁶ Vorbruggen, H. ; Krolkiewicz *Tetrahedron* **1993**, *49*, 19353.

²³⁷ Denmark, S. E. ; Nakajima, N. ; Nicaise, O. J. C. ; Faucher, A. M. ; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4884.

La procédure la plus générale pour la cyclisation des hydroxylamides en oxazolines est celle développée par Denmark²³⁹ (Figure 3 - 19). Il préconise le passage par un tosylate ou un mésylate qui est ensuite cyclisé en milieu basique. Ainsi, l'hydroxyamide est soumis à l'action du chlorure de tosyloyle, par exemple, en présence de triéthylamine pour former, *in situ*, l'intermédiaire tosylate. Les conditions basiques permettent ensuite de terminer la réaction.

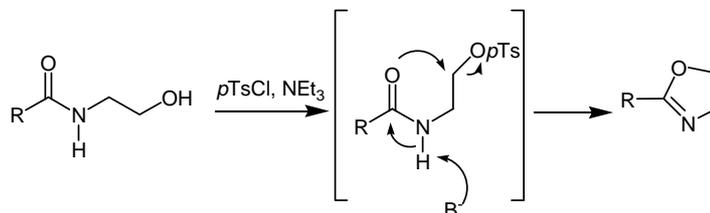


Figure 3 - 19 : Formation des oxazolines selon Denmark.

Au cours de notre étude préliminaire, nous avons évalué plusieurs réactifs pour la réaction de cyclisation : le DAST et le chlorure de mésyle ou de tosyloyle. C'est cette dernière méthode que nous avons été en mesure d'utiliser avec le plus de succès. La base choisie est la diméthylaminopyridine utilisée en quantité catalytique et associée à la triéthylamine (Figure 3 - 20).

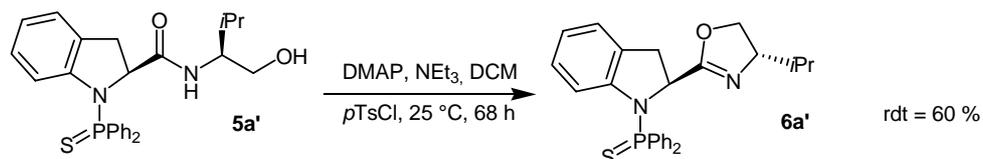


Figure 3 - 20 : Formation du cycle oxazoline.

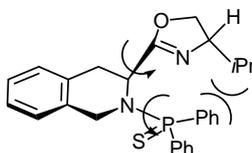
Nous avons observé que la réaction est habituellement très lente et les durées de réaction très longues pour aboutir à une conversion totale. Toutefois, si le milieu réactionnel est très concentré (1 mol.L⁻¹), des conversions totales sont atteintes plus rapidement. La purification de la thiophosphine-oxazoline **6a'** se fait par chromatographie éclair. Comme le réactif de départ hydroxyamide **5a'** est difficile à séparer du produit cyclisé **6a'** par cette méthode, la conversion de la réaction de cyclisation doit être totale. La réaction nécessite d'être poursuivie pendant 68 h pour atteindre une conversion totale dans tous les cas.

Tous les précurseurs thiophosphine-oxazolines ont été engagés dans la réaction de cyclisation (Tableau 3 - 4). La cyclisation a été effectuée avec succès pour tous les intermédiaires **5a/5a'**, **5b/5b'** et **5c/5c'**, à l'exception des deux précurseurs **5d** et **5d'**. En effet, pour ces composés, les dérivés attendus ne sont pas isolés. Pourtant, nous observons bien la disparition du produit de départ. Nous suspectons la fonction amide cyclique d'être à l'origine de réactions secondaires conduisant à d'autres produits non caractérisés.

Tableau 3 - 4 : Rendements obtenus pour les réactions de cyclisation.

Intermédiaire	Composé obtenu	Rdt (%)
5a	(S,R)-IndoP(S)N : 6a	89
5b	(S,R)-ProP(S)N : 6b	75
5c	(S,R)-TicP(S)N : 6c	81
5a'	(S,S)-IndoP(S)N : 6a'	75
5b'	(S,S)-ProP(S)N : 6b'	60
5c'	(S,S)-TicP(S)N : 6c'	79

Les précurseurs **6** des ligands sont purifiés et entièrement caractérisés par RMN multidimensionnelle. Ils présentent tous, excepté pour la structure **(S,S)-TicP(S)N 6c'**, un seul signal en RMN ^{31}P . En effet, on note que pour l'intermédiaire **6c'** issu de l'acide tétrahydroisoquinoléine carboxylique, les signaux RMN ^{13}C correspondants aux atomes du cycle oxazoline sont dédoublés. Deux signaux très proches sont aussi détectés en RMN ^{31}P . Il existe vraisemblablement deux rotamères liés à une rotation limitée autour de la liaison $\text{CH}-\text{C}=\text{N}$ ou autour de la liaison $\text{N}-\text{P}=\text{S}$, qui engendre à température ambiante, deux espèces visibles en RMN.

Figure 3 - 21 : Empêchement à la rotation dans le composé **(S,S)TicP(S)N**.

Le spectre RMN ^1H du précurseur **(S,R)IndoP(S)N 6a**, tout comme son précurseur **5a**, présente des signaux sous forme de deux doublets ($J = 6,8$ Hertz) pour chacun des méthyles diastéréotopiques de l'*isopropyle* sur le cycle oxazoline. Le signal de l'hydrogène du carbone asymétrique issu du squelette de l'acide est facilement localisable sous forme d'un multiplet à 4,90 ppm, très déblindé du fait de la présence de l'hétéroatome en α (4,50 ppm dans l'intermédiaire **5a**). Le multiplet correspondant à l'hydrogène $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de l'*isopropyle* est situé à 1,56 ppm (1,95 ppm dans l'intermédiaire **5a**). On observe, pour les hydrogènes de la partie aminoacide, un couplage avec le phosphore. Pour l'hydrogène du carbone asymétrique, ce couplage $^3\text{J}(\text{H},\text{P})$ est de 7,5 Hz.

La cyclisation induit également une modification des signaux de la chaîne carbonée du résidu valinol. L'observation de la variation de déplacement chimique entre **5a** et **6a** met bien en évidence la cyclisation (Figure 3 - 22).

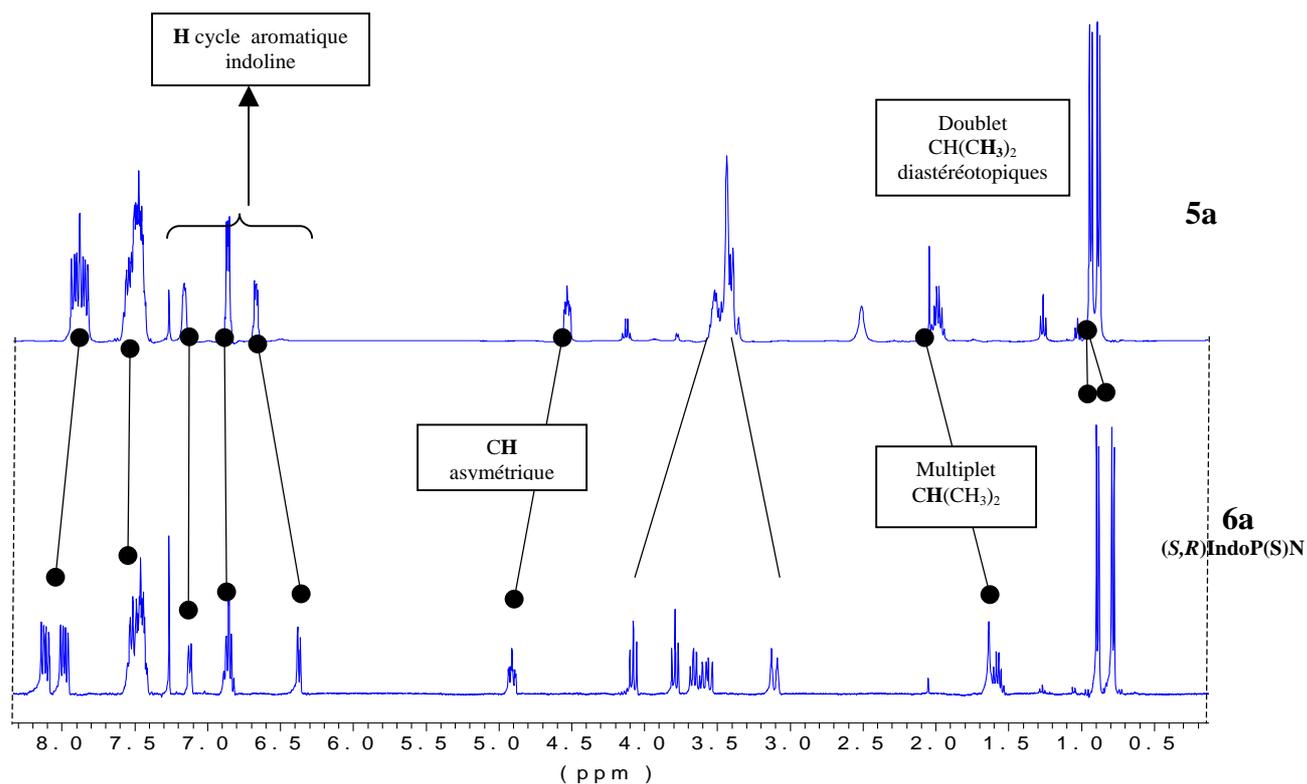


Figure 3 - 22 : Comparaison des spectres de **5a** (non cyclisé) et **6a** (cyclisé).

Le spectre RMN ^{13}C du précurseur **6a** permet aussi de mettre en évidence la cyclisation, grâce au déplacement chimique observé pour le carbone quaternaire de l'oxazoline avant et après réaction (Figure 3 – 23). Ainsi, avant cyclisation, le signal du carbone de l'amide est caractérisé par un déplacement chimique de 173 ppm, alors que celui du carbone quaternaire de l'oxazoline est caractérisé par un déplacement chimique de 167 ppm. Les carbones du cycle oxazoline $\text{CH}_2\text{-O}$ (b) et CH-N (a) sont déblindés d'environ 10 ppm par rapport à l'intermédiaire **5a** (58,7 à 72,3 ppm pour CH-N et 63,5 à 70,9 ppm pour $\text{CH}_2\text{-O}$ pour les intermédiaires **5a** et **6a**).

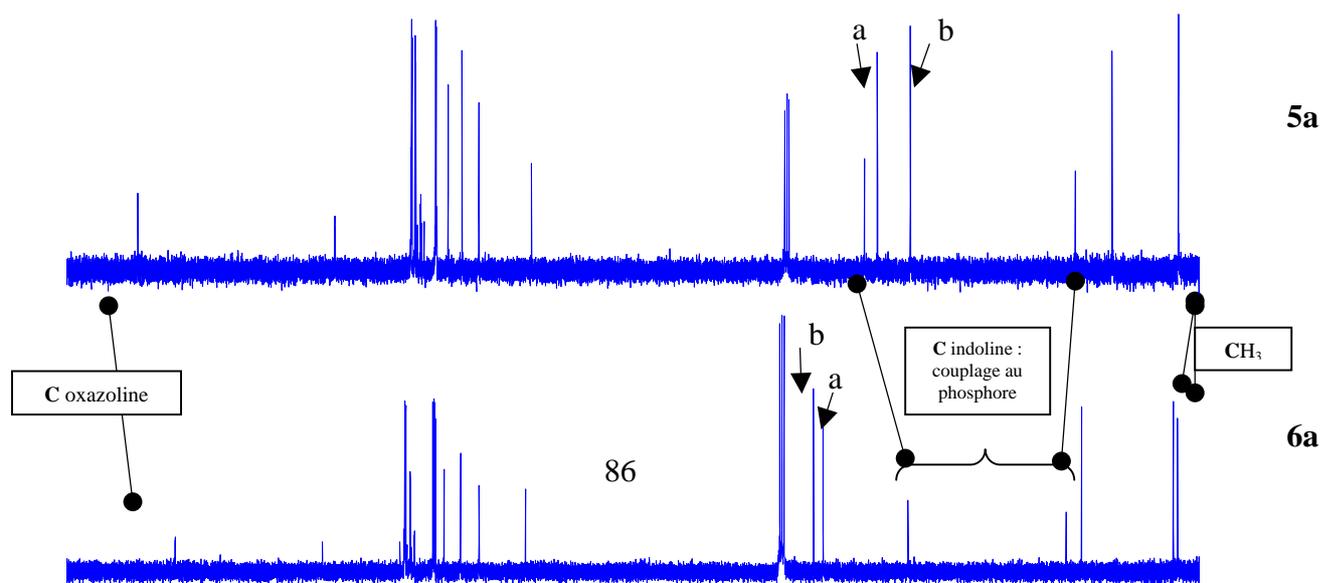




Figure 3 - 23 : Spectres RMN ^{13}C dans CDCl_3 comparés du précurseur (S,R) IndoP(S)N 6a et du composé 5a non cyclisé.

Les signaux des carbones de la partie aminoacide se présentent sous forme de doublets issus du couplage avec l'atome de phosphore. Les valeurs des constantes de couplage sont regroupées dans le Tableau 3 - 5.

Tableau 3 - 5 : Valeurs des constantes de couplage $J_{\text{C-P}}$ des précurseurs aminophosphine-oxazolines 6.

Composé	$^2J_{\text{C-asy-P}}$ (Hz)	$^3J_{\text{C-P}}$ (Hz)	$^2J_{\text{C-P}}$ (Hz)
(S,R) ProP(S)N 6b	3,7	5,5 et 2,8	1,8
(S,R) IndoP(S)N 6a	3,7	3,4	-
(S,R) TicP(S)N 6c	4,9	2,4	3,6
(S,S) ProP(S)N 6b'	3,7	4,3 et 3,7	1,8
(S,S) IndoP(S)N 6a'	3,7	3,0	-
(S,S) TicP(S)N 6c'	4,9	1,8	3,0

4.2.5 Préparation des ligands par déprotection de la thiophosphine :

Les ligands sont obtenus à l'issue de l'étape de déprotection de la thiophosphine en présence de nickel de Raney en suspension dans l'acétonitrile ou le THF (Figure 3 - 24).

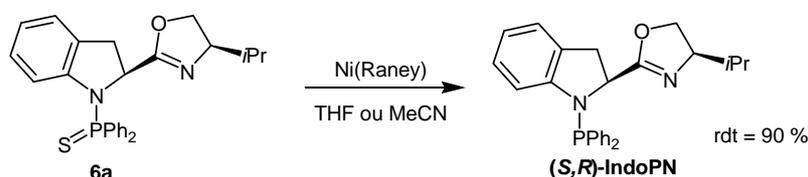


Figure 3 - 24 : Déprotection par réaction avec le Nickel de Raney.

L'utilisation de chaque solvant conduit à des résultats similaires. Toutefois, nous avons rencontré des problèmes de qualité du nickel de Raney dus à sa désactivation lors de sa

conservation. Ce phénomène est décrit dans la littérature et le nickel peut être réactivé dans la plupart des cas par bullage de dihydrogène dans la suspension aqueuse de métal.

Dans les conditions utilisées, la réaction de réduction de la thiophosphine permet d'isoler l'aminophosphine par simple filtration sur célite préalablement séchée et dégazée. Cette étape se fait avec des rendements variant de 69 à 90 % pour les six ligands obtenus. Les rendements et déplacements chimiques RMN ^{31}P de l'atome de phosphore avant et après réduction sont indiqués dans le Tableau 3 - 6.

Tableau 3 - 6 : Rendements et caractéristiques RMN ^{31}P des ligands synthétisés.

Ligands	$\delta^{31}\text{P}_{\text{N-P=S}}$ (ppm) précurseur 6	Rdt (%)	$\delta^{31}\text{P}_{\text{N-P}}$ (ppm)	Rdt global (%) pour 7 étapes
(S,R)-ProPN	67,6	72	48,1	40
(S,R)-IndoPN	60,4	90	43,1	55
(S,R)-TicPN	64,7	73	64,9	51
(S,S)-ProPN	67,0	69	48,5	31
(S,S)-IndoPN	60,1	70	41,8	34
(S,S)-TicPN	68,1	69	68,2	48

Les ligands ont été caractérisés par RMN ^{31}P , ^1H , ^{13}C , complétés par des expériences à deux dimensions : COSY, corrélation ^{13}C - ^1H , ^{31}P - ^1H , J-résolu. On constate que les signaux des atomes de phosphore déprotégés sont plus blindés d'environ 20 ppm par rapport à la thiophosphine correspondante, exceptés pour la structure tétrahydroisoquinoléine. Les valeurs sont proches de ce qui est trouvé pour les AMPP arylés issus des mêmes squelettes carbonés²³⁸.

Pour les ligands **TicPN**, la réduction est mise en évidence grâce au spectre RMN ^1H , puisque le spectre RMN ^{31}P est peu modifié. En effet, le spectre RMN ^1H est modifié pour les structures déprotégées, notamment au niveau de l'atome d'hydrogène du carbone asymétrique de la partie aminoacide (blindage d'environ 0,5 ppm).

En conclusion, à l'issue des sept étapes de synthèse, les ligands souhaités ont pu être isolés avec des rendements globaux allant de 31 à 55 % selon cette voie.

²³⁸ Pasquier, C. ; Naili, S. ; Mortreux, A. ; Agbossou, F. ; Pelinski, L. ; Brocard, J. ; Eilers, J. ; Reiners, I. ; Peper, V. ; Martens, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 5723.

4.3 Synthèse des ligands via les oxydes de phosphine :

L'autre voie de synthèse introduisant le phosphore en début de synthèse passe par la formation d'un oxyde de phosphine. Le schéma général est présenté sur la Figure 3 - 25.

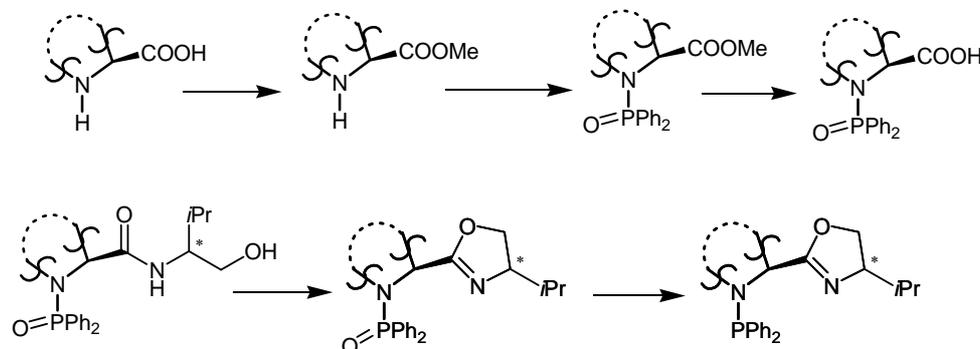


Figure 3 - 25 : Schéma général de la synthèse selon la voie B, via les oxydes de phosphine.

Nous avons réalisé cette synthèse uniquement à partir de la proline.

4.3.1 Préparation de l'oxyde de phosphine :

A partir de l'ester méthylique de la proline **1b**, le dérivé phosphinamide **7b** est obtenu directement par réaction de condensation avec le chlorure d'oxyde de diphenylphosphine en présence de triéthylamine. La réaction se fait avec un rendement élevé (96 % après purification par chromatographie éclair, Figure 3 - 26). Le déplacement chimique ^{31}P du phosphinamide **7b** ($\delta(^{31}\text{P}) = 26,6$ ppm) est cette fois plus blindé d'environ 20 ppm par rapport à son homologue aminophosphine déprotégé ($\delta(^{31}\text{P}) = 48,5$ ppm).

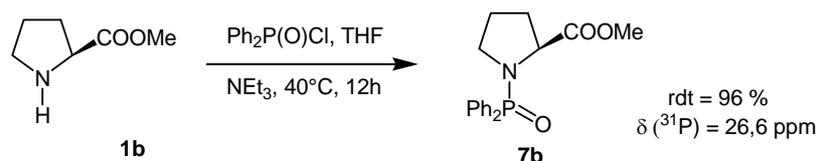


Figure 3 - 26 : Obtention de l'oxyde de phosphine **7b**.

4.3.2 Obtention des acides carboxyliques :

L'étape de saponification de l'ester méthylique **7b** est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, en présence de lithine dans le méthanol, mais le rendement en acide carboxylique **8b** est moyen (49%, Figure 3 - 17). Il est probable que l'oxyde de phosphine soit moins stable dans les conditions utilisées : reflux du méthanol, puis neutralisation en milieu acide, que ne l'était la thiophosphine correspondante.

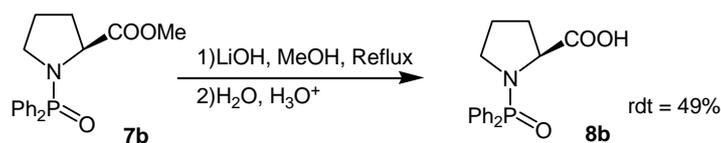


Figure 3 - 27 : Saponification de l'ester **7b**.

4.3.3 Etape de couplage peptidique :

L'étape de couplage de l'acide **8b** avec l'aminoolcool (*L*)-valinol est encore réalisée à l'aide du réactif de Castro, en présence de triéthylamine, dans les mêmes conditions que précédemment, avec un rendement quantitatif.

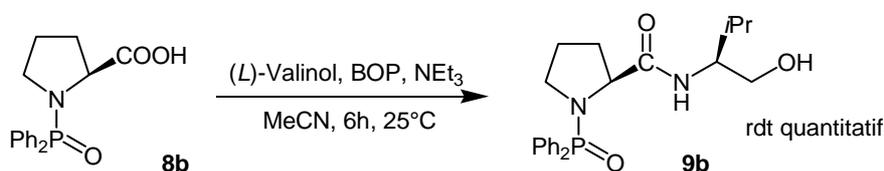


Figure 3 - 28 : Couplage peptidique entre le (*L*)-valinol et l'acide carboxylique **8b**.

4.3.4 Formation de l'oxazoline :

La réaction de cyclisation est menée en présence de bases, la diméthylaminopyridine et la triéthylamine, et de chlorure de *paratoluènesulfonyl*e. Le produit **10b** est isolé après chromatographie éclair sur gel de silice avec un rendement de 81 % (Figure 3 - 29).

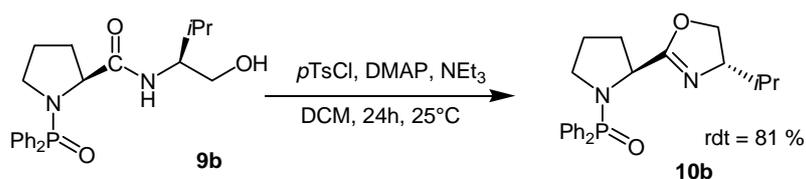


Figure 3 - 29 : Cyclisation de l'hydroxyamide **9b** pour obtenir le précurseur du ligand **10b**.

4.3.5 Déprotection de l'oxyde de phosphine :

L'obtention du ligand souhaité (*S,S*)**ProPN** se fait par réduction de l'oxyde de phosphine **10b**. Comme mentionné précédemment, cette réaction est décrite dans la littérature et se fait à l'aide de différents silanes.

Le diphenylsilane peut être utilisé pour la réduction au reflux du toluène, mais il s'est révélé inefficace et aucune réaction n'est observée. Le produit de départ est récupéré totalement.

Le trichlorosilane est utilisé couramment en présence ou non de triéthylamine. Appliquée à notre produit, cette méthode de réduction permet de mener à bien la réduction (Figure 3 - 30). En effet, un spectre RMN ^{31}P du brut réactionnel montre bien la présence de l'espèce réduite ($\delta(^{31}\text{P}) = 48,5$ ppm).

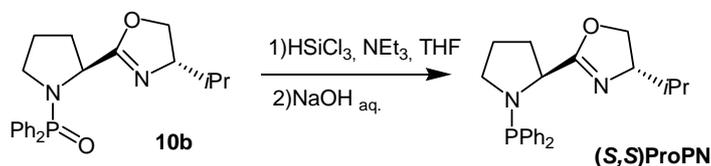


Figure 3 - 30 : Réduction de l'oxyde d'aminophosphine par réaction avec le trichlorosilane.

Cependant, la séparation et la purification du ligand sont plus délicates. Lors de l'hydrolyse du mélange réactionnel en fin de synthèse, le trichlorosilane en excès libère de l'acide chlorhydrique qui clive la liaison azote-phosphore du produit formé **(S,S)ProPN**, sauf si celui-ci peut être piégé avant réaction avec le ligand.

Nous avons donc mis au point un mode opératoire permettant la purification, à l'issue de l'étape de réaction avec le trichlorosilane, qui soit compatible avec la présence d'aminophosphine. Habituellement, l'élimination de l'excès de trichlorosilane HSiCl_3 se fait par lavages successifs à l'aide de bases. Nous avons donc transposé ce mode de traitement en utilisant, sous atmosphère inerte, des lavages par la soude aqueuse dégazée. Cette méthode permet bien d'isoler le ligand **(S,S)-ProPN** (rendement très faible). Néanmoins, elle est beaucoup plus délicate et difficile à mettre en œuvre que la méthode décrite précédemment à partir de la thiophosphine.

4.4 Conclusion sur la synthèse des ligands :

Nous avons présenté les deux voies de synthèse que nous avons considérées pour la préparation des ligands. Elles ont été explorées avec plus ou moins de succès selon les deux voies applicables. Les synthèses qui comportent l'introduction du résidu phosphoré en début de synthèse sont plus viables. De plus, la synthèse *via* une thioaminophosphine est particulièrement adaptée et donne accès aux ligands voulus avec des rendements globaux allant de 31 à 55%. La voie passant par un phosphinamide est moins performante, mais n'est pas écartée pour autant. En effet, elle pourra être utilisée pour la synthèse de dérivés portant des atomes de phosphore chiraux puisque la réduction des oxydes de phosphines se fait de manière stéréosélective.

Nous avons poursuivi nos travaux en menant en parallèle l'évaluation des nouveaux ligands dans diverses réactions catalytiques énantiosélectives et une étude sur la chimie de coordination de ces ligands, décrite ci-dessous. Ces ligands se révèlent particulièrement performants dans la réaction d'alkylation asymétrique allylique et nous nous sommes aussi intéressés au mécanisme de cette réaction à l'aide de la modélisation moléculaire. De fait, la connaissance des propriétés des ligands en chimie de coordination est essentielle pour effectuer des rationalisations des résultats catalytiques obtenus avec ces derniers. Nous présentons l'essentiel des résultats liés à l'alkylation allylique asymétrique dans le chapitre 4. D'autres réactions catalytiques de formation de liaison C-C ou de réduction ont été évaluées et sont présentées dans le chapitre 5.

5 Chimie de coordination des ligands aminophosphine-oxazoline :

5.1 Synthèse des complexes palladium-allyle :

La réaction d'alkylation allylique asymétrique sera décrite sur différents substrats dont l'acétate de 1,3-diphénylpropènyle et de 1,3-diméthylpropènyle. Ce sont les complexes de palladium correspondant à ces substrats qui ont été synthétisés. Les dimères chlorés de palladium (complexe μ -chloroallyl palladium), $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_5\text{H}_9)\text{Cl}]_2$ et $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_{15}\text{H}_{13})\text{Cl}]_2$ ont été synthétisés par réaction du chlorure de palladium avec l'alcool allylique correspondant. Les complexes sont isolés sous forme de solides jaunes, recristallisés dans le dichlorométhane (Figure 3 - 31) et obtenus avec des rendements de 90-94 % avant purification.

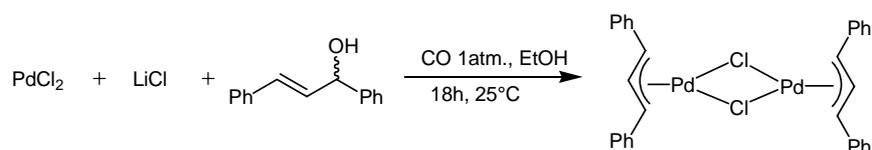


Figure 3 - 31 : Synthèse du dimère [μ -chloro(diphénylallyl)palladium].

Ces précurseurs palladiés ont été utilisés pour la synthèse de quatre complexes comportant des ligands **ProPN** et **IndoPN**. Les dimères $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ sont mis à réagir avec deux équivalents de ligands. Le complexe cationique est ensuite obtenu par arrachement du chlorure avec un sel d'argent de l'intermédiaire formé. Le chlorure d'argent qui précipite est éliminé par filtration sur célite. Le complexe obtenu comporte un contre-ion PF_6 volumineux peu coordonnant²³⁹ qui facilite la cristallisation.

²³⁹ (a) Strauss, S. H. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 924. (b) Krossing, I. ; Raabe, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2066.

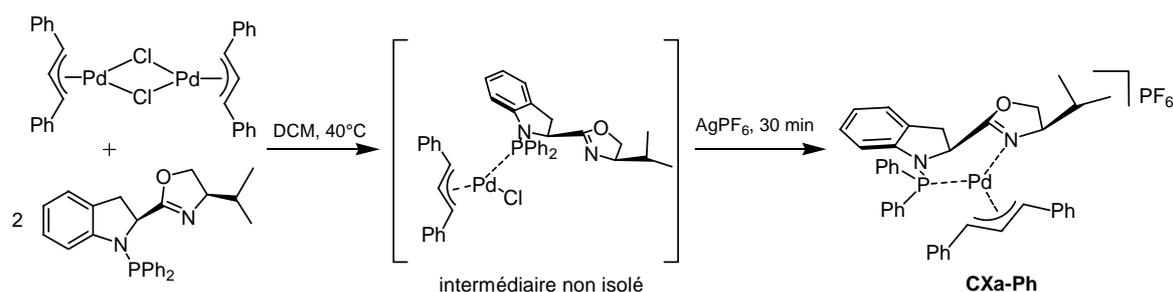


Figure 3 - 32 : Formation du complexe CXa-Ph : $[\text{Pd}(\text{diphénylallyl})\{(\text{S},\text{R})\text{IndoPN}\}]\text{PF}_6$.

Des monocristaux ont été obtenus par diffusion lente, à température ambiante, d'hexane dans la solution de complexe dissous dans le dichlorométhane. Les monocristaux des quatre complexes ont été obtenus (Tableau 3 -7), de qualité et de taille suffisantes pour une étude par diffraction des rayons X.

Tableau 3 -7 : Complexes de palladium cristallisés.

Ligand	allyl	Complexe
(S,R)-IndoPN	Diphényl	CXa-Ph
(S,R)-IndoPN	Diméthyl	CXa-Me
(S,R)-ProPN	Diphényl	CXb-Ph
(S,S)-ProPN	Diphényl	CXb'-Ph

Les complexes ont été caractérisés par RMN ^{31}P , ^1H et ^{13}C et par des techniques de RMN à deux dimensions : COSY, corrélation ^{13}C - ^1H , ^{31}P - ^1H , J-résolu. Le signal du phosphore est déblindé d'environ 20 ppm par rapport au ligand libre. Comme pour les ligands libres, les atomes de phosphore des complexes issus des ligands **IndoPN** sont plus blindés d'environ 4 à 10 ppm que ceux issus des ligands **ProPN**.

Tableau 3 - 8 : Déplacements chimiques ^{31}P des complexes de palladium.

Complexe	$\delta(^{31}\text{P})$ ppm (majoritaire)
CXa-Ph	63,4 (98%)
CXa-Me	61,7 (83 %)
CXb-Ph	67,5 (86 %)
CXb'-Ph	71,5 (61 %)

5.2 Etude des structures cristallographiques :

La structure radiocristallographique des monocristaux a été déterminée par diffraction des rayons X. Le cliché ORTEP du complexe **CXa-Ph** [Pd(π -C₁₅H₁₃){(*S,R*)-IndoPN}]PF₆ est présenté sur la Figure 3 - 33. Les autres structures sont données en annexe. On peut mentionner que, pendant les essais de cristallisation, un monocristal comportant, sur le palladium, un ligand issu de la dégradation du ligand (*S,R*)-IndoPN a été caractérisé. La détermination de la structure par rayon X montre que ce nouveau ligand a été formé par perte du résidu diphenylphosphine du ligand (*S,R*)-IndoPN. Il s'agit d'une entité *N,N* chélatée au palladium. La structure ORTEP est présentée en annexe. Le chélate *N,N* s'est formé au cours de la cristallisation (plusieurs jours de cristallisation).



Figure 3 - 33 : Structure ORTEP du complexe **CXa-Ph** [Pd(π -C₁₅H₁₃){(*S,R*)-IndoPN}]PF₆.

Les distances et angles caractéristiques des complexes palladium-allyle sont reportés dans le Tableau 3 - 9.

Tableau 3 - 9 : Distances et angles sélectionnés pour les complexes Pd-allyl.

Distances et angle	Phox (iPr) ²⁴⁰	CXa-Ph	CXa-Me	CXb-Ph	CXb'-Ph
d Pd-N (Å)	2,123	2.115(5)	2.106(3)	2.095(3)	2.109(5)
d Pd-P (Å)	2,266	2.2828(14)	2.2936(9)	2.2763(9)	2.2636(16)
d Pd- <i>Ctrans</i> N (Å)	2,136	2.158(5)	2.133(3)	2.150(3)	2.139(5)
d Pd- <i>Ctrans</i> P (Å)	2,264	2.240(5)	2.238(4)	2.243(3)	2.275(6)
d Pd- <i>Ccentral</i> (Å)	2,164	2.169(6)	2.153(3)	2.181(3)	2.200(6)
d <i>Ccentral-Ctrans</i> N (Å)	1,409	1.419(8)	1.361(6)	1.411(4)	1.430(9)

²⁴⁰ Kollmar, M. ; Goldfuss, B. ; Reggelin, M. ; Rominer, F. ; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, 4913.

d Ccentral-CtransP (Å)	1,381	1.397(8)	1.322(7)	1.390(5)	1.386(9)
N-Pd-P	87,8°	90.23(13)°	88.09(8)°	92.51(8)°	89.13(14)°

Nous ne discuterons pas la position de l'anion PF_6^- . A priori, le complexe palladium π -allyle peut adopter huit conformations en solution. Ces isomères sont présentés sur la Figure 3 - 34 et seront discutés dans la partie mécanistique du chapitre 4.

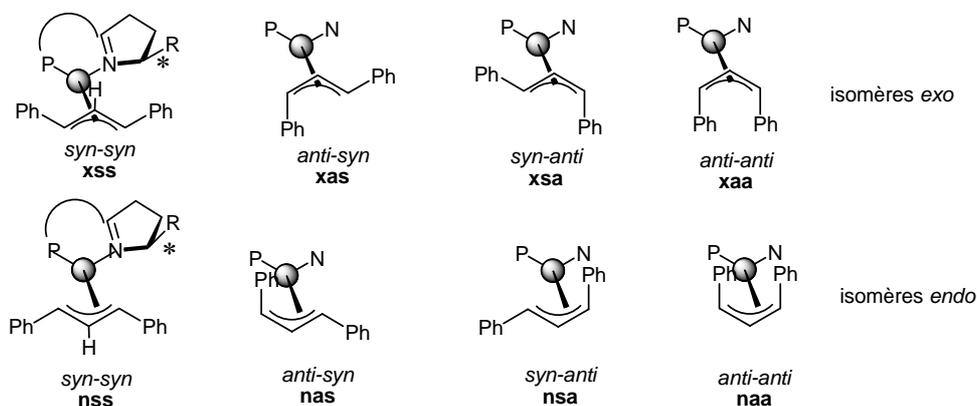


Figure 3 - 34 : Différents isomères en solution.

Les quatre structures déterminées par cristallographie correspondent à des isomères *exo*. Même si en solution, plusieurs isomères coexistent et sont détectés en RMN ^{31}P ; dans tous les cas un seul isomère a été cristallisé. La coordination du palladium dans ces complexes est de type pseudo plan-carré : les quatre sites de coordination sont occupés par les atomes de P et N et par les deux extrémités allyliques. Les distances sont celles qui sont attendues pour ce type de complexes. Les structures ORTEP des complexes **CXa-Me**, **CXb-Ph** et **CXb'-Ph** sont présentées en annexe.

5.2.1 Analyse de la géométrie [N, Pd, P] et du cycle chélatant PdNCCCP :

Les distances Pd-N et Pd-P sont très proches dans les quatre complexes obtenus, quel que soit le substituant porté par le groupe allylique. La longueur moyenne de la liaison Pd-N, pour les différents complexes, est de $2,106 \pm 0,02 \text{ \AA}$ et pour la liaison Pd-P de $2,279 \pm 0,03 \text{ \AA}$. Ces grandeurs sont comparables avec ce qui est observé pour le complexe obtenu à partir de la phosphine-oxazoline originale ($d_{\text{Pd-N}} = 2,100 \text{ \AA}$ et $d_{\text{Pd-P}} = 2,276 \text{ \AA}$)²⁴³.

L'angle moyen N-Pd-P est de 90° , un peu supérieur à la valeur obtenue pour le complexe issu des phosphine-oxazolines ($87,8^\circ$). Ceci s'explique par la plus grande flexibilité du cycle de chélation avec le métal dans notre cas. En effet, le cycle adopte une conformation

de type bateau (Figure 3 - 35), alors que le cycle de chélation du ligand phosphine-oxazoline est pratiquement plan.

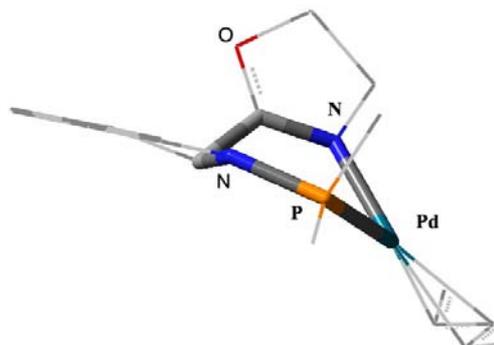
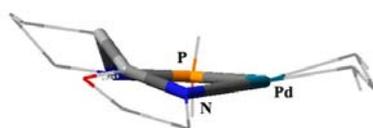
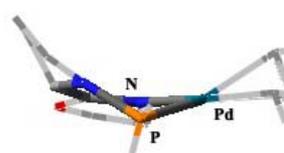


Figure 3 - 35 : Conformation bateau observée pour le cycle de chélation du complexe CXa-Ph.

Le cycle de chélation adopte une conformation de type bateau. Ceci constitue une nouveauté par rapport aux ligands phosphine-oxazolines pour lesquels le cycle de chélation des complexes est plan. Cette conformation bateau est peu déformée pour les complexes **CXa-Ph** et **CXa-Me** issus du ligand (*S,R*)-IndoPN, puisque le squelette carboné du ligand est rigidifié et présente moins de liberté conformationnelle que les complexes issus des ligands **ProPN** (Figure 3 - 35). Par contre, les complexes **CXb-Ph** et **CXb'-Ph** sont plus déformés par rapport à la conformation bateau classique. Le complexe **CXb'-Ph** est d'ailleurs beaucoup plus distordu que le complexe **CXb-Ph**, du fait de la configuration du centre chiral sur le cycle oxazoline (Figure 3 - 36).



CXb-Ph



CXb'-Ph

Figure 3 - 36 : Conformation bateau déformée pour les complexes CXb-Ph et CXb'-Ph.

5.2.2 Analyse de la géométrie de la partie allylique :

La longueur de liaison Pd-C en *trans* du phosphore (2.240(5) Å pour **CXa-Ph**) est plus grande que la longueur Pd-C en *trans* de l'azote (2.158(5) Å ; $\Delta d = 0,082$ Å pour **CXa-Ph**). Ceci est une conséquence du plus fort effet *trans* du phosphore par rapport à l'azote. Pour les deux ligands de stéréochimie (*S,R*) **CXa-Ph** et **CXb-Ph**, les distances sont très proches. Pour le ligand diastéréoisomère de **CXb-Ph**, on constate que le complexe **CXb'-Ph**

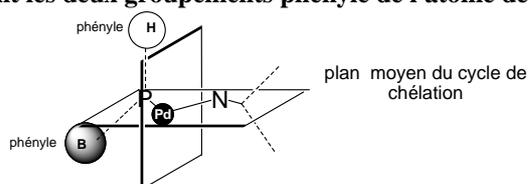
présente des valeurs un peu supérieures au niveau de la partie allylique (C_{transP} et $C_{central}$). Cela peut être expliqué par le fait que, outre les effets électroniques, la gêne stérique engendrée par le substituant *isopropyle* du ligand, qui se trouve plus proche des phényles de la partie allylique est plus importante. En effet, le ligand allylique n'est plus complètement plan en *trans* du phosphore et s'écarte du plan de chélation.

La comparaison entre les complexes **CXa-Ph** et **CXa-Me** illustre les contraintes stériques qui existent entre le ligand et la partie allylique. La distance entre le carbone central de la partie allylique et le palladium est de 2.153(3) Å dans le complexe **CXa-Me** (à comparer à 2.169(6) Å dans le complexe **CXa-Ph**). Les distances sont plus courtes dans le complexe **CXa-Me** et la partie allylique est plus proche du centre métallique. La gêne stérique, engendrée par les substituants méthyle, est en effet plus faible. La distance $C_{central}-C_{transN}$ (1.419(8) Å) est sensiblement plus grande que $C_{central}-C_{transP}$ (1.397(8) Å). Cette différence est aussi décrite pour de nombreux ligands π -allyl de ce type.

Le plan de l'allyle est a priori perpendiculaire au plan contenant les atomes N-Pd-P. Toutefois, l'angle entre ces deux plans est inférieur 90° dans le cas du complexe **CXa-Me**, alors que pour les complexes $[Pd(Phox)(dimethylallyl)]^+$, l'angle moyen obtenu est de 116°. Pour les complexes comportant deux substituants phényle sur la partie allylique, l'angle est cette fois proche de 90°, ce qui montre l'impact de la gêne stérique plus importante des groupements phényle sur l'orientation de l'allyle par rapport au ligand chiral.

5.2.3 Orientation des phényles portés par l'atome de phosphore :

Les deux groupements phényle sont diastéréotopiques et peuvent donc être désignés par Ph(**H**) et Ph(**B**) en fonction de leur position par rapport au plan moyen du cycle de chélation. Leurs caractéristiques sont données dans le Tableau 3 - 10. Les angles entre N-P- C_1 (**B**) et N-P- C_1 (**H**) donnent des informations sur la position équatoriale ou axiale des substituants. Les valeurs trouvées montrent, de manière non ambiguë, que dans le complexe **CXa-Me**, le phényle **H** se situe nettement en position axiale (angle de 97,5° proche de 90°), et le phényle **B** en position équatoriale (angle de 156,6° proche de 180°), répartition qui a été mise en évidence sur les complexes phosphine-oxazoline. Cependant cette disposition est beaucoup moins marquée pour les complexes diphénylallyle synthétisés (Tableau 3 - 10). Ceci peut être attribué aux interactions stériques existant entre les groupements phényle de l'allyle et les deux groupements phényle liés au phosphore.

Tableau 3 - 10 : Angle impliquant les deux groupements phényle de l'atome de phosphore.


Angles et angles de torsion (°)	Phox (<i>i</i> Pr) Me ²⁴³	CXa-Ph	CXa-Me	CXb-Ph	CXb'-Ph
N-P-C1 _{arom} (B)	155,5	148,5	156,6	130,5	150,0
N-P-C1 _{arom} (H)	98,1	103,2	97,5	120,7	102,6
N-P-C1 _{arom} (B)-C2 _{arom} (B)	8,3	-7,2	-21,6	7,7	68,9
N-P-C1 _{arom} (H)-C2 _{arom} (H)	55,1	58,4	85,4	41,6	10,4

De plus, il est intéressant de connaître les angles de torsion N-P-C1_{arom}-C2_{arom} afin de déterminer la position du groupement phényle de face ou de côté par rapport au plan de l'allyle. Il apparaît que pour les complexes **CXa-Ph** et **CXb-Ph** le groupement phényle **B** est idéalement positionné face au plan allylique (angle de torsion de 7° environ). Alors que le groupement phényle **H** est positionné de côté (angle de torsion compris entre 58,4 et 41,6°). Pour le complexe **CXa-Me**, présentant une gêne stérique moindre sur la partie allylique, les groupements phényle sont positionnés différemment. Le groupement phényle **H** est perpendiculaire au plan de l'allyle (angle de torsion de 85,4 °). Finalement, pour le complexe **CXb'-Ph**, il y a inversion dans le positionnement des groupements phényle. Le phényle **B** se trouve perpendiculaire au plan de l'allyle, alors que le phényle **H** est parallèle à ce plan. Ceci s'explique facilement par l'influence du centre chiral sur le cycle oxazoline qui change de configuration en passant du complexe **CXb-Ph** au complexe **CXb'-Ph** et qui a pour conséquence la modification du cycle de chélation.

Cette analyse est intéressante puisque ce sont les interactions stériques engendrées par ces groupements phényle sur la partie allylique qui sont essentielles pour l'étape énantiosélective de la réaction.

5.3 Comparaison aux géométries optimisées en calcul *ab initio* :

La géométrie des complexes précédemment décrits a été optimisée par calculs de modélisation moléculaire en utilisant une méthode mixte de mécanique moléculaire et mécanique quantique (MM/QM).

Avant la description des résultats de cette étude, nous rappelons les bases théoriques des méthodes de calculs *ab initio*.

5.3.1 Bases théoriques du calcul *ab-initio* :

L'énergie d'une molécule peut être obtenue par résolution de l'équation de Schrödinger (considérée ici comme indépendante du temps).

$$H(\Psi) = E \Psi$$

E est l'énergie du système et Ψ la fonction d'onde relative à la position des électrons et des noyaux. H représente l'opérateur Hamiltonien, qui, dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer (B.O.) (découplage des mouvements des électrons-noyaux), peut être décomposé en quatre termes d'énergie :

$$H = T + V_{en} + V_{ee} + V_{nn}$$

T représente l'énergie cinétique des électrons.

V_{ii} représente respectivement l'interaction coulombienne entre les électrons et les noyaux, les électrons entre eux et les noyaux entre eux. Ce dernier terme est une constante quand l'approximation de B. O. est utilisée.

En unités atomiques, ces opérateurs ont les formes suivantes :

$$T = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2, V_{en} = \sum_i \sum_A \frac{Z(A)}{r(iA)}, V_{ee} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r(ij)}$$

La résolution exacte de cette équation est inaccessible (sauf pour les systèmes hydrogénéoidés et H_2^+).

5.3.1.1 La méthode Hartree-Fock :

Pour un système comprenant n électrons, la fonction d'onde exacte Ψ_0 est une fonction qui dépend des $3n$ coordonnées électroniques et qui sera approximée par un produit antisymétrisé de n fonctions d'onde monoélectroniques : les spins-orbitales (déterminant de Slater Φ_{SD}). Le système d'équations de Hartree-Fock permet de résoudre l'équation de Schrödinger, en introduisant un opérateur monoélectronique appelé opérateur de Fock, F . Cet opérateur dépend des spins-orbitales des autres électrons du système.

$$F = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z(A)}{R(iA)} + V_{HF}$$

Le potentiel V_{HF} d'interaction électronique sera pris comme le potentiel moyen subi par un électron par tous les autres électrons et peut être décomposé en un terme de type Coulomb

et un terme dit d'échange. La méthode de Hartree-Fock ne prend en compte qu'une partie des interactions entre électrons. Par définition, la partie manquante est appelée corrélation électronique (voir plus loin). Ce terme augmente en même temps que le nombre d'électrons par unité de volume et est donc important pour les métaux de transitions (électrons d).

Les équations de Hartree-Fock sont en fait un jeu d'équations couplées et peuvent être résolues seulement par méthode itérative. La résolution s'effectue de façon auto-cohérente par itérations successives appelées cycle SCF (Self Consistent Field). Les orbitales moléculaires dépendent des coefficients devant chaque orbitale atomique.

- On pose une hypothèse de départ sur les coefficients des orbitales moléculaires et on construit la matrice densité correspondante.
- On résout l'équation dite de « Roothan-Hall » :
Cette équation relie la matrice densité à la matrice de recouvrement, à la matrice des coefficients des orbitales moléculaires et à la matrice des énergies des orbitales, ainsi qu'à la matrice dite de « Fock » contenant elle-même la matrice densité.
- On obtient un nouveau jeu d'orbitales. Le critère de convergence est atteint si le champ ressenti par un électron reste stationnaire. Sinon, l'itération est reprise à partir du nouveau jeu d'orbitales.

5.3.1.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité :

La théorie de la fonctionnelle de la densité s'est développée depuis la parution de l'article de Hohenberg et Kohn²⁴¹ en 1964, article qui montre que l'état fondamental d'un système électronique ne dépend que de sa seule densité ρ et que celle-ci est stationnaire pour l'état fondamental. Mais, il ne devient possible de faire les calculs qu'en utilisant la méthode proposée par Kohn et Sham. Tout d'abord, l'énergie cinétique est obtenue à partir d'un système d'orbitales représentant des électrons sans interaction entre eux, mais ayant la même densité que le système étudié. D'autre part, l'énergie d'interaction électronique est divisée en trois termes : un terme d'interaction coulombienne, un terme d'échange E_x qui est associé à la nature quantique des électrons et un terme de corrélation électronique E_c qui traduit la non-indépendance des mouvements des électrons ainsi que la différence entre l'énergie cinétique calculée à partir des orbitales et l'énergie cinétique réelle du système où les électrons

²⁴¹ Hohenberg, P. ; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, B136, 864.

interagissent entre eux. Dans ce cadre, la densité est exprimée à partir d'orbitales monoélectroniques.

L'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}(\rho) = E_x + E_c$ doit être calculée à partir de la densité. L'obtention d'une bonne fonctionnelle est l'objet de nombreuses recherches. Les propriétés que doit vérifier la fonctionnelle sont connues et servent de guide à l'élaboration de nouvelles fonctionnelles. Plusieurs générations de fonctionnelles ont été décrites. Elles utilisent différentes approximations : l'approximation de la densité locale (LDA) où, pour un système donné, la contribution de la densité à l'énergie ne dépend que de la valeur en ce point du système. On néglige toute influence de l'inhomogénéité du système. On améliore ces fonctionnelles en les rendant dépendantes de la densité et du gradient de celle-ci. C'est la théorie de l'approximation du gradient généralisé (GGA). En 1986, apparaît la fonctionnelle de Perdew-Wang (PW86)²⁴² ou de Becke pour l'interaction d'échange E_x , et celle de Perdew (P86)²⁴³ pour la corrélation E_c . Les propriétés des fonctionnelles imposent des contraintes sur certaines inconnues et les paramètres manquants sont ajustés au vu des résultats obtenus pour les molécules de référence.

La méthode de résolution présentée pour la méthode Hartree-Fock peut être utilisée ici, puisque les opérateurs monoélectroniques ont des formes analytiques semblables. Il s'agit toujours d'une méthode auto-cohérente où un jeu d'orbitales de départ est choisi pour construire l'opérateur de Fock. Les équations de Hartree-Fock sont résolues de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales jusqu'à atteindre le critère de convergence.

5.3.1.3 La méthode des fonctionnelles hybrides :

La théorie de la fonctionnelle de densité estime mal la contribution d'échange E_x , qui était bien décrite par la méthode Hartree-Fock. Par contre, la méthode Hartree-Fock ne prenait pas en compte le terme de corrélation. En 1993, Becke propose des fonctionnelles hybrides. L'énergie d'échange et corrélation s'écrit alors comme la somme de trois termes :

$$E_{xc} = a E_x (\text{HF}) + b E_x (\text{DFT}) + c E_c (\text{DFT})$$

$E_x (\text{HF})$ est un terme d'échange « vrai » calculé par la méthode Hartree-Fock.

$E_x (\text{DFT})$ est un terme d'échange DFT en approximation de la densité locale et corrigé par le gradient en échange.

$E_c (\text{DFT})$ est un terme de corrélation DFT en approximation de la densité locale corrigé par le gradient en échange.

²⁴² Perdew, J. P. ; Wang, Y. *Phys. Rev.* **1986**, B33, 8800.

²⁴³ Perdew, J. P. *Phys. Rev.* **1986**, B33, 8822.

Dans le logiciel Gaussian, ces fonctionnelles sont dénommées B3●●● (B3LYP, B3P86 ou B3PW91). Nous avons choisi ce dernier type de fonctionnelles hybrides adaptées aux structures organométalliques.

5.3.1.4 Les différents paramètres des calculs :

5.3.1.4.1 Les bases utilisées :

Les orbitales moléculaires sont prises comme la combinaison linéaire d'orbitales atomiques (approximation CLOA). Les orbitales atomiques sont constituées de fonctions gaussiennes. Les bases employées sont au minimum des bases double ζ .

Cependant, à partir des éléments de la troisième ligne, afin de réduire les temps de calcul, les électrons de cœur sont pris en compte en utilisant un pseudo-potentiel qui reflète l'influence de ces électrons sur les autres électrons du système. Seules les fonctions d'onde de valence seront incluses dans le calcul. Les OA 1s des atomes de carbone, azote et oxygène ne sont pas prises en compte explicitement dans les calculs.

Pour les atomes présents dans les complexes étudiés : palladium, phosphore, carbone, oxygène, azote et hydrogène, le pseudo-potentiel et les bases adaptées SDDALL sont utilisés. Ce type de pseudo-potentiel et de bases sont particulièrement adaptés aux métaux de la troisième ligne et seront utilisés pour tous les atomes. L'atome de phosphore est complété par des orbitales de polarisation.

5.3.1.4.2 La procédure de calcul :

Deux types de cycles s'imbriquent l'un dans l'autre. L'optimisation de géométrie et d'énergie s'opère de la façon suivante :

- A partir de la géométrie de départ choisie par l'expérimentateur, un calcul d'énergie totale et des forces du système est effectué.
- La position des atomes est légèrement modifiée en prenant en compte la valeur du gradient et du hessien (dérivé seconde) d'énergie.
- Les forces et l'énergie du système sont à nouveau calculées.
- Le test de convergence indique si l'énergie est minimale, sinon une nouvelle itération commence à partir d'une géométrie modifiée.

Par cette méthode, il est possible de calculer, en plus de l'énergie, la dérivée de l'énergie par rapport aux positions des atomes (donnant accès aux forces et modes de

vibration). Cela permet d'obtenir la géométrie d'équilibre, qui n'est pas forcément la géométrie obtenue par diffraction des rayons X.

5.3.1.5 L'approche ONIOM de l'optimisation :

Cette nouvelle approche ONIOM (our own *n*-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics) apparaît en 1996 et s'adapte aux systèmes présentant un grand nombre d'atomes. De nombreuses études de calcul *ab initio* emploient une simplification du ligand étudié, voire du substrat pour pouvoir envisager le calcul. Seuls les atomes coordonnés au métal sont généralement pris en compte. Ici, nous avons souhaité prendre en compte tous les atomes de la structure, et l'utilisation de ONIOM permet un gain de temps de calcul considérable. Le système est divisé en deux ou trois couches traitées à différents niveaux de théorie. Nous avons choisi d'utiliser un système comportant deux couches (X et Y). La couche X dite 'low' est traitée en mécanique moléculaire. Il s'agit des substituants loin du métal qui n'influencent, a priori, la réaction que par des effets stériques. La partie Y dite 'high' est traitée avec la méthode des fonctionnelles hybrides (utilisant la fonctionnelle B3LYP) pour les parties situées les plus proches du centre métallique et la molécule de réactif.

La mécanique moléculaire est une méthode empirique qui prend en compte les interactions entre les atomes. La méthode utilise pour cela un « champ de force », qui ne tient pas compte de la nature quantique des électrons. L'énergie s'exprime alors à partir de trois termes :

$$E(\text{total}, X+Y) = E_{\text{high}}(X) - E_{\text{low}}(Y) + E_{\text{low}}(X+Y) = E_{\text{high}}(X) + E_{\text{low}}(Y) + E_{\text{interlayer}}(X-Y)$$

5.3.2 Les complexes de palladium :

Les complexes correspondants à tous les ligands **IndoPN** et **ProPN** ont été optimisés. Les énergies relatives des différents isomères possibles ont été obtenues et seront commentées dans la partie mécanistique du chapitre 4. Nous nous limiterons ici à la comparaison des géométries obtenues à l'aide de la résolution de structures par diffraction des rayons X et des géométries optimisées des mêmes isomères par calcul *ab initio*. Cette comparaison permet, entre autre, de valider la méthode de calcul choisie.

La Figure 3 - 37 présente la superposition pour le complexe **CXa-Ph** : [Pd(diphénylallyl){(*S,R*)IndoPN}]PF₆. Les autres figures comparant les structures calculées et cristallographiques des complexes **CXa-Me**, **CXb-Ph** et **CXb'-Ph** sont présentées en annexe.

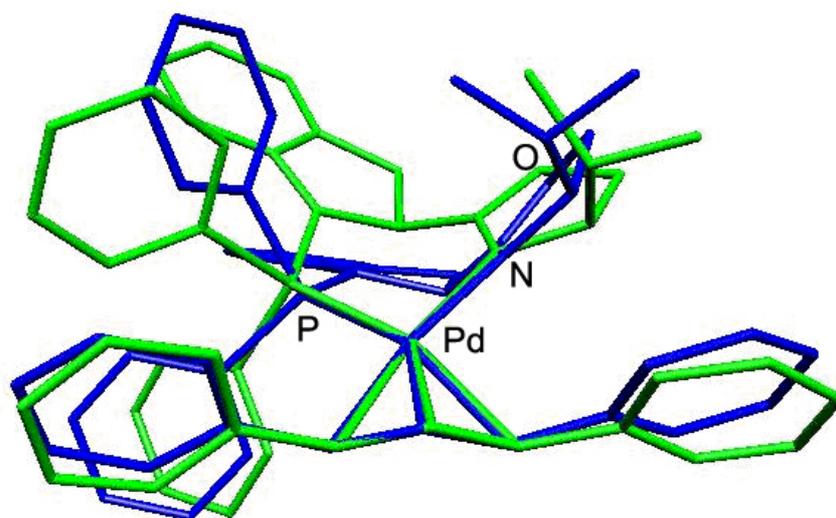


Figure 3 - 37 : Comparaison des géométries du complexe CXa-Ph. La structure verte correspond à la géométrie obtenue par calcul *ab initio* et la structure bleue correspond à la géométrie du cristal.

On constate un bon accord au niveau des valeurs des longueurs de liaisons et les angles caractéristiques du complexe autour du centre métallique (Tableau 3 - 11).

Tableau 3 - 11 : Comparaison des distances et angles du complexe CXa-Ph entre la structure RX et la géométrie optimisée en calcul *ab initio*.

Grandeurs	Rayon X	Calcul <i>ab-initio</i>
N-P (Å)	1,683	1,712
Pd-N (Å)	2,115	2,169

Pd-P (Å)	2,283	2,321
Pd-C1 (Å)	2,241	2,410
Pd-C2 (Å)	2,169	2,262
Pd-C3 (Å)	2,168	2,202
C1-C2 (Å)	1,398	1,397
C3-C2 (Å)	1,418	1,433
N-Pd-P (°)	90,22	88,3
C1-Pd-C3 (°)	66,70	64,1
C1-C2-C3 (°)	118,39	120,3

La partie carbonée C1-C2-C3 du ligand allyle est pratiquement superposable pour les deux géométries. On constate toutefois un léger décalage pour le substituant phényle situé en *trans* de l'atome de phosphore, qui reflète le décalage qui existe déjà entre les deux structures pour le substituant *isopropyle* du cycle oxazoline. Le cycle de chélation adopte, dans les deux cas, une conformation bateau plus ou moins twistée suivant le ligand considéré. Il existe cependant une déviation entre les deux structures obtenues pour un même complexe, essentiellement visible au niveau du squelette du ligand, loin du centre métallique (Figure 3 - 38).

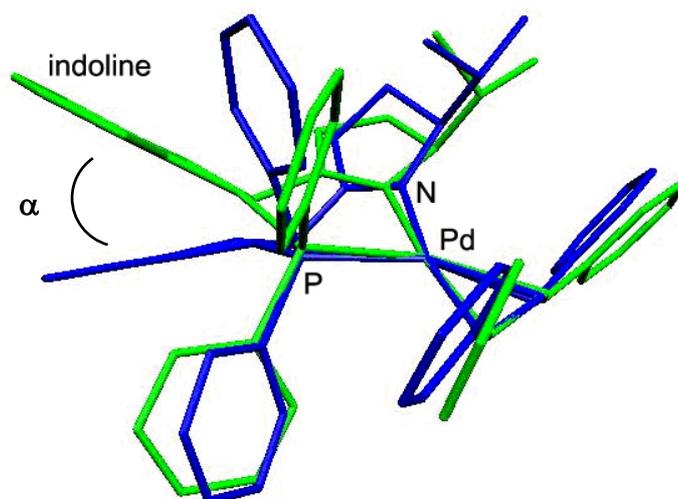


Figure 3 - 38 : Géométrie comparée du complexe CXa-Ph. La structure verte correspond à la géométrie obtenue par calcul *ab initio* et la structure bleue correspond à la géométrie dans le cristal.

Les conformations adoptées par le cycle de chélation dans les différents complexes sont rassemblées dans le Tableau 3 - 12.

Tableau 3 - 12: Conformation des complexes synthétisés.

Complexe	Conformation
CXa-Ph	Bateau
CXa-Me	Bateau
CXb-Ph	Bateau twisté
CXb'-Ph	Bateau twisté

On constate que, pour les deux complexes mettant en jeu des ligands issus de la proline **CXb-Ph** et **CXb'-Ph**, alors que le ligand semble plus flexible, le décalage du cycle de chélation obtenu par les deux méthodes est moindre, par rapport au cas des complexes issus de l'indoline (Figure 3 - 37).

Cette différence des résultats obtenus par les deux méthodes est étroitement liée à la position des phényles sur l'atome de phosphore. La rotation du groupement phényle en position pseudoaxiale a de fortes répercussions sur la conformation bateau du cycle de chélation. La structure obtenue par la modélisation moléculaire est intéressante. En effet, elle présente une organisation spatiale légèrement différente de celle qui est obtenue à partir de la structure cristallographique, sans toutefois modifier profondément la structure au niveau de la partie allylique. Des variations analogues pourraient se produire pour les complexes en solution pour lesquels un certain degré de liberté conformationnelle existe par rapport à la structure cristalline. On constate que des effets de stacking π - π entre le groupement phényle pseudoaxial de l'atome de phosphore et celui de la partie allyle sont pris en compte dans la modélisation moléculaire (les deux cycles sont parallèles). Cet effet n'apparaît pas dans la structure RX où les deux groupements sont perpendiculaires.

Néanmoins, cette étude nous permet de conclure, que, autour du centre métallique, les géométries optimisées par calcul *ab initio* et celles déterminées par cristallographie sont en bon accord. Ceci est valable pour tous les complexes dont la structure a été déterminée par cristallographie (voir figures en annexe) et valide donc la méthode de calcul choisie.

1 Résultats d'alkylation allylique asymétrique :

1.1 Protocole expérimental standard :

Le précurseur de palladium le plus fréquemment utilisé est le dimère $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$. Les ligands bidentates sont donc utilisés en présence de 0.5 équivalent de dimère palladié. Après un pré-contact de 10 minutes, une solution de substrat (100 équivalents) est ajoutée à la solution contenant le précatalyseur (Figure 4 - 1). Le nucléophile est ensuite ajouté en solution avec le BSA et l'acétate de potassium. La méthode utilisant le BSA comme précurseur de base présente plusieurs avantages :

- Le BSA est soluble dans la plupart des solvants organiques utilisés.
- Le nucléophile est généré *in situ* et au fur et à mesure. Par conséquent, la concentration en nucléophile est constante par rapport au catalyseur à tout moment de la réaction (un équivalent par rapport au palladium).

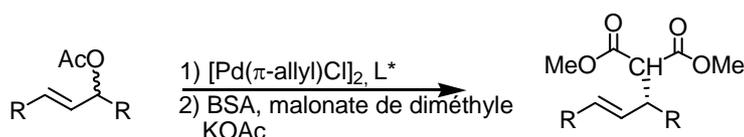


Figure 4 - 1 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique.

L'avancement de la réaction est suivi par CCM. En fin de réaction, le mélange réactionnel est hydrolysé. Le produit de réaction est isolé et la pureté optique du produit est déterminée soit par HPLC à l'aide d'une colonne chirale, soit par RMN en utilisant un agent de dédoublement. Les six ligands, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre précédent, ont été évalués en alkylation allylique asymétrique de trois substrats modèles présentés dans la Figure 4 - 2.

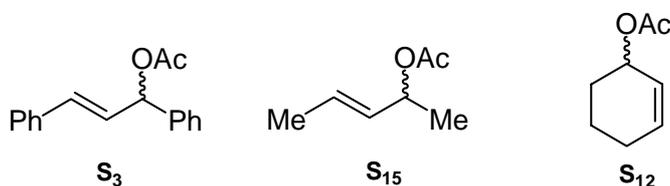


Figure 4 - 2 : Substrats pour l'alkylation allylique asymétrique.

Nous étudierons successivement les résultats obtenus sur ces trois substrats.

1.2 Résultats obtenus sur l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ényle S_3 :

1.2.1 Mise au point des conditions expérimentales avec le ligand (*S,R*)-TicPN :

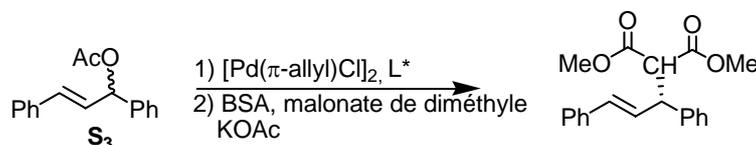


Figure 4 - 3 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique de l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ényle S_3 .

À partir de la bibliographie, il apparaît que l'acétonitrile est un bon solvant pour la réaction d'alkylation asymétrique allylique. Les premiers tests ont donc été réalisés avec le ligand (*S,R*)TicPN dans l'acétonitrile, puis dans le THF en présence de BSA et de cocatalyseur. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4 - 1.

Tableau 4 - 1 : Résultats d'alkylation allylique obtenus avec le ligand (*S,R*)TicPN sur le substrat S_3 ^a.

Entrée	Solvant	Cocatalyseur	Temps (h)	Conversion (%) ^b	ee (% , config) ^c
1	MeCN	KOAc 1 équiv.	3	91	89 (<i>R</i>)
2	MeCN	KOAc 10 mol%	4	100	90 (<i>R</i>)
3	MeCN	<i>n</i> Bu ₄ Cl 10 mol%	4	73	90 (<i>R</i>)
4	THF	KOAc 10 mol%	18	100	93 (<i>R</i>)

^a Conditions standards : réaction menée à 20°C. [substrat] = 8.10⁻² mol.L⁻¹, [nucléophile] = 0,24 mol.L⁻¹, [catalyseur] = 8.10⁻⁴ mol.L⁻¹, [BSA] = 0,24 mol.L⁻¹.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c Excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne Chiralpak AD).

En ajoutant une quantité stoechiométrique ou catalytique (10 mol %) d'acétate de potassium dans le milieu réactionnel l'induction asymétrique est identique dans l'acétonitrile ($\Delta ee = 1\%$, entrées 1 et 2). Dans le THF, un gain d'énantiosélectivité est observée ($\Delta ee = 3\%$, entrée 4). Cependant, le catalyseur est un peu moins actif.

En présence de chlorure de tétrabutylammonium la même énantiosélectivité est atteinte, mais la conversion un peu plus faible (entrée 3). Les résultats de Gilbertson²⁴⁴ rapportent pourtant qu'en l'absence de cobase, l'utilisation de sels d'ammonium permet d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction. L'utilisation d'un cation ammonium très encombré permet la formation d'un ion malonate nucléophile (selon un mécanisme similaire à celui mentionné dans le chapitre 2, faisant intervenir le BSA) et présentant un contre-ion non coordonné, ce qui semble améliorer la sélectivité de la réaction²⁴⁶.

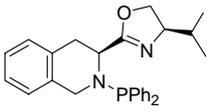
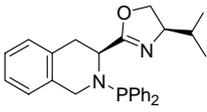
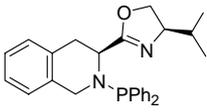
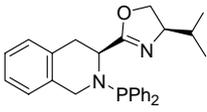
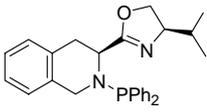
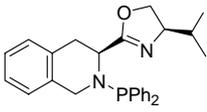
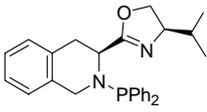
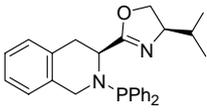
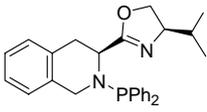
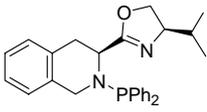
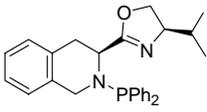
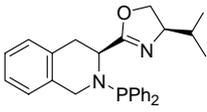
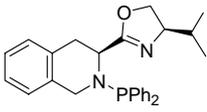
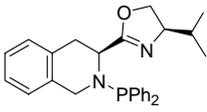
²⁴⁴ Gilbertson, S. R. ; Chang, C. W. T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8424.

L'utilisation du THF, et d'une quantité catalytique d'acétate de potassium donne le meilleur résultat. Ces conditions seront donc utilisées dans la suite de l'étude pour l'évaluation des autres ligands.

1.2.2 Résultats obtenus avec les autres ligands :

Le Tableau 4 - 2 résume les résultats obtenus pour les autres ligands, dans différentes conditions opératoires.

Tableau 4 - 2 : Résultats catalytiques pour la substitution allylique^a.

Entrée	Ligand	Solvant	S/Pd	Temps (h)	Temp. (°C)	Conversion ^b (%)	ee ^c (% config)
1		THF	100	18	20	100	93 (<i>R</i>)
2		THF	1000	18	20	88	87 (<i>R</i>)
3		THF	100	18	0	100	90 (<i>R</i>)
4		THF	1000	65	0	100	87 (<i>R</i>)
5		MeCN	1000	18	20	100	90 (<i>R</i>)
6		MeCN	250	6	20	97	77 (<i>S</i>)
7		THF	100	18	20	98	78 (<i>S</i>)
8		THF	50	18	20	100	94 (<i>R</i>)
9		THF	100	18	0	100	87 (<i>R</i>)
10		THF	100	18	20	100	22 (<i>S</i>)
11 ^d		MeCN	100	6	20	100	89 (<i>R</i>)
12		THF	100	10	20	49	90 (<i>R</i>)
13		MeCN	100	9	0	35	95 (<i>R</i>)
14		MeCN	100	4	20	100	5 (<i>R</i>)

^a 20°C. [substrat] = 8.10⁻² mol.L⁻¹, [nucléophile] = 0,24 mol.L⁻¹, [catalyseur] = 8.10⁻⁴ mol.L⁻¹, [BSA] = 0,24 mol.L⁻¹.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c Excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne Chiralpak AD).

^d Quantité stoechiométrique de KOAc

1.2.2.1 Influence de la structure du ligand :

Pour les ligands décrits ici, les diastéréoisomères de configuration (**S,R**) induisent les énantiosélectivités les plus élevées (87-95 % ee, entrées 1, 8 et 13). Les diastéréoisomères (**S,S**) aboutissent à des excès énantiomériques plus faibles (5-78 % ee, entrées 7, 10 et 14). En raison de la présence de deux carbones asymétriques, des effets synergiques ou antagonistes peuvent être attendus. Pour les diastéréoisomères de ces ligands (**S,R**)**TicPN** et (**S,R**)**ProPN**, l'énantiomère (*R*) du produit est formé majoritairement. En changeant la configuration du centre chiral sur le cycle oxazoline des ligands, l'énantiomère (*S*) du produit d'allylation est obtenu (ee = 22 -78%) avec les ligands (**S,S**)**TicPN** et (**S,S**)**ProPN**. C'est donc le centre chiral sur le cycle oxazoline qui régit le sens de l'induction asymétrique *via* la conformation des intermédiaires catalytiques. De plus, les sélectivités sont très proches des sélectivités induites par les phosphine-oxazolines de structures très voisines et qui possèdent un carbone asymétrique uniquement sur le cycle oxazoline. La chiralité portée par l'oxazoline semble donc être un facteur clé de la stéréodifférenciation.

L'observation des valeurs des excès énantiomériques obtenus pour les ligands (**S,S**) permet de classer l'aptitude de ces ligands à induire l'asymétrie (inversement proportionnelle à l'effet antagoniste qui existe entre les deux carbones asymétriques). Cette aptitude est croissante du ligand **IndoPN**, au ligand **ProPN** puis au ligand **TicPN** (ee = 5 ; 22 ; 78 % respectivement). Cet ordre peut être corrélé à la « flexibilité » croissante des ligands qui permet d'accéder à des conformations privilégiées induisant des sélectivités de plus en plus élevées. C'est particulièrement le cas pour les ligands **TicPN**, qui permettent d'atteindre des excès énantiomériques de 93 et 77 % avec les ligands (**S,R**)**TicPN** et (**S,S**)**TicPN** respectivement. Les deux diastéréoisomères sont donc en mesure d'adopter des conformations privilégiées induisant toujours des sélectivités élevées. A l'opposé, le ligand (**S,S**)**IndoPN**, que l'on peut qualifier de plus rigide, induit la formation de l'énantiomère (*R*) avec une très faible énantiosélectivité (5%), alors que le ligand (**S,R**)**IndoPN** induit celle du même énantiomère avec 89 % d'excès énantiomérique (entrée 12 et 14).

Le meilleur résultat, à température ambiante, est obtenu avec le ligand (**S,R**)**ProPN** où une énantiosélectivité de 94 % est atteinte dans les conditions standards.

1.2.2.2 Influence de différents paramètres :

Il est important de noter que le catalyseur reste efficace avec un rapport Substrat/Catalyseur de 1000 malgré une faible perte d'énantiosélectivité ($\Delta ee = 6$ % pour le

ligand **(S,R)TicPN**) dans le THF, qui n'est pas observée dans l'acétonitrile ($\Delta ee = 0 \%$). Cependant, dans le THF, une cinétique plus lente est observée (entrée 2 et 5).

Nous avons aussi étudié l'influence de la température en réalisant des tests catalytiques à température ambiante et à 0°C . La comparaison des entrées 1 et 3, d'une part, et 2 et 4, d'autre part, montre que, même si les résultats restent bons à basse température, il est préférable, en terme d'énantiosélectivité, de procéder à température ambiante. La même tendance qui est observée avec le ligand **(S,R)ProPN** ($\Delta ee = -7 \%$, entrée 9), ne l'est plus avec le ligand **(S,R)IndoPN** ($\Delta ee = 6 \%$, entrées 13 et 11). En effet, le meilleur résultat d'alkylation asymétrique allylique est obtenu pour le substrat **S₃** avec le ligand **(S,R)IndoPN** à 0°C ($ee = 95 \%$, entrée 13).

L'étude réalisée avec le ligand **(S,R)IndoPN** montre que l'influence du solvant est minime sur l'énantiosélectivité ($\Delta ee = 1 \%$ lorsque l'on passe de l'acétonitrile au THF). Toutefois, le THF reste un moins bon solvant pour ce qui concerne l'activité du catalyseur.

1.2.3 Utilisation d'une thiophosphine :

Des tests ont été effectués avec le précurseur du ligand non réduit NP=S qui constitue également un ligand potentiel (Figure 4 - 4). En particulier, le composé **(S,R)-TicP(S)N** a été testé avec succès sur la réaction d'alkylation allylique. La conversion est plus faible et, en 5h30 avec 5 mol % de catalyseur, 31% du substrat sont convertis. L'excès énantiomérique de 58 % reste inférieur à celui obtenu avec le ligand réduit **(S,R)TicPN** ($ee = 87-93 \%$) et au vu de ce résultat, les tests n'ont pas été poursuivis.

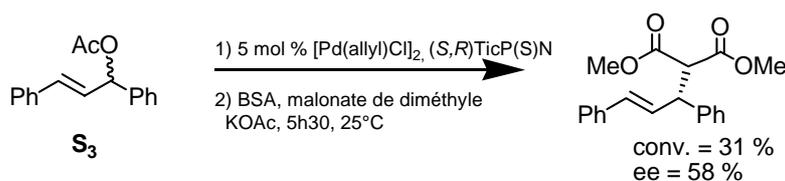


Figure 4 - 4 : Alkylation allylique utilisant le précurseur **(S,R)-TicP(S)N**.

1.2.4 Utilisation d'autres précurseurs de palladium :

D'autres précurseurs du palladium ont été testés pour cette réaction en présence du ligand **(S,R)IndoPN** afin d'évaluer, en particulier, l'influence des chlorures présents dans le milieu.

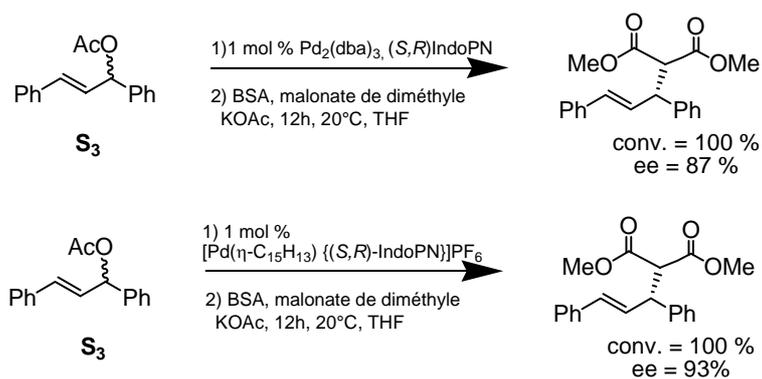


Figure 4 - 5 : Alkylation asymétrique allylique catalysée par d'autres précurseurs de palladium.

Deux systèmes catalytiques sans chlorure ont été testés. Le précurseur Pd₂(dba)₃ a été utilisé en présence de deux équivalents de ligand (*S,R*)IndoPN. Le catalyseur qui en résulte induit une énantiosélectivité proche de celle obtenue précédemment avec le précurseur chloré (Δ ee = -3 %, Figure 4 - 5 et entrée 2 Tableau 4 - 3). De même, le complexe cationique **CXa-Ph** [Pd(π -C₁₅H₁₃){(*S,R*)-IndoPN}]PF₆, dont l'étude cristallographique est décrite au chapitre 3, a été utilisé en catalyse. La réaction d'allylation est totale et un excès énantiomérique de 93 % est mesuré (Δ ee = +3 %, entrée 3 Tableau 4 - 3).

Tableau 4 - 3 : Utilisation d'autres précurseurs pour l'alkylation allylique.

Entrée	Précurseur	Conv. (%)	ee (%)
1	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	49	90
2	Pd ₂ (dba) ₃	100	87
3	CXa-Ph	100	93

De nombreuses études ont rapporté l'influence positive de la présence de chlorure dans le milieu, en particulier sur l'énantiosélectivité²⁴⁵. Mais l'absence d'effet des ions chlorures en solution a également été remarquée²⁴⁶. Nous constatons, que pour le système catalytique utilisé, l'influence des ions chlorures est très faible. Cela laisse penser que le chlorure ne reste pas dans la sphère de coordination du palladium. Ceci peut s'expliquer par l'aptitude très forte du ligand à se chélater au centre métallique. Il a aussi été rapporté que les complexes allyliques portant les ligands *P,N* sont susceptibles d'exister, en solution, sous

²⁴⁵ (b) Boyens, M. ; Togni, A. ; Venanzi, L. M. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 451, C28. (c) Bolm, C. ; Kaufmann, D. ; Gessler, S. ; Harms, K. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, 47.

²⁴⁶ (a) Chen, Z. ; Jiang, Q. ; Zhu, G. ; Xiao, D. ; Cao, P. ; Guo, C. ; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4521. (b) Anderson, J. C. ; Cubbon, R. J. ; Harling, J. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 923.

forme monohapto-allyl-palladium laissant un site de coordination vacant pour accueillir un chlorure²⁴⁷. Il ne semble pas que ce soit le cas dans le cycle catalytique mis en jeu ici.

1.3 Autres substrats :

1.3.1 Substrat acétate de 1,3-diméthylprop-2-ényle S₁₅ :

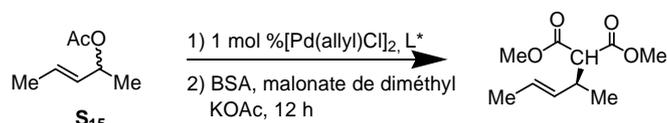


Figure 4 - 6: Alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diméthylpro-2-ényle.

Pour le substrat S₁₅, l'acétate de 1,3-diméthylpro-2-ényle, la procédure expérimentale est la même que précédemment et la détermination de la pureté optique se fait par RMN (méthode de dédoublement aux sels d'Europium). La mesure du signe du pouvoir rotatoire permet ensuite, par comparaison avec la littérature, de déterminer l'énantiomère majoritaire. Les résultats catalytiques obtenus avec la nouvelle famille de ligands sont présentés dans le Tableau 4 - 4.

Tableau 4 - 4 : Alkylation allylique de l'acétate de 1,3-diméthylpro-2-ényle^a.

Entrée	Ligand	Solvant	S/Pd	Temps (h)	Temp. (°C)	Conversion ^b (%)	ee ^c (% , config)
1		THF	100	18	20	77	39 (S)
2		THF	100	65	0	100	47 (S)
3		THF	100	18	20	90	25 (S)
4		THF	100	18	20	100	37 (S)
5		THF	100	18	0	100	45 (S)
6		THF	100	18	20	100	5 (S)
7		THF	100	18	20	100	42 (S)
8		THF	100	18	0	100	45 (S)
9		THF	100	4	0	100	5 (S)

^a 20°C. [substrat] = 8.10⁻² mol.L⁻¹, [nucléophile] = 0,24 mol.L⁻¹, [catalyseur] = 8.10⁻⁴ mol.L⁻¹, [BSA] = 0,24 mol.L⁻¹.

²⁴⁷ Braunstein, P.; Naud, F.; Dedieu, A.; Rohmer, M. M.; Decian, A.; Rettig, S. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 2966.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c Excès énantiomérique déterminé par RMN avec utilisation des sels d'euprium.

Les systèmes catalytiques testés sont actifs en alkylation asymétrique allylique de **S**₁₅, puisque des conversions totales sont atteintes en présence de tous les ligands. Cependant, les énantiosélectivités induites lors de la transformation sont plus faibles que pour le substrat **S**₃. Ceci n'est pas étonnant puisque les substituants méthyle du substrat induisent une gêne stérique moindre et donc une stéréodifférenciation moins importante. Un effet antagoniste des deux carbones asymétriques des ligands est encore observé pour les diastéréoisomères de configuration (*S,S*) qui aboutissent à des excès énantiomériques faibles (ee = 5% pour les ligands (*S,S*)**ProPN** (entrée 6) et (*S,S*)**IndoPN** (entrée 9)). Le ligand (*S,S*)**TicPN** induit encore une sélectivité plus élevée que les deux autres auxiliaires (ee = 25%, entrée 3) comme il a déjà été observé sur le substrat **S**₃.

L'effet de la température sur la réaction d'alkylation allylique a été étudié. Lorsque l'on opère à 0°C, un gain de 3 à 8 % d'excès énantiomérique est observé. Dans tous les cas (entrées 2, 5 et 8), les résultats sont meilleurs à basse température qu'à température ambiante pour ce substrat.

Le meilleur résultat est obtenu à 0°C, avec le ligand (*S,R*)**TicPN** pour lequel le produit d'alkylation est formé avec 47 % d'excès énantiomérique.

1.3.2 Substrat cyclique **S**₁₂ :

Les résultats catalytiques correspondants à l'alkylation allylique asymétrique de ce substrat (Figure 4 - 7) sont rassemblés dans le Tableau 4 - 5.

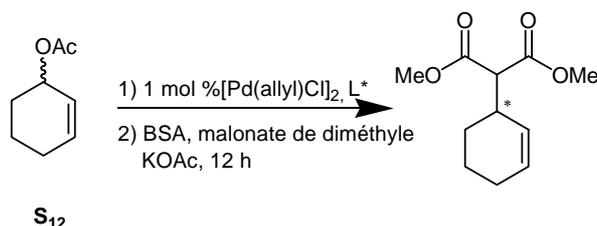


Figure 4 - 7 : Alkylation allylique du substrat **S**₁₂.

Les systèmes catalytiques sont actifs dans tous les cas. L'analyse par chromatographie chirale en phase gaz du mélange réactionnel indique que tous les excès énantiomériques sont inférieurs à 5 %.

Tableau 4 - 5 : Résultats d'alkylation allylique sur le substrat cyclique **S**₁₂^a.

Entrée	Ligand	Solvant	S/Pd	Temps (h)	Temp (°C)	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1		THF	100	18	20	100	<5
2		THF	100	18	20	100	<5
3		THF	100	18	20	100	<5
4		THF	100	18	20	100	<5
5		THF	100	18	20	100	<5
6		THF	100	18	20	100	<5

^a 20°C, [Substrat] = 8.10⁻² mol.L⁻¹, [nucléophile] = 0,24 mol.L⁻¹, [catalyseur] = 8.10⁻⁴ mol.L⁻¹, [BSA] = 0,24 mol.L⁻¹.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c Excès énantiomérique déterminé par CPG (colonne Chiralsil).

Ces résultats ne sont néanmoins pas totalement surprenants dans la mesure où un comportement identique est souvent observé pour ce type de ligand *P,N*. En effet, les ligands induisant d'excellents excès énantiomériques en alkylation allylique asymétrique de **S**₃ sont nettement moins adaptés à la substitution sur le substrat **S**₁₂.

1.4 Réaction d'amination du substrat **S**₃ :

La réaction d'amination allylique asymétrique a été testée sur le substrat **S**₃ afin d'évaluer les performances des ligands sur cette réaction apparentée à l'alkylation allylique. La réaction est effectuée sans base supplémentaire dans le milieu. Le nucléophile utilisé est la benzylamine. La pureté optique du produit formé est déterminée par HPLC munie d'une colonne chirale.

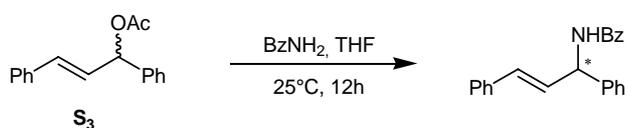
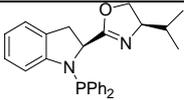
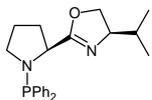
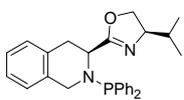


Figure 4 - 8 : Amination asymétrique du substrat **S**₃.

Seuls les trois ligands de configuration (*S,R*) induisant les meilleures sélectivités dans la réaction d'alkylation allylique ont été testés. Il s'agit des ligands (*S,R*)**IndoPN**, (*S,R*)**ProPN** et (*S,R*)**TicPN**. Les résultats des tests catalytiques réalisés sont reportés dans le Tableau 4 - 6.

Tableau 4 - 6 : Amination asymétrique allylique du substrat **S**₃^a.

Entrée	ligand	Rdt (%)	ee ^b (%), config.
1		57	89 (<i>S</i>)
2		79	73 (<i>S</i>)
3		51	61 (<i>S</i>)

^a Réactions menées à température ambiante en 12h, dans le THF, S/Pd = 100, 3 équiv. BzNH₂.

^b excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne chiralpak AD).

Les réactions sont menées à température ambiante en 12 h. Les conversions sont totales et le rendement indiqué correspond à un rendement isolé après purification sur colonne de silice. Les énantiosélectivités mesurées montrent que les ligands sont également performants dans la réaction d'amination du substrat **S**₃. Elles sont comprises entre 61 et 89 %. Le meilleur résultat est obtenu pour le ligand (*S,R*)**IndoPN** comme la réaction d'alkylation du même substrat.

1.5 Conclusions :

Comme cela a été mentionné dans la partie bibliographique, nous constatons que les ligands sont adaptés plutôt à un seul type de substrat. Le résidu acétate du substrat **S**₃ a été substitué par le malonate de diméthyle avec des excès énantiomériques très élevés. Les ligands de configuration (*S,R*) se révèlent d'excellents auxiliaires chiraux pour la réaction d'alkylation asymétrique allylique, comparables aux meilleurs ligands décrits dans la littérature. Par contre, les réactions réalisées sur le substrat **S**₁₅ et le substrat cyclique **S**₁₂ aboutissent, en général, à des excès énantiomériques beaucoup plus faibles. Pour transformer sélectivement ces substrats, des modifications sont à apporter aux squelettes de base afin d'être plus adaptés à l'alkylation allylique du substrat cyclique **S**₁₂.

Cette étude montre que, dans une série, les effets antagonistes liés à la présence de deux centres chiraux peuvent être contrebalancés par la flexibilité des squelettes carbonés des auxiliaires chiraux qui aboutit à l'adoption de conformations toujours inductrices d'asymétrie.

2 Mécanisme de l'alkylation allylique :

Les différentes énantiosélectivités induites par les ligands de structure et de configurations différentes, nous ont poussé à tenter de rationaliser le comportement des ligands pour mieux comprendre leur impact sur la réaction d'alkylation allylique asymétrique. Le mécanisme général de cette réaction est déjà bien décrit (Figure 4 - 9).

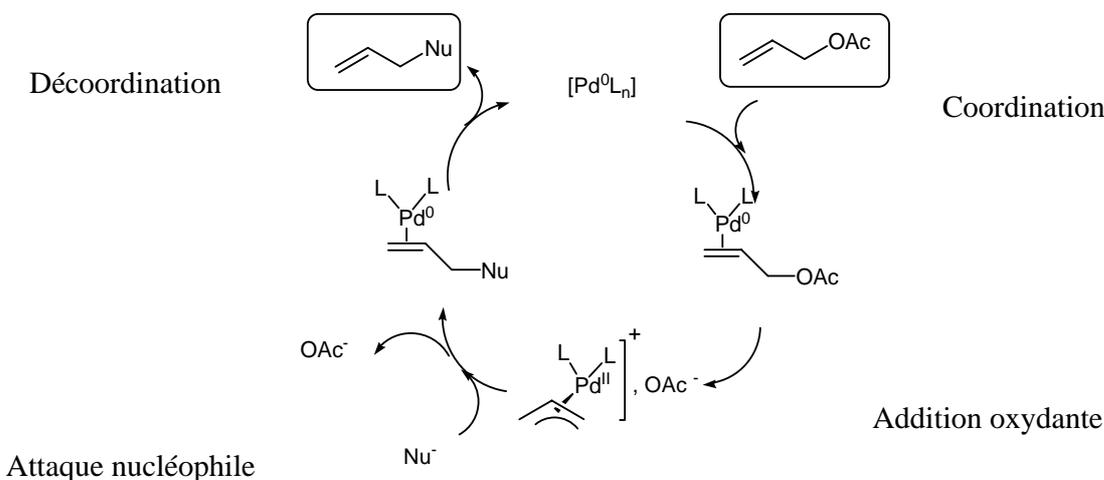


Figure 4 - 9 : Mécanisme de la substitution allylique catalysée par un complexe de palladium.

C'est sur le complexe π -allylique formé par substitution du groupe partant (acétate en général), que s'effectue l'étape qui est l'étape énantiodiscriminante généralement admise. Il s'agit de l'attaque du nucléophile sur le complexe π -allylique cationique. Le complexe palladium(0)-oléfine qui en résulte donne, après décoordination, le produit d'alkylation allylique asymétrique.

Les substrats utilisés sont ceux qui conduisent à un mécanisme de type IIa en alkylation allylique asymétrique (chapitre 2). Dans ce cas, il y a équilibre rapide π - σ - π des complexes en solution et la position de cet équilibre est très importante. De fait, il est essentiel de connaître à la fois le rapport des complexes diastéréoisomères en solution et leur vitesse relative de réaction lors de l'attaque nucléophile. Nous nous sommes basés sur différentes méthodes afin d'appréhender le comportement des complexes allyliques qui peuvent être en équilibre et qui sont à l'origine de l'induction asymétrique. Elles consistent, tout d'abord, en l'évaluation des différentes interactions mises en jeu qui est accessible en utilisant le concept de chiralité P/M. Ensuite, l'utilisation de la RMN ^{31}P nous donne accès au rapport entre les

différents isomères des complexes allyliques en solution dont il a déjà été question dans les rappels bibliographiques. Finalement, la modélisation moléculaire nous permet d'évaluer les stabilités relatives des différents isomères possibles et d'ébaucher un profil réactionnel.

2.1 Loi des cadrans et interactions stériques :

Le concept de chiralité P/M²⁴⁸ a été introduit pour des complexes de ligands diphosphines pour lesquels il est possible de positionner, dans l'espace, les groupements phényle encombrants dans les différents cadrans définis par le plan de chélation (Figure 4 - 10). Ceci peut être généralisé ici pour les ligands hétérodentates²⁴⁹. Cela permet de mettre en évidence les deux facteurs influençant l'énantiosélectivité. L'aspect thermodynamique (caractérisé par le rapport entre les différents isomères en solution) et l'aspect cinétique (caractérisé par la différence de réactivité des différents isomères en solution) sont tous deux à prendre en compte.

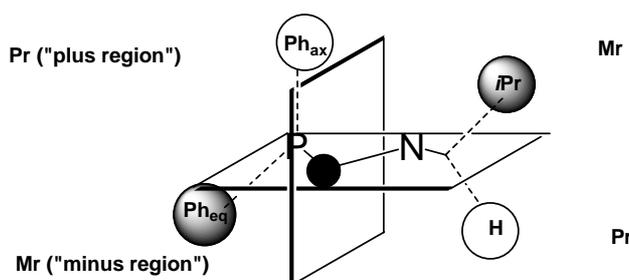


Figure 4 - 10 : Modèle de la chiralité Pr/Mr.

On définit les différentes zones du cadran Mr (région moins) et Pr (région plus). Le substituant *isopropyle* porté par le cycle oxazoline est encombrant. De même, le groupement phényle sur le phosphore qui se trouve en position quasi-équatoriale présente un encombrement particulier. Le ligand considéré (**(S,R)IndoPN**) est donc de symétrie Mr, d'après la classification de Morimoto (Figure 4 - 11).

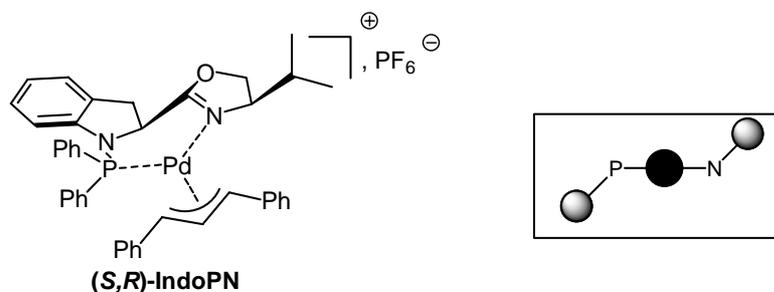


Figure 4 - 11 : Théorie de la chiralité Pr/Mr appliquée à un complexe allylique de (**(S,R)IndoPN**).

²⁴⁸ Sakuraba, S. ; Morimoto, S. ; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 597.

²⁴⁹ Saitoh, A. ; Achiwa, K. ; Tanaka, K. ; Morimoto, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4227.

Une relation a été établie par cet auteur entre la chiralité Mr/Pr du ligand et l'énantiomère majoritaire du produit obtenu, pour le substrat **S₃**. Les ligands de chiralité Mr permettent l'obtention majoritaire du produit (*R*) correspondant à ce qui est trouvé expérimentalement.

Il peut être intéressant d'analyser les différentes interactions mises en jeu. Pour cela, la combinaison de l'analyse des encombrements stériques (chiralité P/M) et du mécanisme de rotation/glisement du ligand allyle proposé par Osborn pour l'étape cinétiquement déterminante de formation du complexe oléfine peut être utilisée²⁵⁰.

2.1.1 Ligands de configuration (*S,R*) :

Dans le cas du ligand (*S,R*)**IndoPN**, dans le complexe **CXa-Ph**, les deux principaux isomères attendus, *endo* et *exo*, présentent des gênes stériques relativement proches. Une préférence est néanmoins donnée à l'isomère *exo* (Figure 4 - 12). L'interaction stérique importante se situe entre les groupements phényle de l'allyle et des deux cadrans les plus encombrés Mr du complexe palladium-ligand. La stabilité plus importante de l'isomère *exo* s'explique par la localisation privilégiée des deux substituants encombrants du ligand par rapport au plan de chélation de l'allyle. En effet, le groupement phényle de l'atome de phosphore est quasiment en position équatoriale, d'où une interaction plus grande, entre ce phényle et le phényle de la partie allylique, que celle qui existe entre le groupement phényle de la partie allylique et le groupe *isopropyle* situé beaucoup plus loin du plan de l'allyle. Cette prédominance de l'isomère *exo* correspond bien à ce qui a été déterminé pour les structures résolues par diffraction des rayons X des complexes **CXa-Ph** et **CXb-Ph** portant les ligands (*S,R*)**IndoPN** et (*S,R*)**ProPN** (pour lequel un même raisonnement identique peut-être suivi).

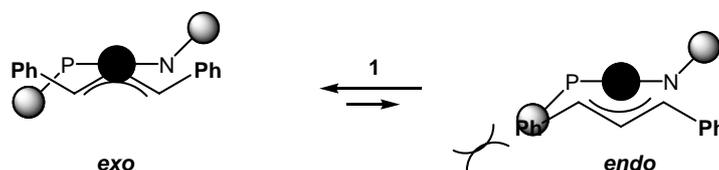


Figure 4 - 12 : Stabilité relative des isomères *endo/exo* prédit par le modèle.

L'énantiodiscrimination s'effectue lors de l'attaque du nucléophile sur la partie allylique du complexe cationique. Cette attaque a lieu sur le carbone en *trans*²⁵¹ du phosphore

²⁵⁰ Ramdeehul, S. ; Dierkes, P. ; Aguado, R. ; Kamer, P. C. J. ; Van Leuween, P. W. N. M. ; Osborn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3118.

²⁵¹ Steinhagen, H. ; Reggelin, M. ; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2108.

puisque l'effet *trans* de l'atome de phosphore est plus fort que celui de l'atome d'azote. Cet effet *trans* est également observable *via* la longueur de liaison plus importante entre le carbone et le palladium en *trans* de l'atome de phosphore. L'attaque nucléophile se fait du côté le plus dégagé. On obtient, par conséquent, à partir du mélange *endo/exo*, deux complexes palladium-oléfine (Figure 4 - 13). Pour des raisons stériques, l'attaque sur l'isomère *exo* est plus rapide. En effet, cette étape de la réaction présente un état de transition tardif²⁵², les complexes palladium-oléfine obtenus présentent donc des structures similaires à celle des états de transition correspondants. Il est clair que le complexe « (*R*) » est stériquement plus stable que le complexe « (*S*) ». Par conséquent, les états de transition sont sensiblement dans le même ordre de stabilité relative que ces complexes oléfine. La formation du complexe palladium-oléfine « (*R*) » est donc plus rapide.

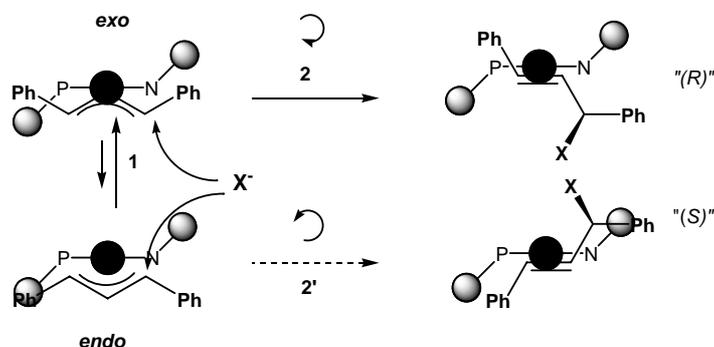


Figure 4 - 13 : Voie préférentielle pour l'attaque nucléophile en présence de ligands (*S,R*).

Ces deux éléments (stabilité et réactivité) semblent favoriser le même énantiomère du produit d'alkylation allylique asymétrique. Ceci pousse à émettre l'hypothèse suivante : ce type de ligand induit une énantiodiscrimination importante.

C'est ce qui est observé en catalyse, les trois ligands (*S,R*)IndoPN, (*S,R*)ProPN et (*S,R*)TicPN induisent des énantiosélectivités élevées ($ee > 89\%$). Pour le substrat **S**₃, l'acétate de 1,3-diphénylpropène, c'est l'énantiomère (*R*) du produit qui est formé majoritairement, en accord avec ce que prédit la théorie. Pour le substrat **S**₆, l'acétate de 1,3-diméthylpropène, la même étude théorique des différentes interactions prévoit également l'énantiomère (*R*) majoritaire. Toutefois, ce n'est pas ce qui est trouvé expérimentalement (ee

²⁵² (a) Trost, B. M. ; Weber, L. ; Strege, P. E. ; Fullerton, T. J. ; Dietsche, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3416. (b) Brown, J. M. ; Hulmes, D. I. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493. (c) Von Matt, P. ; Lloyd-Jones, G. ; Minidis, A. B. E. ; Pfalt, A. ; Macko, L. ; Neuburger, M. ; Zehnder, M. ; Rüegger, H. ; Pregosin, P. S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265. (d) Steinhagen, H. ; Reggelin, M. ; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2108. Des exemples d'états de transition précoces ont néanmoins été donnés : Togni, A. ; Burckhardt, U. ; Gramlich, V. ; Pregosin, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031.

= 47 % pour l'énantiomère (*S*) pour le ligand (***S,R***IndoPN). Ceci peut s'expliquer par un encombrement stérique plus faible des groupements méthyle qui ne favorise aucune voie par rapport à l'autre.

2.1.2 Ligands de configuration (*S,S*) :

Si l'on applique le même raisonnement aux complexes portant les ligands de configuration (*S,S*), il faut prendre en compte la flexibilité conformationnelle de chacun des squelettes de base des ligands. Cette dernière sera certainement différente pour les complexes associés au ligand (*S,S*)ProPN ou au ligand (*S,S*)IndoPN.

2.1.2.1 Ligand (*S,S*)ProPN :

La Figure 4 - 14 propose les interactions principales à prendre en compte pour les complexes portant le ligand (*S,S*)ProPN. Les interactions stériques sont minimales pour l'isomère *endo* du complexe. Néanmoins, ce n'est pas cet isomère qui a été caractérisé par diffraction des rayons X. Pour cet auxiliaire particulier, la géométrie du ligand est un peu déformée au niveau du cycle oxazoline et des groupements phényle de l'atome de phosphore. Le groupe *isopropyle* est perpendiculaire au plan du cycle de chélation et engendre donc moins de gêne stérique vis-à-vis du ligand allyle. De même, les groupements phényle ont « basculé » (chapitre 3) par rapport au cas des complexes précédents issus des ligands (***S,R***). Le groupement phényle équatorial est plus éloigné du plan de chélation du ligand allyle. Ainsi, les interactions prises en compte ne conduisent pas à des conclusions aussi nettes que ce qui peut être fait avec les ligands Phox et les diastéréoisomères (*S,R*). Ceci est dû au fait que la structure proline, flexible, permet une distorsion.

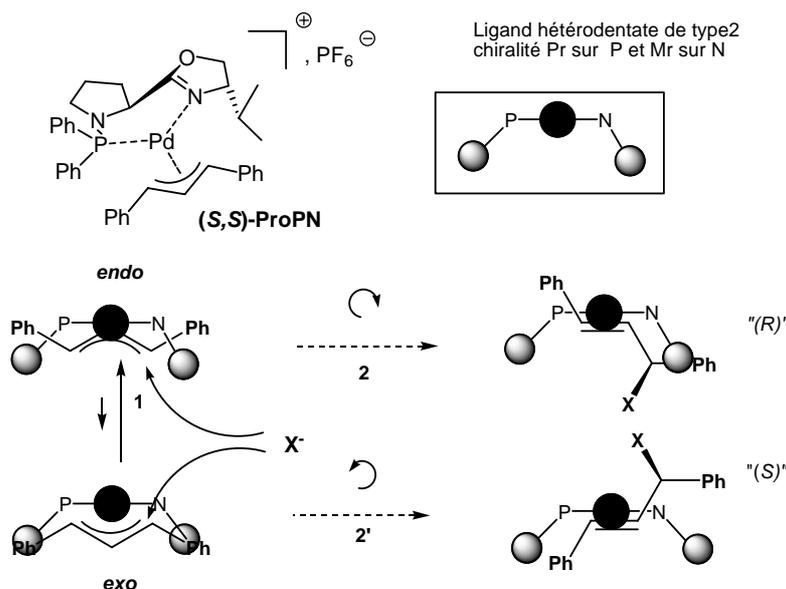


Figure 4 - 14 : Voie préférentielle pour l'attaque nucléophile en présence de ligands (S,S).

2.1.2.2 Ligand (S,S)IndoPN :

Pour le complexe portant le ligand (S,S)IndoPN plus rigide, il est raisonnable de prévoir un isomère *endo* majoritaire. Quant à la réactivité des deux isomères envisagés, l'examen des complexes palladium-oléfine formés « (R) » et « (S) » suggère des stabilités relatives équivalentes. Les isomères *endo* et *exo* seraient donc aussi réactifs l'un que l'autre. La sélectivité sera plutôt dépendante du rapport relatif des différents isomères dans ce cas là.

Expérimentalement, l'énantiomère (R) du produit est formé préférentiellement (ee = 5 %), en accord avec ce qui vient d'être décrit.

Finalement, les résultats expérimentaux sont disparates pour les trois ligands (S,S)IndoPN, (S,S)ProPN et (S,S)TicPN qui induisent des sélectivités variées et favorisent l'un ou l'autre des énantiomères selon le cas. Il est donc difficile de rapprocher ce modèle des résultats expérimentaux obtenus, surtout pour les ligands « flexibles » (S,S)ProPN et (S,S)TicPN, si ce n'est pour conclure que la sélectivité de la réaction est beaucoup plus faible.

2.1.3 Conclusions :

Le modèle basé sur des considérations stériques permet néanmoins une bonne évaluation des facteurs influant sur la sélectivité de la réaction. En effet, cette étude permet de situer globalement la nouvelle famille de ligand par rapport aux autres types de ligands. Toutefois, elle ne permet pas de distinguer nettement les différents effets induits lors de variations de structure de ligands ou de substrats. Pour compléter cette étude, nous avons

entrepris une étude RMN visant à déterminer les proportions des différents isomères en solution, d'une part, et une étude par modélisation moléculaire, d'autre part.

2.2 Etude des isomères en solution :

2.2.1 Proportion des isomères en solution par RMN:

Les différents isomères présents en solution à température ambiante, ainsi que leurs rapports relatifs peuvent être déterminés par RMN ^{31}P . Des complexes ont été synthétisés pour cette étude RMN (Figure 4 - 15). Certains ont pu être analysés par diffraction des rayons X (chapitre 3).

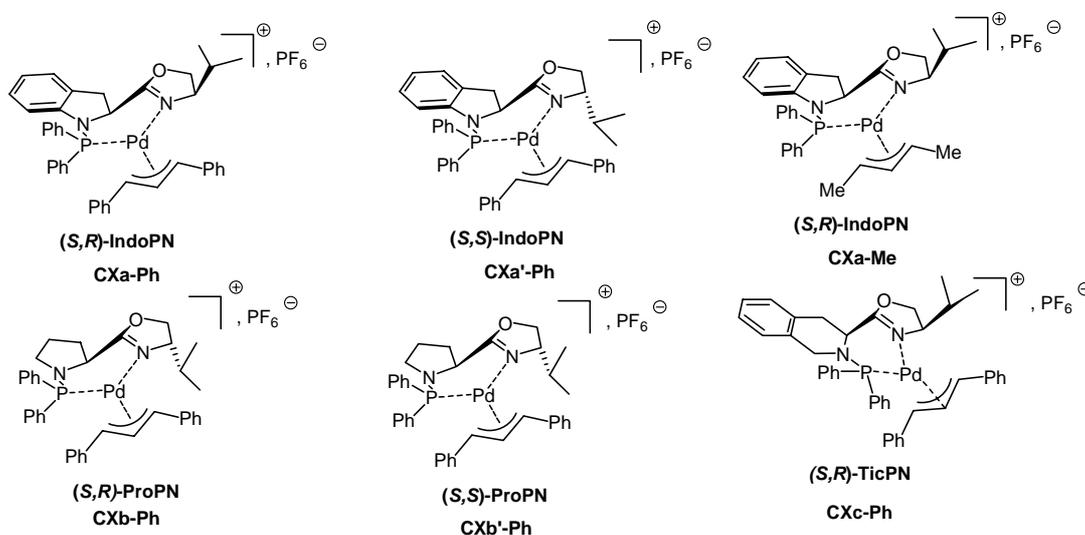


Figure 4 - 15 : Complexes synthétisés.

Le Tableau 4 - 7 présente les rapports relatifs, basés sur l'intégration des signaux RMN ^{31}P , des différents isomères présents en solution pour les complexes synthétisés. Le ligand **(S,R)-IndoPN** se présente, par exemple, en solution sous forme de deux isomères : un isomère très majoritaire (98 %) avec un signal RMN ^{31}P à 63,4 ppm et un isomère minoritaire (2 %) avec un signal RMN ^{31}P à 68,8 ppm.

Tableau 4 - 7 : Rapports relatifs des isomères en solution obtenus par RMN ^{31}P .

Entrée	Complexe	Solvant	δ_{31P} (ppm)	δ_{31P} (ppm)	δ_{31P} (ppm)	δ_{31P} (ppm)
			<i>Syn-syn</i> (%)	<i>Syn-syn</i> (%)	<i>Syn-anti</i> (%)	<i>Syn-anti</i> (%)
1	CXa-Ph	THF	63,4 (98 %)	68,8 (2%)	-	-
2	CXa-Ph	CD ₂ Cl ₂	61,7 (83 %)	67,0 (17 %)	-	-
3	CXa-Ph	C ₆ D ₆	61,8 (77 %)	66,8 (23 %)	-	-
4	CXa-Me	CD ₂ Cl ₂	62,9 (55 %)	67,4 (32 %)	63,7 (4 %)	68,2 (9 %)
5	CXa'-Ph	THF	58,7 (80 %)	65,3 (20 %)	-	-
6	CXb-Ph	CD ₂ Cl ₂	67,5 (86 %)	70,3 (14 %)	-	-
7	CXb'-Ph	CD ₂ Cl ₂	71,0 (33 %)	71,5 (61 %)	67,1 (6%)	-
8	CXc-Ph	THF	86,3 (86 %)	86,6 (14 %)	-	-

La géométrie *syn-syn* est déterminée par analyse du spectre RMN ¹H en mesurant les constantes de couplage ³J(H,H) de la partie allylique et par comparaison avec les complexes précédemment décrits dans la littérature.

L'attribution d'une structure *exo* ou *endo* à chacun des isomères *syn-syn* identifiés en solution par RMN ³¹P pourrait se faire sur la base d'expériences NOESY²⁵³. Nous avons réalisé de telles expériences et enregistré des spectres NOESY du complexe **CXa-Ph** avec différents temps de mélange (200 à 800 ms). Néanmoins, il n'a pas été possible d'en déduire une structure *endo* ou *exo* pour l'isomère majoritaire.

2.2.1.1 Effet du solvant :

Les entrées 1, 2 et 3 (Tableau 4 - 7) concernant le complexe **CXa-Ph** mettent en évidence l'influence du solvant sur le rapport relatif des deux isomères. Les spectres ont été enregistrés dans trois solvants différents. On constate qu'en variant la polarité du solvant (THF, dichlorométhane ou benzène) les proportions des différents isomères en solution sont affectées. Le rapport passe de 98/2 dans le THF à 77/23 dans le benzène. C'est dans le THF qu'une des espèces est très largement majoritaire. Nous avons pu remarquer auparavant que le THF permettait d'atteindre les énantiosélectivités les plus élevées.

²⁵³ (a) Kollmar, M. ; Goldfuss, B. ; Reggelin, M. ; Rominger, F. ; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4913. (b) Kollmar, M. ; Steinhagen, H. ; Janssen, J. P. ; Goldfuss, B. ; Malinovskaya, S. A. ; Vazquez, J. ; Rominger, F. ; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3103.

2.2.1.2 Analyse en fonction du ligand :

Pour un ligand donné, (*S,R*)-IndoPN, par exemple, on constate (entrée 4) que la formation des complexes (**CXa-Me**) est beaucoup moins sélective. En effet, pour le complexe **CXa-Me**, on détecte, par RMN ³¹P, quatre isomères en solution. Il s'agit des deux isomères *syn-syn* (*endo* et *exo*, 55 et 32 %) et des deux isomères *syn-anti* (*endo* et *exo* dans les proportions relatives 9 et 4 %).

Pour une même structure **IndoPN**, la formation des complexes **CXa-Ph** et **CXa'-Ph**, à partir des deux ligands diastéréoisomères, se fait également avec des sélectivités différentes. La conformation prise par le ligand (*S,R*)**IndoPN** conduit à la formation très sélective d'un isomère (98/2) ; alors que pour le diastéréoisomère (*S,S*)**IndoPN**, cette sélectivité est moins élevée (80/20). Une analyse identique peut être menée pour les complexes préparés à partir des ligands **ProPN** (entrées 7 et 8) où les proportions passent de 86/14 à 61/33 lorsque l'on passe du diastéréoisomère (*S,R*)**IndoPN** à (*S,S*)**IndoPN**. Pour ce dernier, il est à noter qu'un isomère *syn-anti* est aussi détecté.

Il est intéressant de comparer les trois ligands (*S,R*)**IndoPN**, (*S,R*)**TicPN** et (*S,R*)**ProPN** (entrées 1, 6 et 7) et de constater une forte différence dans les proportions des isomères (98/2 et 86/14). La structure issue de l'indoline, la plus rigide, présente la meilleure sélectivité pour la formation des complexes et induit aussi la meilleure énantiosélectivité en alkylation allylique asymétrique du substrat **S₃**.

2.2.1.3 Effet de la température :

Puisque la température influence l'énantiosélectivité de la réaction, nous avons réalisé des expériences RMN ³¹P à température variable afin de déterminer si la température avait une influence sur les proportions relatives des isomères en solution. Ces expériences ont été réalisées sur les complexes : **CXa-Ph**, **CXa-Me**, **CXb-Ph** et **CXb'-Ph**. Seul le complexe **CXa-Ph** présente une évolution des proportions des isomères en fonction de la température. Pour les autres complexes étudiés, les rapports restent identiques dans la gamme de températures balayées (233 à 298 K). La Figure 4 - 16 rassemble les résultats obtenus pour le complexe **CXa-Ph**.

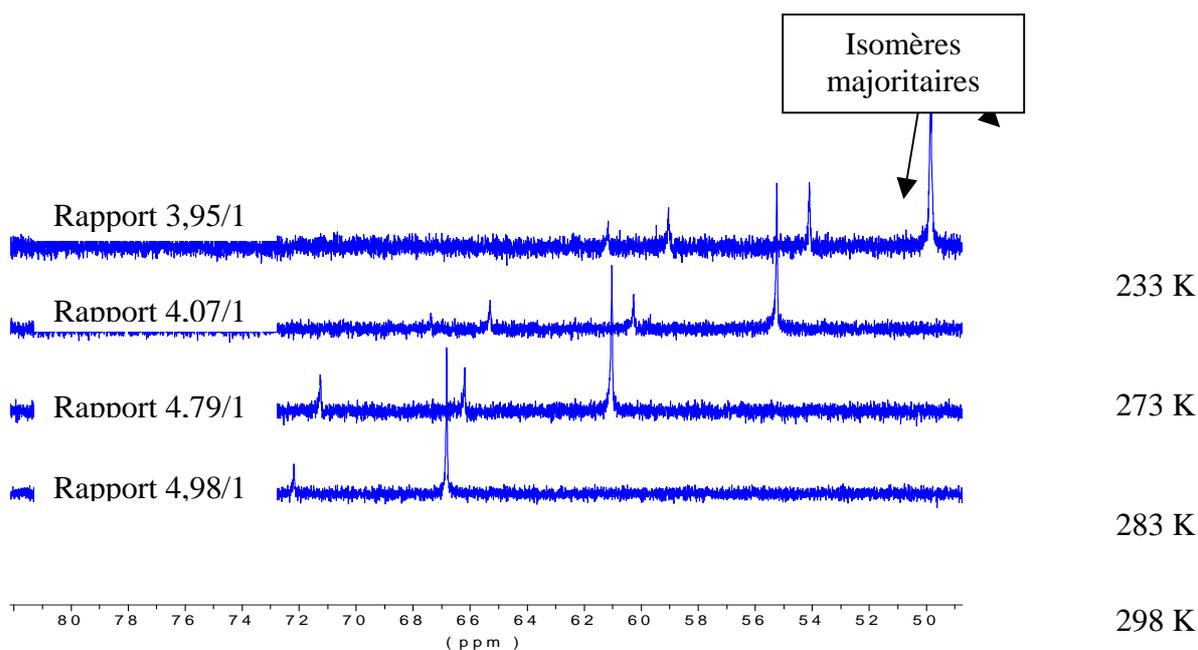


Figure 4 - 16 : Evolution des proportions des isomères de CXa-Ph en solution en fonction de la température.

On constate que l'évolution des proportions des isomères en solution est peu prononcée en fonction de la température pour le complexe **CXa-Ph**. Néanmoins, lorsque la température diminue l'écart de population entre les deux isomères principaux diminue. Le rapport entre les isomères passe de 4,98/1 à température ambiante à 3,95/1 à -40°C . Pourtant, les énantiosélectivités obtenues sur la réaction d'alkylation allylique sont meilleures à basse température pour ce ligand. Ceci n'est vraisemblablement pas à corrélérer à une augmentation du rapport entre les deux isomères, mais plutôt à des cinétiques différentes à plus basse température. Par conséquent, l'augmentation de l'énantiosélectivité à basse température est plutôt à attribuer à des facteurs cinétiques plutôt que thermodynamiques.

2.2.2 Calculs *ab initio* :

2.2.2.1 Optimisation des structures des isomères du complexe CXa-Ph :

L'optimisation des géométries des complexes a été faite en utilisant la méthode ONIOM (chapitre 3). Les parties de la structure en trait plein (Figure 4 - 17) ont été optimisées par mécanique quantique alors que les résidus *isopropyle* et les deux groupements phényle portés par l'atome de phosphore ont été pris en compte dans la partie de mécanique moléculaire (traits fins).

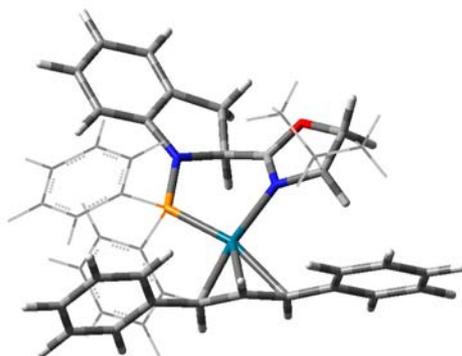


Figure 4 - 17 : Modèle de couches utilisé pour le calcul ONIOM du complexe CXa-Ph.

Il est important de noter que les isomères *anti-anti* sont, habituellement, beaucoup moins stables et ont donc été exclus des calculs.

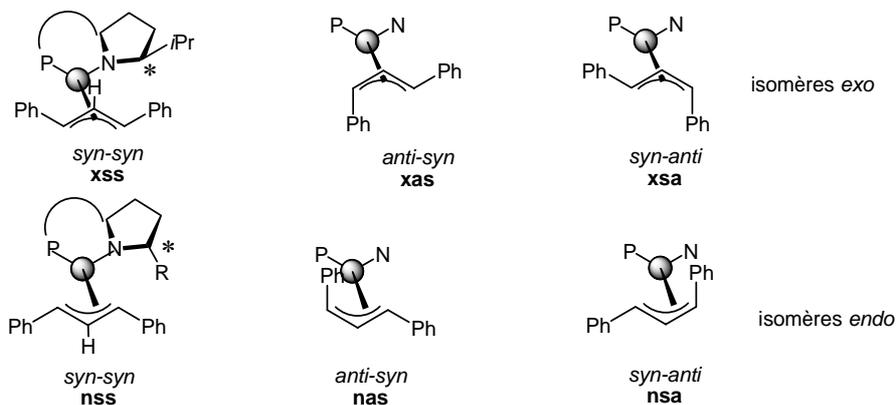


Figure 4 - 18 : Isomères du complexe CXa-Ph.

Les énergies issues de l'optimisation de géométrie des différents isomères sont rapportées dans le Tableau 4 - 8. Les six isomères du complexe **CXa-Ph**, présentés Figure 4 - 18, ont été optimisés.

Tableau 4 - 8 : Energies relatives des différents isomères du complexe CXa-Ph.

Isomères	E (Hartree)	E relative (kJ.mol ⁻¹)
xss	-333,03612	0
xsa	-333,02552	27,8
xas	-333,02446	30,6
xaa	Non optimisé	-
nss	-333,03391	5,8
nsa	-333,02369	32,6
nas	-333,02885	19,1
naa	Non optimisé	-

On constate que les deux isomères *syn-syn* (*exo* **xss** et *endo* **nss**) sont beaucoup plus stables (de 14 kJ.mol⁻¹ au moins) que les isomères *syn-anti* et *anti-syn*. L'isomère le plus stable des deux, l'isomère *exo*, est celui qui a été cristallisé et dont la structure a été déterminée par diffraction des rayons X. Par ailleurs, on constate une très grande différence d'énergie relative entre l'isomère *exo* (**nss**) le plus stable et les isomères *syn-anti* **nsa** et *anti-syn* **nas** (au moins 20 kJ.mol⁻¹). La même différence est mise en évidence pour les trois isomères *exo* (**xss**>**xas**>**xsa**). Nous avons déjà observé qu'en RMN ³¹P, les deux isomères détectés de façon très majoritaire, étaient les isomères *syn-syn* **nss** et **xss**. La différence d'énergie de 5,8 kJ.mol⁻¹ entre ces deux isomères correspond, à température ambiante, à un rapport théorique des deux isomères de 10/1. Ce rapport peut être comparé à la valeur trouvée par RMN ³¹P qui est de 98/2 dans le THF et 90/10 dans le dichlorométhane. Une bonne corrélation entre le calcul et ce qui est observé par RMN en solution est donc obtenue.

Les deux isomères les plus stables trouvés par optimisation « théorique » sont donc bien ceux qui ont été détectés par RMN ³¹P, dans un rapport 98/2 ce qui est cohérent avec ce que prévoient les calculs théoriques. Ces deux isomères les plus stables *syn-syn* ont été pris en considération pour la suite de l'étude théorique.

2.2.2.2 Comparaison des énergies relatives calculées des complexes :

Pour les ligands **IndoPN**, afin de diminuer le temps de calcul, nous avons envisagé d'inclure, dans la partie mécanique moléculaire, en plus des trois groupements mentionnés précédemment (les deux phényles et le groupement *isopropyle*), le cycle aromatique de la partie indoline. Les calculs ont été réalisés et les résultats issus des deux isomères *exo* et *endo* sont équivalents à ce qui avait été trouvé au paragraphe précédent. C'est donc cette approche, plus rapide d'un point de vue calcul, qui est utilisée dans ce qui suit.

2.2.2.2.1 Complexes 1,3-diphénylpropényle :

Les géométries des complexes ont été optimisées pour les ligands **IndoPN** et **ProPN**. Les isomères les plus stables sont grisés sur le Tableau 4 - 9.

Tableau 4 - 9 : Energies des isomères *exo* et *endo* pour les complexes des ligands IndoPN et ProPN.

Complexe	Ligand	E_{exo} (Hartree)	E_{endo} (Hartree)	ΔE (Hartree)	ΔE (kJ.mol ⁻¹)	Rapport RMN
CXa-Ph	(S,R)IndoPN	-309,12898	-309,12659	$2,4 \cdot 10^{-3}$	6,27	98/2
CXa'-Ph	(S,S)IndoPN	-309,12669	-309,12556	$1,1 \cdot 10^{-3}$	2,97	80/20
CXb-Ph	(S,R)ProPN	-310,37349	-310,37125	$2,2 \cdot 10^{-3}$	5,78	86/14
CXb'-Ph	(S,S)ProPN	-310,37016	-310,37050	$0,3 \cdot 10^{-3}$	0,79	61/33

On constate bien que, pour les diastéréoisomères (**S,R**), la différence d'énergie calculée entre les deux isomères *exo* et *endo* (environ 5-6 kJ.mol⁻¹) est plus grande que celle obtenue pour les ligands de configuration (**S,S**) où la différence de stabilité est inférieure à 3 kJ.mol⁻¹. Ceci peut être corrélé avec les proportions relatives des isomères en solution. Par exemple, par analyse RMN ³¹P, le rapport *endo/exo* le plus élevé a été mesuré pour le complexe **CXa-Ph**. Il est de 98/2. Cette proportion corrèle bien avec la différence d'énergie la plus grande entre les géométries *endo* et *exo* calculée pour le complexe **CXa-Ph**, de 6,27 kJ.mol⁻¹. De même, le complexe **CXb'-Ph**, pour lequel le rapport entre les isomères obtenus en solution par RMN est de 61/33, l'écart d'énergie calculé entre les isomères est le plus faible pour la série (0,79 kJ.mol⁻¹).

Pour les complexes **CXa-Ph** et **CXb-Ph**, les structures des isomères les plus stables issues des calculs correspondent à celles déterminées par diffraction des rayons X. Par contre, pour le complexe **CXb'-Ph**, l'isomère le plus stable, selon les calculs théoriques, est l'isomère *endo*, alors que le complexe qui cristallise est l'isomère *exo*. Cependant, la différence d'énergie calculée entre les deux isomères est très faible (0,79 kJ.mol⁻¹) et donc peu significative en raison de l'incertitude liée aux calculs.

On constate donc que l'optimisation de géométrie par la méthode de calcul *ab initio* permet de prédire, dans le cas du substrat **S₃**, la conformation du résidu allyle dans l'espèce majoritaire attendue en solution. L'écart d'énergie entre les isomères peut être corrélé aux proportions des deux isomères *endo/exo* en solution telles que mesurées par RMN ³¹P.

2.2.2.2.2 Complexes 1,3-diméthylpropènyle :

Les complexes comportant à présent le ligand 1,3-diméthylpropènyle ont été optimisés par calcul *ab-initio*. Les énergies relatives obtenues sont rassemblées dans le Tableau 4 - 10.

Tableau 4 - 10 : Energies des isomères *exo* et *endo* pour les complexes des ligands IndoPN et ProPN.

Complexe	Ligand	E_{exo} (Hartree)	E_{endo} (Hartree)	ΔE (Hartree)	ΔE (kJ.mol ⁻¹)	Rapport RMN
CXa-Me	(<i>S,R</i>)IndoPN	-250,04928	-250,04265	6,6 10 ⁻³	17,41	55/32/9/4 ^a
CXa'-Me	(<i>S,S</i>)IndoPN	-250,04362	-250,04522	1,6 10 ⁻³	4,17	-
CXb-Me	(<i>S,R</i>)ProPN	-231,87018	-231,87042	0,2 10 ⁻³	0,53	-
CXb'-Me	(<i>S,S</i>)ProPN	-231,87023	-231,86820	2,0 10 ⁻³	5,25	-

^a Quatre isomères ont été détectés : xss/nss/sa/sa.

On constate que les résultats obtenus sont très disparates. Pour les diastéréoisomères (*S,R*), l'écart d'énergie peut être soit très important comme pour le complexe **CXa-Me** (17,41 kJ.mol⁻¹), soit très faible comme pour **CXb-Me** (0,53 kJ.mol⁻¹). Aucun classement cohérent ne peut être fait pour les différents ligands optimisés. L'analyse par RMN ³¹P du complexe **CXa-Me** montre que deux autres isomères sont présents en solution en plus des isomères *syn-syn*. Ceci montre que l'analyse de ces complexes 1,3-diméthylpropènyle est plus délicate que dans le cas précédent.

2.2.3 Enantiomère majoritaire attendu en AAA : comparaison des calculs et de l'expérience :

Les résultats de catalyse obtenus par alkylation allylique par le malonate de diméthyle (Figure 4 - 19) ont été confrontés à ce qui peut être prédit par attaque nucléophile sur le complexe le plus stable issu des calculs.



Figure 4 - 19 : Alkylation allylique asymétrique sur les substrats.

Il est communément admis que l'attaque nucléophile a lieu sur le carbone allylique en *trans* de l'atome de phosphore. C'est le sens d'attaque que nous avons choisie pour prédire l'énantiomère majoritaire.

Tableau 4 - 11 : Comparaison des calculs et des résultats en catalyse^a.

Complexe	Isomère le plus stable issu du calcul	Enantiomère majoritaire par attaque en <i>trans</i> P	Résultats de catalyse ee (% , Config.)
CXa-Ph	<i>exo</i>	<i>R</i>	90 (<i>R</i>)
CXa'-Ph	<i>exo</i>	<i>S</i>	5 (<i>R</i>)
CXb-Ph	<i>exo</i>	<i>R</i>	94 (<i>R</i>)
CXb'-Ph	<i>endo</i>	<i>R</i>	22 (<i>S</i>)
CXa-Me	<i>exo</i>	<i>R</i>	42 (<i>S</i>)
CXa'-Me	<i>endo</i>	<i>R</i>	5 (<i>S</i>)
CXb-Me	<i>endo</i>	<i>S</i>	37 (<i>S</i>)
CXb'-Me	<i>exo</i>	<i>S</i>	5 (<i>S</i>)

^a température ambiante dans le THF.

On constate que la prévision de l'énantiomère majoritaire grâce à la modélisation est bonne dans le cas où les excès énantiomériques réels sont importants. C'est le cas pour les ligands (*S,R*) avec le substrat diphenylpropèn-2-yle (ee > 90 %). Pour les ligands de configuration (*S,S*), les excès réels sont beaucoup plus faibles (ee < 22%), ce qui correspond à une différence d'énergie entre les deux isomères *exo* et *endo* très faible ($\Delta E < 1,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$ à température ambiante en théorie). C'est également le cas lorsque le substrat diméthylprop-2-ène est utilisé (ee < 42%, correspondant à $\Delta E < 2,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$ à température ambiante en théorie). Il semble donc difficile d'utiliser la modélisation moléculaire pour avoir accès à une corrélation quantitative dans ces deux derniers cas et la prédiction de l'énantiomère majoritaire est très délicate.

2.2.4 Prise en compte du solvant dans les calculs :

Les calculs précédents sont effectués en « phase gaz », sans prendre en compte les interactions liées au solvant. Nous avons effectué un calcul « single point ». Pour cela, la géométrie obtenue après optimisation en « phase gaz » a été reprise comme base de calcul. L'énergie de la molécule est recalculée, pour cette géométrie, en prenant en compte le solvant, mais sans effectuer une nouvelle optimisation de la géométrie. Le solvant est modélisé en utilisant le modèle de continuum polarisable (PCM). Ce modèle évalue les interactions moyennes entre la molécule et le solvant. Il est basé sur la modélisation d'une cavité

polarisable entourant la molécule, dans laquelle la constante diélectrique du solvant est prise en compte en modifiant l'opérateur Hamiltonien. Le solvant utilisé est l'acétonitrile, qui est mis en œuvre dans les tests catalytiques. Sa constante diélectrique est de 36,64. Les résultats de ces nouveaux calculs sont rassemblés dans le Tableau 4 - 12 pour le complexe **CXa-Ph**.

Tableau 4 - 12 : Energies des isomères du complexe CXa-Ph, prenant en compte l'effet du solvant.

Isomères	E (Hartree) avec solvant	E relative avec solvant (kJ.mol ⁻¹)	E relative sans solvant (kJ.mol ⁻¹)
xss	-426,58804	0	0
xsa	-426,57696	29,1	27,8
xas	-426,57901	23,7	30,6
xaa	Non calculé	-	-
nss	-426,58710	2,5	5,8
nsa	-426,57702	28,9	32,6
nas	-426,56984	47,8	19,1
naa	Non calculé	-	-

Tout d'abord, l'étude des différentes stabilités des isomères en « solution » a été reprise. La comparaison des énergies relatives, en tenant compte des effets de solvant, montre toujours une stabilité beaucoup plus importante pour les deux isomères *syn-syn* d'environ 20 kJ.mol⁻¹ au moins. La différence d'énergie relative entre les isomères *syn-syn* est faible (2,5 kJ.mol⁻¹ au lieu de 5,8 kJ.mol⁻¹, lorsque l'on ne prend pas en compte le solvant). Ces nouveaux calculs ne permettent pas d'améliorer l'estimation du rapport entre les isomères *syn-syn* (un rapport de 2,8 à température ambiante est trouvé ici). On constate également une inversion dans les stabilités relatives des isomères *anti-syn* et *syn-anti*, mais ces isomères sont très minoritaires. Les calculs effectués sur les différents complexes sont rassemblés dans le Tableau 4 - 13.

Tableau 4 - 13 : Energies des isomères *exo* et *endo* pour les complexes des ligands IndoPN et ProPN.

Complexe	E _{exo} (Hartree)	E _{endo} (Hartree)	ΔE (Hartree)	ΔE (kJ.mol ⁻¹)
CXa-Ph	-426,58804	-426,58710	9,4	2,5
CXa'-Ph	-426,55669	-426,56124	4,5	11,9
CXb-Ph	-403,94497	-403,92389	21,1	55,3
CXb'-Ph	-403,91982	-403,92298	3,1	8,3

CXa-Me	-367,49481	-367,49435	4,6	1,2
CXa'-Me	-367,49033	-367,49277	2,4	6,4
CXb-Me	-344,84807	-344,84831	2,4	6,4
CXb'-Me	-344,85433	-344,84672	7,6	20,0

Les résultats de ces nouveaux calculs, prenant en compte l'effet du solvant, mettent en évidence les mêmes isomères les plus stables (excepté pour le complexe **CXa'-Ph** et pour les complexes diméthyle). Il n'a donc pas été possible d'améliorer les résultats obtenus par rapport au cas où le calcul était mené en « phase gaz ».

2.2.5 Conclusion :

La modélisation possède des limites d'utilisation lorsque les écarts d'énergie entre les isomères sont trop faibles. C'est le cas pour les tests catalytiques réalisés avec le substrat **S₆** diméthylé et lorsque les ligands de configuration (*S,S*) sont utilisés. En effet, des inductions asymétriques moins importantes sont obtenues pour ces complexes. Cependant, dans le cas où des excès énantiomérique élevés sont obtenus en catalyse comme pour les ligands de configuration (*S,R*) avec le substrat **S₃**, la modélisation moléculaire permet la prévision de l'énantiomère majoritaire et une estimation du rapport entre les isomères majoritaires existant en solution. Nous avons constaté que la prise en compte du solvant n'a pas amélioré les résultats de l'approche théorique.

L'utilisation de la modélisation moléculaire pourrait, pour les substrats **S₆** ou **S₁₂**, sur d'autres structures de ligands modifiés permettre, a priori, d'anticiper le comportement des ligands en alkylation allylique asymétrique.

2.3 Profil énergétique de la réaction :

2.3.1 Description orbitalaire :

La Figure 4 - 20 montre le schéma orbitalaire qui peut être fait en faisant interagir le fragment allylique et le centre métallique. L'orbitale moléculaire importante pour l'attaque

nucléophile sur le complexe est l'orbitale la plus basse vacante du système (BV). Il s'agit ici d'un mélange antiliant entre l'orbitale $d\pi$ du métal et l'orbitale $n\pi$ de la partie allylique.

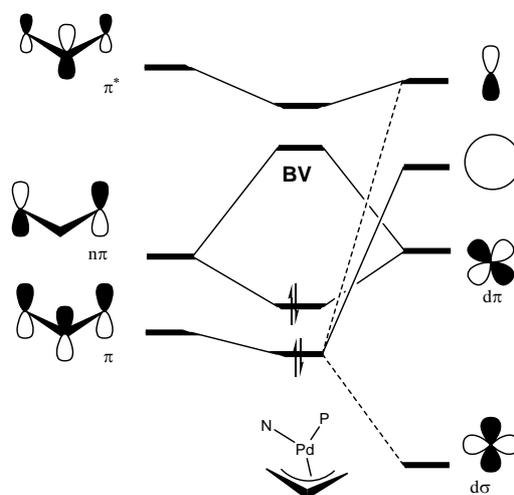


Figure 4 - 20 : Schéma orbitalaire du complexe palladium-allyle.

L'optimisation de la géométrie permet l'accès aux orbitales moléculaires du complexe **CXa-Ph**. La Figure 4 - 21 présente l'orbitale la plus basse vacante du complexe obtenue après optimisation. On constate que le lobe le plus développé de cette orbitale est situé sur le carbone allylique en *trans* du phosphore. Ceci peut être corrélé au fait expérimental qui a déjà été mis en évidence, à savoir les distances entre les carbones allyliques et le centre métallique sur les complexes isolés. En effet, l'effet *trans* plus important pour le phosphore que pour l'azote, implique une longueur de liaison plus importante pour la liaison Pd-C ($d_{\text{transP}} = 2,240(5) \text{ \AA}$ et $d_{\text{transN}} = 2,158(5) \text{ \AA}$; $\Delta d = 0,082 \text{ \AA}$ pour **CXa-Ph**). D'après la théorie des orbitales frontières, c'est donc sur le carbone en *trans* de l'atome de phosphore que va se faire l'attaque nucléophile, puisqu'il porte le coefficient le plus important de l'orbitale la plus basse vacante.

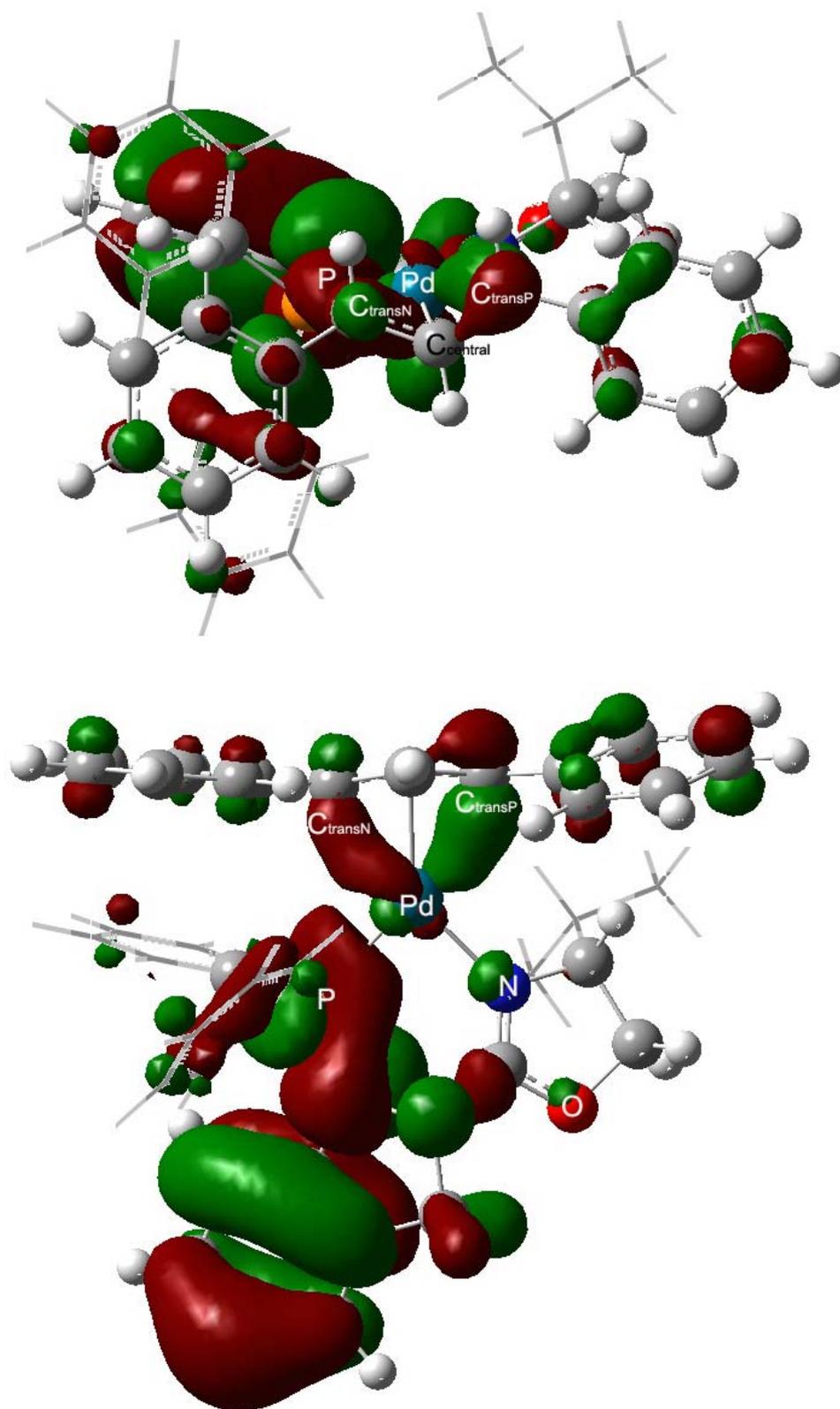


Figure 4 - 21 : Orbitale la plus basse vacante obtenu par modélisation moléculaire pour le complexe CXa'-Ph

2.3.2 Calculs *ab initio* du profil énergétique de la réaction :

2.3.2.1 Profil énergétique du cycle catalytique :

Le profil réactionnel pour tout le cycle catalytique peut être établi à partir des énergies optimisées pour chacun des intermédiaires (Figure 4 - 22). Nous avons choisi de réaliser le calcul en tenant compte du solvant et notre choix s'est porté sur l'acétonitrile.

La réaction d'alkylation allylique est globalement exothermique ($\Delta E = -392,8 \text{ kJ.mol}^{-1}$). La première étape est l'addition oxydante et il s'agit d'une étape très endothermique ($\Delta E = 3122,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$). L'étape d'attaque nucléophile est l'étape énantiodiscriminante ($\Delta E = -303,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$) et sera discutée dans le paragraphe suivant. Finalement, l'étape de décooordination permet de régénérer le complexe de palladium-acétonitrile dans une étape légèrement exothermique ($\Delta E = -3237,8 \text{ kJ.mol}^{-1}$). Thermodynamiquement, le cycle catalytique proposé est donc plausible.

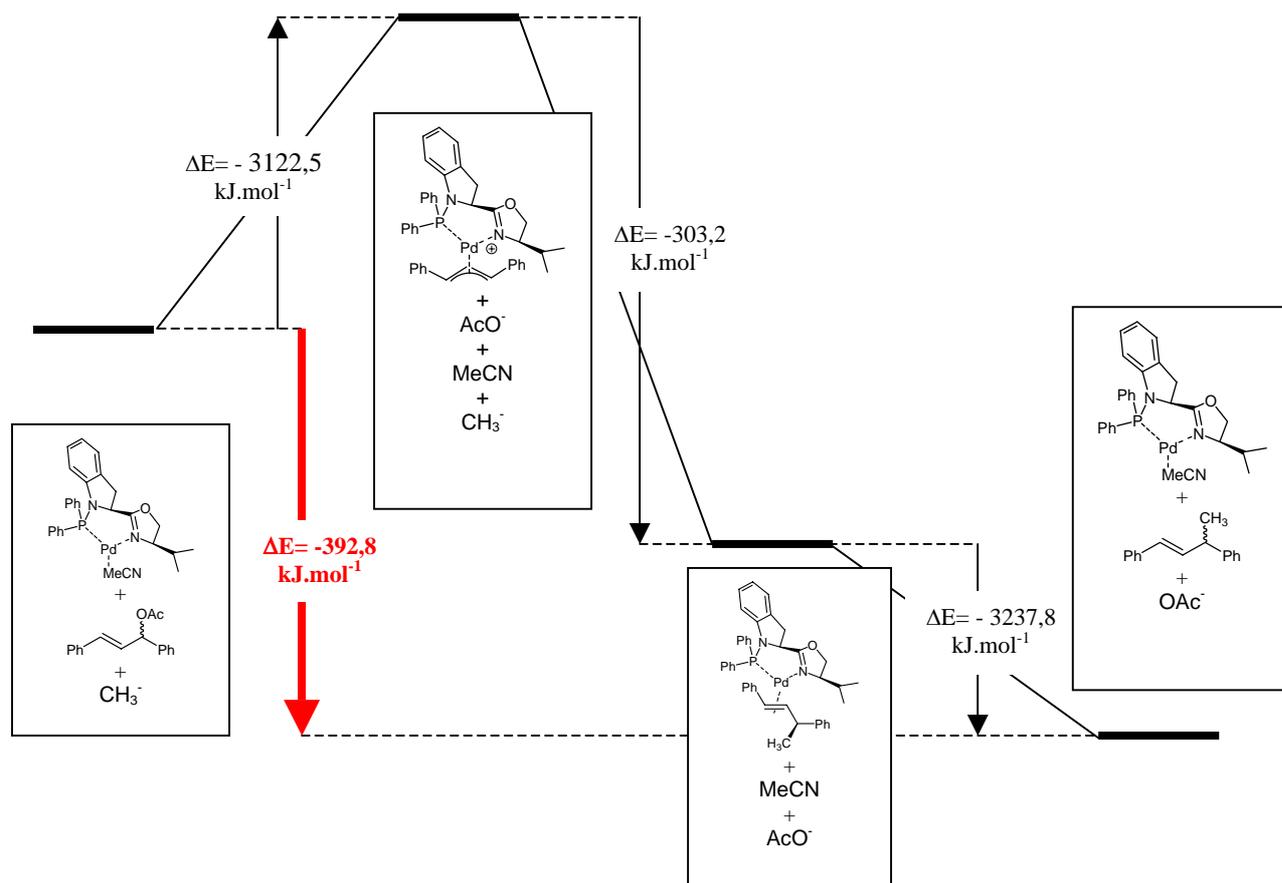


Figure 4 - 22 : Profil énergétique de la réaction d'alkylation allylique catalysée.

2.3.2.2 Profil énergétique de l'étape énantiodiscriminante :

Le schéma réactionnel de l'étape énantiodiscriminante, l'attaque nucléophile sur le complexe cationique, a pu être modélisé. Pour cette étude, on ne considère que les isomères *syn-syn* qui sont les plus stables. Nous avons choisi de modéliser le nucléophile par l'anion CH_3^- . Deux sites d'attaque nucléophile sur les complexes cationiques ont été envisagés pour aboutir au complexe oléfinique neutre. L'attaque en *trans* du phosphore et en *trans* de l'azote ont toutes les deux été évaluées. Chaque complexe a donc été optimisé par la méthode de calcul ONIOM décrite précédemment. Les géométries correspondantes des complexes palladium-oléfine sont présentées en annexe. Les résultats obtenus sont rassemblés dans la Figure 4 - 24.

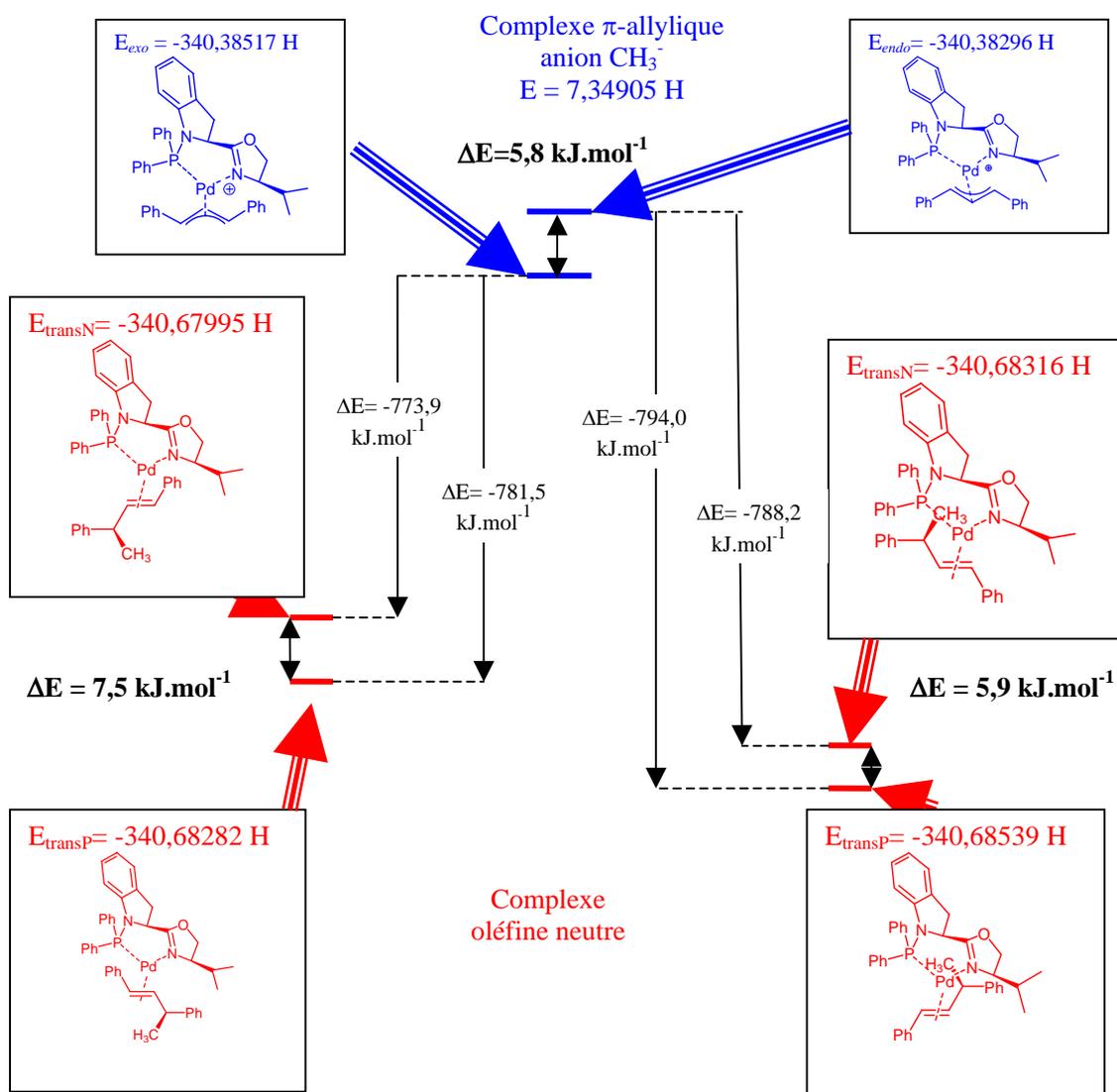


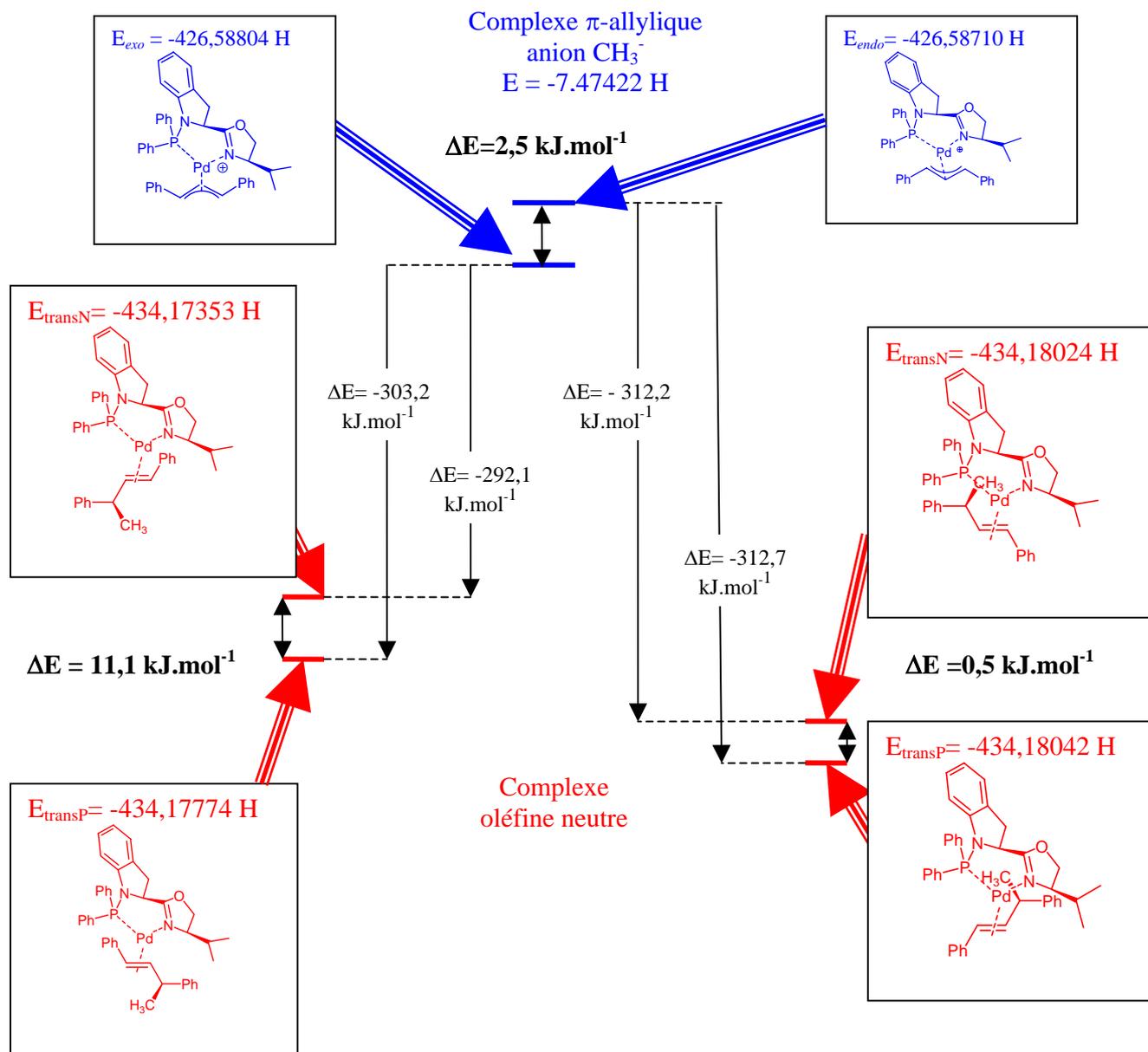
Figure 4 - 23 : Profil énergétique de l'attaque nucléophile de l'anion CH_3^- sur les complexes.

On constate tout d'abord que les différents profils mettent en évidence des réactions très fortement exothermiques. En effet, il s'agit d'une réaction entre deux espèces chargées. Les produits thermodynamiques des réactions sont ceux issus de l'attaque nucléophile sur le complexe cationique en *trans* de l'atome de phosphore ($\Delta E = -794,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $\Delta E = -781,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$). Pour l'isomère *exo* le plus stable, l'attaque en *trans* de l'atome de phosphore correspond effectivement à l'énantiomère majoritaire (*R*) obtenu au cours des tests catalytiques.

Il apparaît cependant que le complexe palladium-oléfine obtenu par attaque du nucléophile sur le complexe *endo* soit le produit thermodynamiquement le plus stable. Aussi, les seuls facteurs thermodynamiques sont insuffisants pour expliquer l'énantiosélectivité, nous avons donc envisagé de déterminer la géométrie et l'énergie relative des états de transition. Néanmoins, pour le modèle choisi, en utilisant un nucléophile chargé, la réaction est trop exothermique et aucun état de transition ne peut être localisé. Ceci a été rapporté par l'équipe de Noorby²⁵⁴ qui modélise le nucléophile par l'anion cyanure ou fluorure pour un complexe simplifié. Un état de transition peut être détecté lorsque l'on fait intervenir les effets de solvant.

L'étude du profil énergétique est donc reprise en prenant en compte l'effet du solvant (Figure 4 - 24). On constate que cette fois les réactions sont beaucoup moins exothermiques. Les stabilités relatives des différents isomères sont très peu modifiées. L'attaque du nucléophile en *trans* de l'atome de phosphore conduit toujours aux produits thermodynamiques ($\Delta E = -312,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $\Delta E = -303,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$). Il est intéressant de constater que, pour l'isomère *exo* le plus stable, la différence d'énergie entre les deux complexes oléfiniques est accrue, favorisant d'autant plus le produit d'attaque en *trans* de l'atome de phosphore. La recherche d'un état de transition dans ce cas là n'est pas applicable à notre système non simplifié, car elle nécessiterait un temps de calcul trop important en prenant en compte les effets du solvant.

²⁵⁴ Hagelin, H. ; Akermark, B. ; Noorby, P. O. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 902.


 Figure 4 - 24 : Profil énergétique de l'attaque nucléophile de CH_3^- sur les complexes cationiques.

3 Conclusion :

Les résultats expérimentaux obtenus en alkylation allylique asymétrique sont très satisfaisants. Tous les ligands de configuration (*S,R*) induisent de hautes énantiosélectivités sur le substrat 1,3-diphénylprop-2-énylacétate. Un excès énantiomérique de 95 % a été obtenu pour la substitution du malonate de diméthyle et 89 % pour l'amination par la benzylamine. Un effet antagoniste de la part des deux carbones asymétriques de la structure est observé

pour les ligands de configuration (*S,S*). Le substrat 1,3-diméthylprop-2-énylacétate est converti avec de moins bons résultats (47 % d'excès énantiomérique en présence de **(*S,R*)IndoPN**).

L'étude mécanistique sur les complexes palladium-allyle portant les ligands **IndoPN** et **ProPN** a permis de mettre en évidence les interactions importantes à prendre en compte dans l'évaluation de la sélectivité des catalyseurs de la réaction. La modélisation moléculaire combinée à la RMN a permis notamment de rationaliser les résultats obtenus en catalyse plus particulièrement pour le substrat 1,3-diphénylprop-2-énylacétate et le ligand **(*S,R*)IndoPN**. Finalement, les profils énergétiques de la réaction ont pu être établis à l'aide des structures optimisées par modélisation moléculaire. Pour l'heure, cette étude doit être poursuivie pour déterminer plus spécifiquement l'état de transition de l'étape d'addition du nucléophile afin d'avoir un profil énergétique complet de la réaction.

Nous avons évalué les nouveaux ligands dans d'autres réactions catalytiques. Les réactions de formation de liaisons carbone-carbone et la réaction d'hydrogénation d'imines ont été sélectionnées pour cela. La réaction d'addition conjuguée sur les énones a tout d'abord été explorée, suivie de la réaction de couplage de Suzuki. Finalement, l'hydrogénation asymétrique d'imines aromatiques, réaction qui présente un fort potentiel industriel puisqu'elle donne accès aux amines chirales, a été explorée.

1 Addition conjuguée sur les énones :

La réaction peut être menée sur deux types d'énones (cycliques et non). Nous avons sélectionné un substrat de chaque type : la cyclohexènone **S₁₉** cyclique et la chalcone **S₂₀** (Figure 5 - 1).

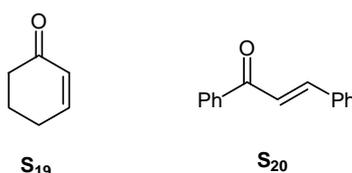


Figure 5 - 1 : Substrats pour l'addition conjuguée.

Deux méthodes d'addition conjuguée ont été mises en œuvre : l'addition du diéthylzinc catalysée par des complexes de cuivre (I) et l'addition d'acide boronique catalysée par des complexes de rhodium. Nous décrivons successivement les résultats obtenus pour ces deux réactifs.

1.1 Addition conjuguée catalysée par les complexes de cuivre (I) :

1.1.1 Résultats obtenus sur la cyclohexènone :

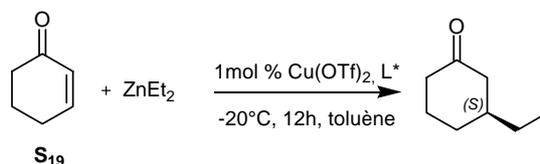


Figure 5 - 2 : Addition du diéthylzinc sur la cyclohexènone.

1.1.1.1 Procédure utilisée :

Le précurseur de cuivre (I) est formé *in situ* à partir du triflate de cuivre (II) qui est réduit par un équivalent de diéthylzinc. Ce précurseur de cuivre (II) est utilisé préférentiellement aux dérivés de cuivre (I) car il est plus facilement manipulable et stable à l'air ce qui en facilite le stockage. Le complexe de cuivre $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ est donc dissous dans une solution contenant 1,2 équivalent de ligand. Le diéthylzinc, additionné ensuite, permet comme mentionné précédemment, la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) et également la formation de l'espèce active éthyl-cuprate par transfert d'un groupement éthyle sur le centre métallique. Le mélange $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -**(S,R)IndoPN**, puis le mélange obtenu après ajout d'un équivalent de diéthylzinc ont été analysés par RMN ^{31}P . Cependant, aucune espèce n'a pu être formellement identifiée. Néanmoins, les spectres RMN ^{31}P du mélange $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -ligand mettent en évidence la présence de trois espèces ($\delta (^{31}\text{P}) = 32,8, 34,1$ et $43,3$ ppm). Plusieurs complexes de cuivre (II) peuvent se former en présence de ligand **(S,R)IndoPN** (ligand libre $\delta (^{31}\text{P}) = 48,5$ ppm) dans lesquels le ligand peut être coordonné sous une forme bidentate ou monodentate. Puis, lors de l'ajout d'un équivalent de diéthylzinc, de nouveaux pics apparaissent à 24,7, 28,8 et 33,6 ppm. Les espèces n'ont pas pu être identifiées, mais il est intéressant de constater que plusieurs complexes sont présents en solution contenant le catalyseur ou les catalyseurs.

A la fin de la réaction d'addition, le mélange réactionnel est hydrolysé et le produit d'addition est isolé et caractérisé. On détermine la pureté optique du mélange obtenu par chromatographie en phase gaz, munie d'une colonne chirale.

1.1.1.2 Optimisation des conditions expérimentales pour le système $\text{Cu}(\text{II})$ -**(S,R)IndoPN** :

Le diéthylzinc est disponible en solution, soit dans le toluène, soit dans l'hexane. Nous avons utilisé ces deux sources et pris en compte la modification que cela entraîne au niveau du solvant de réaction de catalyse. En effet, un solvant du complexe de cuivre doit être utilisé. Ainsi, les mélanges de solvant mentionnés sont constitués pour moitié de toluène et d'hexane.

Les résultats acquis lors de la variation des conditions catalytiques sont rassemblés dans le Tableau 5 - 1. Pour la mise au point des conditions opératoires, le ligand **(S,R)IndoPN** a été utilisé comme auxiliaire chiral dans les premiers tests.

Tableau 5 - 1 : Résultats de la mise au point des conditions sur le ligand (*S,R*)IndoPN.

Entrée	méthode	solvant	T	CuL/S initial	L/Cu initial	Conv. ^a (%)	ee ^b (%)
1	solution totale	toluène/hexane	-20°C	1 %	1,2	100	36 (<i>S</i>)
2	surnageant	toluène/hexane	-20°C	1 %	1,2	100	43 (<i>S</i>)
3	Cu(MeCN)PF ₆	toluène/hexane	-20°C	1 %	1,2	88	27 (<i>S</i>)
4	surnageant	toluène	-20°C	1 %	2	100	45 (<i>S</i>)
5	surnageant	toluène	-20°C	1 %	1,2	100	47 (<i>S</i>)
6	surnageant	toluène	-20°C à 5 °C	3 %	1,2	100	45 (<i>S</i>)
7	surnageant	toluène	20°C	3 %	1,2	100	41 (<i>S</i>)
8	surnageant	THF/hexane	0°C	3 %	1,2	99	24 (<i>S</i>)
9 ^c	-	toluène	-20°C	1 %	0	98	0

^a conversion déterminée par RMN ¹H en 15 h.

^b excès énantiomérique déterminé par CPG (colonne chirale Lipodex E).

^c réaction menée avec Cu(OTf)₂ seul sans ligand.

Nous avons tout d'abord constaté que le sel de cuivre Cu(OTf)₂ n'était pas totalement soluble ni dans le toluène ni dans l'hexane. En effet, lors de la réaction entre le ligand et le précurseur de cuivre, une partie du complexe reste sous forme d'une gomme insoluble. Des tests catalytiques ont donc été menés avec la solution surnageante seule et le mélange total contenant la partie insoluble. Les entrées 1 et 2 montrent que si la conversion est totale dans les deux cas (même si la quantité de catalyseur est différente dans les deux exemples), la sélectivité de la réaction est diminuée lorsque la partie insoluble est présente ($\Delta ee = -7\%$). Ceci peut être expliqué par la présence d'un mélange de précurseurs dont certains ne portent pas d'auxiliaire chiral, mais qui pourraient catalyser la réaction de manière racémique, et diminueraient ainsi l'énantiosélectivité de la réaction. L'entrée 9 montre que le Cu(OTf)₂ seul catalyse bien la réaction. Un autre précurseur de cuivre, totalement soluble, a été utilisé, le Cu(MeCN)PF₆. Il s'agit cette fois-ci d'un complexe précurseur de cuivre (I). Cependant, le résultat obtenu avec ce précurseur aboutit, dans les mêmes conditions, à une perte de 16 % d'excès énantiomérique par rapport au complexe Cu(OTf)₂.

A partir de ces observations et pour avoir une procédure expérimentale reproductible, le protocole suivant a été appliqué. Après réaction à température ambiante du précurseur Cu(OTf)₂ avec le ligand choisi pendant 1 heure, suivie d'une décantation, la solution

surnageante est transférée et amenée à basse température pour réaliser la réaction d'addition du diéthylzinc sur le substrat.

1.1.1.2.1 Effet du solvant :

Quand le toluène seul est utilisé, on constate que les excès énantiomériques varient de 41 à 45 % (entrées 4 à 8). La présence d'hexane peu polaire a peu d'influence sur l'énantiosélectivité de la réaction (perte de 4 % par rapport au cas du toluène, entrées 2 et 5). Par contre, l'utilisation de THF est néfaste à l'énantiosélectivité de la réaction puisque seulement 24 % d'excès énantiomérique sont obtenus (entrée 8) ce qui correspond à une perte de 29 % par rapport au toluène seul (entrée 5). Le THF, potentiellement coordinant, pourrait entraîner une décomplexation du ligand. La présence dans le milieu de complexes achiraux serait donc à l'origine de la perte de sélectivité.

1.1.1.2.2 Effet du rapport Ligand/métal :

Nous avons utilisé des rapports ligand/métal de 1,2 ou 2 afin d'évaluer la possibilité de complexation du ligand en mode monodentate. Cependant, du fait de la procédure utilisée, qui élimine une partie du complexe métallique insoluble, ce rapport est difficile à quantifier. Néanmoins, ce paramètre semble peu influencer l'énantiosélectivité de la réaction ($\Delta_{ee} = 2\%$ entrées 2 et 4).

1.1.1.2.3 Effet de la température :

La réaction est sensible à la température. Lorsque la réaction est menée à température ambiante, l'énantiosélectivité chute de 47 à 41 % par rapport au cas où la réaction est menée à -20°C ($\Delta_{ee} = -6\%$, entrées 7 et 8).

1.1.1.3 Effet de la structure des ligands :

Les autres ligands de la famille ont été testés ensuite. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5 - 2.

Tableau 5 - 2 : Résultats d'addition conjuguée sur la cyclohexènone^a.

Entrée	Ligand	temp.(°C)	Conv. (%) ^b	ee (%) (config.) ^c
1	-	-20	98	0
2	(S,R)IndoPN	"	100	47(S)
3	(S,S)IndoPN	"	"	62(S)
4	(S,R)ProPN	"	"	35(S)
5	(S,S)ProPN	"	"	63(S)
6	(S,R)TicPN	"	"	34(S)
7	(S,S)TicPN	"	"	29(S)

^a Toluène ; 15h ; -20°C ; CuL/S (initial)= 0,01 ; L*/Cu(OTf)₂ (initial)= 1,2 ; ZnEt₂ 1,1 M dans le toluène.

^b conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par CPG (colonne chirale Lipodex E).

Tous les ligands permettent une conversion totale de la cyclohexènone. Le temps de réaction n'est pas optimisé, mais il a été constaté que la réaction est complète en 30 min à -20°C. Les ligands de configuration **(S,S)** induisent des énantiosélectivités beaucoup plus importantes que les diastéréoisomères **(S,R)**. Pour le ligand **IndoPN**, l'excès énantiomérique varie de 47 à 62 % ($\Delta ee = 15\%$) en utilisant le diastéréoisomère **(S,S)** à la place du **(S,R)**. De même, pour les ligands **ProPN**, on constate un gain d'énantiosélectivité de 28 % (de 35 à 63 %) en utilisant le ligand **(S,S)ProPN**. Par contre, le comportement des ligands de structure **TicPN** est différent, comme cela avait déjà été mentionné dans le chapitre précédent à propos de la réaction d'alkylation allylique. Pour ces ligands, les deux diastéréoisomères induisent des énantiosélectivités modérées très similaires ($\Delta ee = 5\%$ avec 29 % d'ee pour **(S,R)TicPN** et 34 % d'ee pour **(S,S)TicPN**). Ces différences peuvent être expliquées par la plus grande liberté conformationnelle des ligands **TicPN** qui possèdent un squelette carboné cyclique à 6 chaînons par rapport aux squelettes carbonés des ligands **ProPN** ou **IndoPN** qui sont à cinq chaînons. Ces derniers induisent des sélectivités très comparables (62 et 63 % pour les diastéréoisomères **(S,S)** et 47 et 35 % pour les diastéréoisomères **(S,R)**), bien meilleurs que pour les ligands **TicPN**. Ces ligands **TicPN** adoptent certainement des conformations de moindre contrainte stérique ce qui aboutit à des catalyseurs moins énantiosélectifs.

Tous les ligands utilisés induisent la formation du produit d'addition de configuration **(S)** (**(S)**-3-éthylcyclohexanone). Ce point diffère des résultats obtenus en alkylation allylique (chapitre 4), où la configuration du produit majoritaire obtenu passe de **(R)** à **(S)** lorsque l'on change de diastéréoisomère du ligand **(S,R)** à **(S,S)**. Ici, il semble que le centre asymétrique

du cycle oxazoline ne soit plus totalement à l'origine de la stéréodifférenciation. Ceci est encore plus net dans le cas des ligands **TicPN** où la sélectivité induite par les deux diastéréoisomères est pratiquement équivalente.

Nous avons fait varier d'autres paramètres afin d'améliorer les résultats obtenus en terme d'énantiosélectivité, en nous intéressant plus particulièrement aux ligands de configuration (*S,S*), les plus performants. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5 - 3.

Tableau 5 - 3: Résultats d'addition conjuguée sur S₁₅ en présence des ligands de configuration (*S,S*)^a.

Entrée	Ligand	temp.(°C)	CuL/S	Conv. (%) ^b	ee (%) (config.) ^c
1	(<i>S,S</i>)IndoPN	20	1 %	100	32 (<i>S</i>)
2	(<i>S,S</i>)ProPN	"	1 %	"	37 (<i>S</i>)
3	(<i>S,S</i>)TicPN	"	1 %	"	37 (<i>S</i>)
4	(<i>S,S</i>)ProPN	-20	0,5 %	"	67 (<i>S</i>)
5	(<i>S,S</i>)ProPN	"	1 %	"	63 (<i>S</i>)
6	(<i>S,S</i>)ProPN	"	2,5 %	"	61 (<i>S</i>)

^a Toluène ; 15h ; -20°C ; L*/Cu(OTf)₂ = 1,2 ; ZnEt₂ 1,1 M dans le toluène.

^b conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par CPG (colonne chirale Lipodex E).

La température a tout d'abord été modifiée. Lorsque la réaction est menée à température ambiante, on constate une chute de l'énantiosélectivité de la réaction ($\Delta ee = -30$ % pour le ligand **(*S,S*)IndoPN**, $\Delta ee = -26$ % pour le ligand **(*S,S*)ProPN** et $\Delta ee = +8$ % pour le ligand **(*S,S*)TicPN**). Là encore, le comportement du ligand **(*S,S*)TicPN** est différent de celui des deux autres auxiliaires. Comme il avait été observé dans l'étude préliminaire, la réaction est plus énantiosélective à basse température en présence des ligands **IndoPN** et **ProPN**.

De plus, nous avons vu précédemment que le rapport catalyseur/substrat semblait avoir peu d'influence sur la sélectivité de la réaction dans l'étude préliminaire réalisée avec le ligand **(*S,R*)IndoPN**. Nous avons néanmoins fait varier ce paramètre en présence du ligand **(*S,S*)ProPN**, qui donne les meilleurs résultats. Il apparaît qu'une quantité initiale plus faible de catalyseur permet d'atteindre une énantiosélectivité plus élevée. Ainsi, un gain de 4 % est observé lorsque l'on fait varier le rapport de catalyseur de 1 mol% à 0,5 mol% (entrées 4 et 5). Inversement, une perte de 2 % d'énantiosélectivité est observée lorsque le rapport est élevé à 2,5 mol% (entrées 5 et 6). Ceci est à rapprocher de la constatation faite en RMN ³¹P de l'existence de plusieurs espèces en solution. Les équilibres entre les différentes espèces sont affectés par la concentration.

Finalement, les résultats obtenus (jusqu'à 67 % ee) sont meilleurs que ceux obtenus en présence de ligands bidentates de type *P,N* de structures apparentées. Les phosphine-oxazolines simples, par exemple, ne sont pas efficaces dans cette réaction²⁵⁴. Néanmoins, une modification conséquente de la structure des auxiliaires permet d'augmenter nettement les énantiosélectivités. Ceci est réalisé notamment lorsque des résidus binaphtol sont placés sur l'atome de phosphore. C'est ce qui a été réalisé sur les structures phosphine-oxazoline et qui permet d'atteindre des énantiosélectivités très élevées.

1.1.2 Addition conjuguée de diphénylzinc :

Les tests d'addition du diphénylzinc ont été réalisés afin d'évaluer l'influence du nucléophile sur la réaction. Ils ont été menés dans des conditions similaires à ce qui vient d'être présenté. Le complexe de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ a été utilisé comme précurseur. La réaction est réalisée dans le toluène anhydre (Figure 5 - 3).

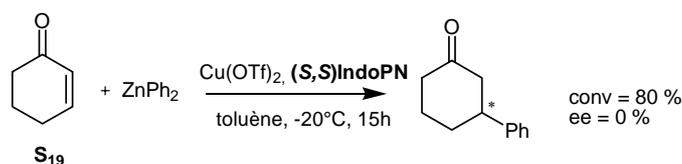


Figure 5 - 3 : Addition du diphénylzinc sur la cyclohexènone.

Le ligand l'un des plus adaptés de la série, **(S,S)IndoPN**, pour l'addition du diéthylzinc sur la cyclohexènone a été testé ici. La conversion obtenue est de 80 % en 15 h à basse température. Malheureusement, l'énantiosélectivité de la réaction est nulle, puisqu'un mélange racémique est obtenu.

1.1.3 Résultats obtenus avec la chalcone :

Les conditions opératoires mises au point précédemment ont été appliquées à l'addition du diéthylzinc sur le substrat acyclique **S₂₀**. La détermination de la pureté optique du produit final est réalisée par HPLC munie d'une colonne chirale.

²⁵⁴ Knöchel, A. K. H. ; Escher, I. H. ; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, 1429.

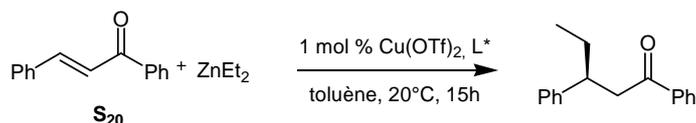


Figure 5 - 4 : Addition conjuguée du diéthylzinc sur la chalcone acyclique.

Les trois ligands de configuration (*S,S*) ont été testés dans cette réaction. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5 - 4.

Tableau 5 - 4 : Résultats d'addition conjuguée du diéthylzinc sur la chalcone^a.

Entrée	Ligand	temp.(°C)	Conv. (%) ^b	ee (%) (config.) ^c
1	(<i>S,S</i>)IndoPN	-20	100	30(<i>S</i>)
2	(<i>S,S</i>)ProPN	"	"	6(<i>S</i>)
3	(<i>S,S</i>)TicPN	"	"	11(<i>S</i>)

^a Toluène ; 15h ; CuL/S (initial)= 0,01 ; L*/Cu(OTf)₂ (initial)= 1,2 ; ZnEt₂ 1,1 M dans le toluène.

^b conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne Chiralpak AD).

En présence de chacun des ligands, la conversion est totale en 15h, le temps de réaction n'ayant pas été optimisé. Cependant, les énantiosélectivités sont relativement faibles. L'énantiomère (*S*) est toujours formé préférentiellement. Le meilleur résultat est obtenu avec le ligand (*S,S*)IndoPN et l'excès énantiomérique est de 30%.

1.2 Addition conjuguée catalysée par les complexes de rhodium :

L'addition conjuguée d'un groupement phényle sur une énone est également réalisable en présence d'acide boronique. Cette réaction est catalysée par les complexes de rhodium. Pour évaluer le potentiel de ces nouveaux auxiliaires, notre choix s'est porté sur l'acide phényl boronique commercial.

Un premier test d'addition conjuguée catalysée par un complexe de rhodium a été réalisé en présence de DPPB.

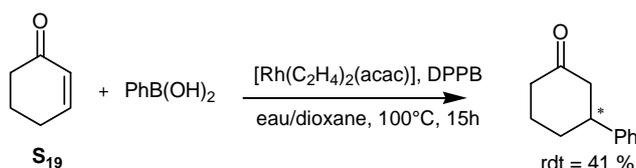


Figure 5 - 5 : Addition conjuguée de l'acide phénylboronique sur la cyclohexènone.

La réaction est menée à 100°C pendant une nuit. Le rendement en produit isolé est seulement de 41 %.

Nous avons également réalisé la synthèse du complexe *bis*(η^4 cycloocta-1,5-diène)-di- μ -hydroxodirhodium (I) : $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OH})]_2$ pour l'appliquer dans cette réaction (*vide infra*). Il est préparé par réaction du dimère *bis*(η^4 cycloocta-1,5-diène)-di- μ -chlorodirhodium (I) avec la potasse.

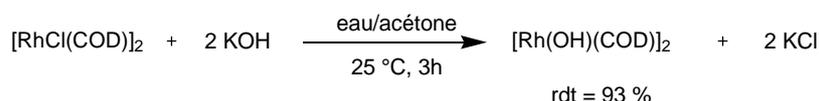


Figure 5 - 6 : Synthèse du complexe *bis*(η^4 cycloocta-1,5-diène)-di- μ -hydroxodirhodium (I).

Il a été rapporté par Hayashi que les complexes hydroxyrhodium étaient plus actifs et que les réactions deviennent réalisables à plus basse température. Nous avons donc mené la réaction avec le ligand achiral DPPB, associé au complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OH})]_2$. Elle devient totale en 3h à 35°C (Figure 5 - 7).

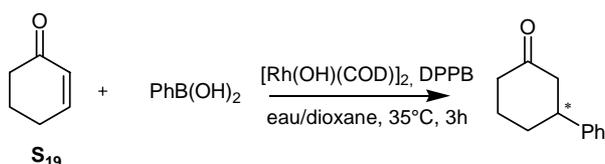


Figure 5 - 7 : Addition conjuguée de l'acide phénylboronique sur la cyclohexènone.

La réaction d'addition a ensuite été réalisée en présence des deux ligands (*S,R*)IndoPN et (*S,S*)IndoPN (Figure 5 - 8).

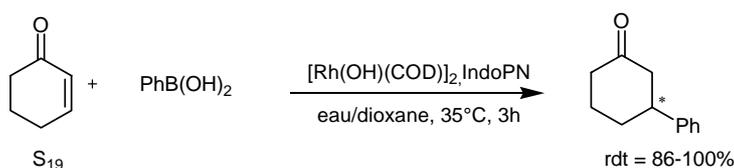


Figure 5 - 8 : Addition conjuguée de l'acide phénylboronique sur la cyclohexènone.

Le Tableau 5 - 5 rassemble les résultats obtenus pour ces deux ligands. Il apparaît qu'à 35°C, la réaction est quasi-totale dans les deux cas. Néanmoins, aucune énantiosélectivité n'est induite par les catalyseurs formés à partir des ligands.

Tableau 5 - 5 : Addition de l'acide phénylboronique catalysée par un complexe de rhodium^a.

Entrée	Ligand	temp.(°C)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
--------	--------	-----------	------------------------	---------------------

1	(S,R)IndoPN	35	86	0
2	(S,S)IndoPN	"	"	0

^a dioxane/eau ; 3h ; Rh/S = 0,03 ; [Rh(COD)(OH)]₂/L = 0,55.

^b conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne Chiralpak AD).

Nous avons enregistré un spectre RMN ³¹P du mélange [Rh(COD)(OH)]₂ /ligand **(S,R)IndoPN**. Deux signaux sont obtenus. Un doublet à 65,6 ppm est caractérisé par une constante de couplage de 170 Hz, qui correspond à un couplage entre l'atome de phosphore et le rhodium. Ce signal pourrait correspondre à une espèce où le ligand est bidentate ($\Delta\delta$ (ligand libre-complexe) = 18 ppm). Habituellement, la monocoordination du ligand aboutit à une faible variation de déplacement chimique²⁵⁵. Alors que la chélation implique une variation de déplacement chimique d'environ 20 ppm. Le complexe attendu de rhodium-ligand est donc bien formé en solution. Cependant, un second signal singulet est détecté à 23,7 ppm qui correspond à une autre espèce où le phosphore n'est vraisemblablement pas coordonné au métal. Cette dernière espèce peut être à l'origine de la faible énantiosélectivité induite par ces ligands.

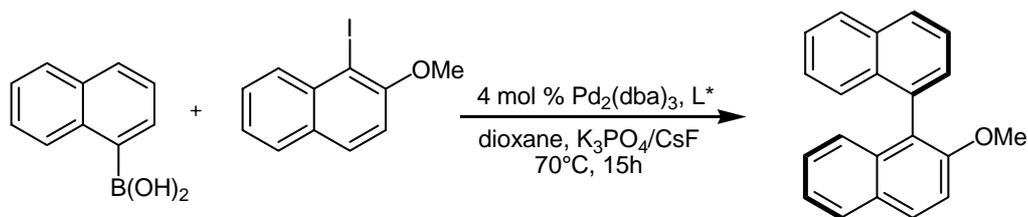
1.3 Conclusion :

En conclusion, la réaction d'addition conjuguée sur les énones est catalysée efficacement, aussi bien par les complexes de cuivre associés aux ligands aminophosphine-oxazoline, que par les complexes de rhodium associés aux mêmes auxiliaires chiraux. L'utilisation des complexes de cuivre permet d'induire une bonne énantiosélectivité pour la réaction d'addition du diéthylzinc sur la cyclohexènone (ee = 67 % avec le ligand **(S,S)IndoPN** à -20°C). Néanmoins, pour l'addition conjuguée d'acide boronique, aucune induction asymétrique n'a pu être observée.

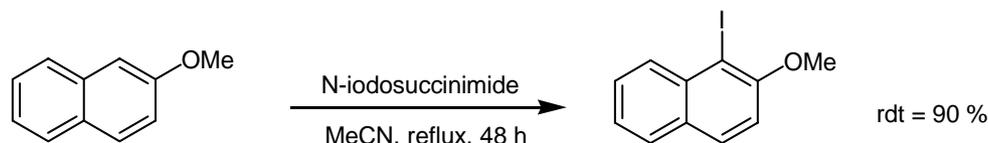
2 Couplage croisé de Suzuki :

La réaction de couplage croisé de Suzuki est intéressante, car elle donne accès à des composés à chiralité atropique. Nous avons choisi de tester la synthèse d'un composé binaphtyle monosubstitué. La synthèse est réalisée par couplage croisé de Suzuki, à partir de l'acide naphthylboronique commercial et du dérivé iodé monosubstitué (Figure 5 - 9).

²⁵⁵ Hapiot, F. ; Agbossou, F. ; Méliet, C. ; Mortreux, A. ; Rosair, G. M. ; Welch, A. J. *N. J. Chem.* **1997**, *21*, 1161.


Figure 5 - 9 : Couplage croisé de Suzuki asymétrique.

Le dérivé iodé a été synthétisé à partir du 2-méthoxynaphtalène par réaction avec le *N*-iodosuccinimide, dans l'acétonitrile (Figure 5 - 10).


Figure 5 - 10 : Synthèse du 1-iodo-2-méthoxynaphtalène.

Les tests de couplage ont été réalisés en présence de deux bases différentes : le phosphate de potassium K_3PO_4 et le fluorure de césium CsF. Les deux auxiliaires chiraux (*S,R*)IndoPN et (*S,S*)IndoPN ont été testés dans cette réaction. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5 - 6.

Tableau 5 - 6 : Résultats des tests catalytiques de couplage croisé de Suzuki asymétrique^a.

Entrée	ligand	base	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	(<i>S,R</i>)IndoPN	CsF	40	0
2	(<i>S,S</i>)IndoPN	CsF	23	0
3	(<i>S,R</i>)IndoPN	K_3PO_4	76	0

^a 4 mol % $Pd_2(dba)_3$; Pd/L = 1,2 ; base ; dioxane/eau ; 70°C, 15h.

^b conversion déterminée par RMN 1H .

^c excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne Chiralpak AD).

Les résultats montrent que, dans tous les cas, la conversion est relativement modérée (de 23 à 76 %). Le meilleur résultat est obtenu en présence de K_3PO_4 . Néanmoins, les deux auxiliaires testés conduisent à des produits de couplages racémiques. Il est quand même intéressant de noter que la réaction est réalisable en présence des auxiliaires mis au point, bien que conduisant à des produits très encombrés.

3 Hydrogénation énantiosélective d'imines :

Après l'évaluation des nouveaux ligands synthétisés en catalyse de formation énantiosélective de liaisons C-C (alkylation allylique et addition conjuguée sur les énonés),

nous avons testé la nouvelle famille de ligands sur la réaction d'hydrogénation d'imines qui revêt un fort potentiel industriel (synthèse du Metolachlor[®]). En effet, l'obtention d'amines chirales permet de nombreux développements industriels. Cette réduction peut être réalisée efficacement en présence de complexes d'iridium (chapitre 2). Dans ce chapitre, nous décrirons la synthèse des complexes d'iridium portant les nouveaux ligands, puis les résultats obtenus en catalyse asymétrique d'hydrogénation.

3.1 Synthèse des complexes d'iridium :

Les complexes cationiques, précurseurs catalytiques, sont obtenus à partir du dimère *bis*(η^4 cycloocta-1,5-diène)-di- μ -chlorodiiridium (I) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$. Dans une première étape, ce dimère réagit avec deux équivalents de ligands dans le dichlorométhane à reflux. Un complexe chloré intermédiaire « $\text{IrCl}\{(\text{S},\text{R})\text{IndoPN}\}$ » est formé. Ensuite, l'ion chlorure est échangé avec un anion peu coordonnant, PF_6^- ou BARF^- . Cela se fait en présence de sel d'argent AgPF_6 (Figure 5 - 11) ou de tétrakis[3,4-bis(fluorométhylphényl)]borate de sodium (noté NaBARF, Figure 5 - 12), respectivement. Cinq complexes ont été synthétisés avec des rendements quantitatifs et évalués en catalyse (Tableau 5 - 7).

Tableau 5 - 7: Complexes d'iridium synthétisés.

Complexe	Ligand	Anion	$\delta(^{31}\text{P})$ (ppm)
CXa-PF₆	(S,R)IndoPN	PF_6^-	51,0
CXa'-PF₆	(S,S)IndoPN	PF_6^-	50,9
CXb-PF₆	(S,R)ProPN	PF_6^-	51,3
CXc-PF₆	(S,R)TicPN	PF_6^-	51,0
CXa-BARF	(S,R)IndoPN	BARF^-	51,3

Le sel de chlorure d'argent est éliminé par filtration sur célite.

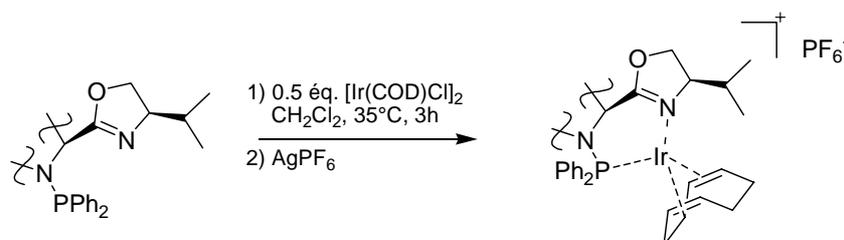


Figure 5 - 11 : Synthèse des complexes CX-PF₆.

Le chlorure de sodium formé à l'issue de la réaction avec le NaBARF est éliminé par lavages aqueux (Figure 5 - 12). Le complexe **CXa-BARF** est isolé sous forme de cristaux rouges qui ont été caractérisés par diffraction des rayons X (Figure 5 - 13).

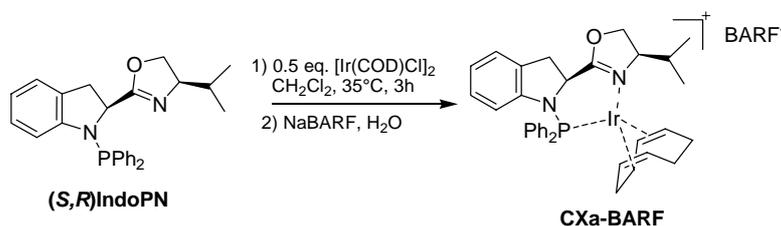


Figure 5 - 12 : Synthèse du complexe **CXa-BARF**.



Figure 5 - 13 : Structure ORTEP du complexe **CXa-BARF**.
Les hydrogènes et l'ion **BARF-** ont été omis pour plus de clarté.

L'analyse par rayons X du complexe **CXa-BARF** a permis de montrer que les distances et les angles mesurés sont très proches de ce qui est obtenu pour les complexes d'iridium du même type. La distance Ir-N est de 2,04(2) Å (2,106(3) Å pour les complexes issus de phosphine-oxazolines). La distance Ir-P est de 2,251(7) Å (contre 2,3009(12) Å). De même, l'angle N-Ir-P de 88,0(7)° est très proche de ce qui est obtenu pour les complexes de phosphine-oxazoline (85,6(1)°). Comme pour ce qui a déjà été décrit pour les complexes de palladium-allyle (chapitre 3), du fait de la plus grande flexibilité du ligand (par rapport aux phosphine-oxazolines), le cycle de chélation adopte une conformation bateau twistée. Les groupements phényle sont en position pseudo-équatoriale et pseudo-axiale.

Ces complexes sont caractérisés en RMN ^{31}P , ^1H . On constate que les déplacements chimiques sont très proches pour tous les complexes (50 ppm environ). Les signaux sont blindés d'environ 10 ppm par rapport au ligand libre dans le cas des structures issues des

ligands **TicPN**. Par contre, pour les autres ligands, les déplacements chimiques des signaux sont peu modifiés lors de la complexation.

3.2 Hydrogénation de l'imine **S₁₈** :

La réaction a tout d'abord été réalisée dans des conditions standards à température ambiante et sous une pression de dihydrogène de 50 bar pendant 12 heures. Le solvant choisi est le dichlorométhane, sec et dégazé. Ce dernier est largement utilisé pour ce type de réaction avec des catalyseurs cationiques à base d'iridium (Figure 5 - 14).

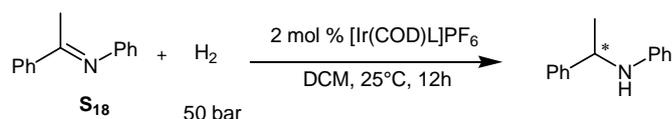


Figure 5 - 14 : Hydrogénation de l'imine par les complexes synthétisés dans les conditions standards.

Les résultats obtenus en présence des différents catalyseurs sont rassemblés dans le Tableau 5 - 8.

Tableau 5 - 8 : Résultats d'hydrogénation du substrat dans les conditions standards ^a.

Entrée	Ligand	Complexe	S/Ir	Conv ^b . (%)	ee ^c (%) (Config.)
1	(S)-Phox	-	50	36 ^d	68 (<i>R</i>)
2	(S,R)IndoPN	CXa-PF₆	50	98	80 (<i>S</i>)
3	(S,S)IndoPN	CXa'-PF₆	80	83	14 (<i>R</i>)
4	(S,R)ProPN	CXb-PF₆	50	100	72 (<i>S</i>)
5	(S,R)TicPN	CXc-PF₆	"	94	68 (<i>S</i>)
6	(S,R)IndoPN	CXa-BARF	"	91	83 (<i>S</i>)

^a DCM ; 25°C ; 15h ; 50 bar dihydrogène.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne chiralcel OD).

^d Temps de réaction : 2 heures

Les différents tests qui ont été menés permettent une conversion élevée du substrat de départ, dans les conditions utilisées. La conversion, déterminée par RMN ¹H, est comprise entre 83 et 100%. On constate que les complexes comportant des ligands de configuration **(S,R)** donnent de bons résultats en terme d'énantiosélectivité (ee > 68%). Dans l'ensemble, les résultats sont supérieurs à ceux obtenus en présence de la phosphine-oxazoline original **(S)Phox** (entrée 1). Les catalyseurs portant le ligand **(S,R)IndoPN**, **CXa-PF₆** et **CXa-BARF** sont ceux qui donnent les meilleurs excès énantiomériques, respectivement de 80 et 83 % en

faveur de l'énantiomère (*S*) (entrées 2 et 6). Comme il a déjà été remarqué, la structure issue de l'indoline, plus rigide conformationnellement, donne les meilleurs résultats en catalyse. Par contre, le catalyseur portant le diastéréoisomère (*S,S*)**IndoPN** catalyse la réaction avec un faible excès énantiomérique de 14 % en faveur de l'énantiomère (*R*) (entrée 3). Comme pour l'alkylation allylique cela semble montrer que le centre chiral prédominant pour la stéréodifférenciation est le carbone asymétrique présent sur le cycle oxazoline. En effet, le ligand Phox ne présentant de chiralité que sur le cycle oxazoline, induit une énantiosélectivité similaire en faveur de l'autre énantiomère, car le ligand (*S*)Phox avait été utilisé (entrée 1).

Le choix du contre-ion se révèle important puisque, pour un même ligand (*S,R*)**IndoPN**, la meilleure énantiosélectivité est obtenue en utilisant le complexe **CXa-BARF** ($\Delta ee = +3$ % par rapport au complexe **CXa-PF₆**). Ce léger effet bénéfique lié à la présence du BARF a déjà été mis en évidence dans la réaction d'hydrogénation d'oléfines non fonctionnalisées²⁵⁶.

Différentes conditions opératoires ont ensuite été testées afin d'améliorer l'énantiosélectivité obtenue.

3.2.1 Utilisation de précurseur catalytique neutre :

L'hydrogénation du substrat **S₁₈** a été réalisée en utilisant un complexe neutre « IrCl(*S,R*)**IndoPN** » formé *in situ* à partir du dimère bis(η^4 cycloocta-1,5-diène)-di- μ -chlorodiiridium (I) [Ir(COD)Cl]₂ et du ligand. La réaction d'hydrogénation est menée dans le toluène à température ambiante et il apparaît que l'hydrogénation du substrat **S₁₈** est lente (conv. = 14 % après 15 h, entrée 1 du Tableau 5 - 9).

Tableau 5 - 9 : Résultats d'hydrogénation sur le substrat **S₁₈** en présence de complexes neutres ^a.

Entrée	Ligand	Additif	S/Ir	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)
1	(<i>S,R</i>) IndoPN	-	50	14	nd
2	(<i>S,R</i>) TicPN	<i>t</i> Bu ₄ NI	30	<5	nd
3	(<i>S,R</i>) IndoPN	I ₂	50	98	< 5% (<i>S</i>)

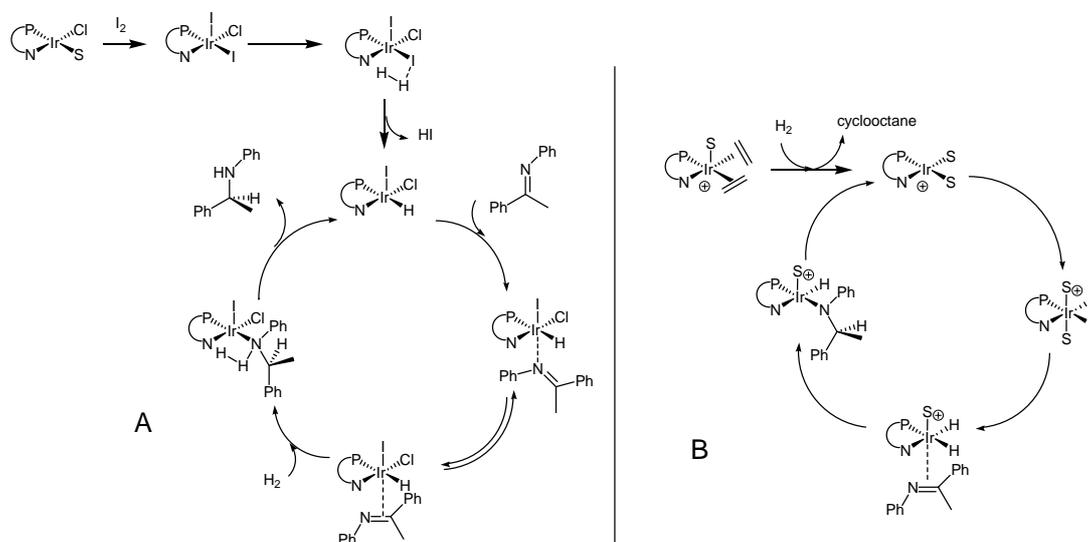
^a [Ir(COD)Cl]₂ ; Ir/L = 1,2 ; DCM ; 25°C ; 15h ; 50 bar dihydrogène.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne Chiralcel OD).

²⁵⁶ Lightfoot, A. ; Schnider, P. ; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2897.

Les résultats de catalyse varient en fonction des additifs utilisés (Tableau 5 - 9). Lors de l'utilisation de l'iodure de tétra(*ter*butyl)ammonium, la conversion est encore une fois très faible (< 5%, entrée 2). Ceci peut se justifier dans la mesure où il y a vraisemblablement formation d'un complexe neutre iodé, qui donne des résultats proches de ce qui avait été obtenus pour le complexe chloré formé *in situ*. Par contre, l'utilisation du diiode (5 mol %, entrée 3) permet cette fois, associé au complexe neutre [IrCl(*S,R*)IndoPN] formé *in-situ*, une conversion du substrat de 98 %. Le mécanisme est alors différent. (Figure 5 - 15). Néanmoins, l'énantiosélectivité de la réaction reste inférieure à 5%.



A : Mécanisme proposé par Zhang utilisant un complexe neutre en présence de diiode.

B : Mécanisme en présence d'un complexe cationique d'iridium.

Figure 5 - 15 : Cycles catalytiques hypothétiques pour l'hydrogénation.

3.2.2 Effet de la température :

Le Tableau 5 - 10 rassemble les résultats obtenus pour l'hydrogénation du substrat **S₁₈** à 0°C, sous 50 bar de dihydrogène. Lorsque la température est abaissée à 0°C, la conversion reste toujours très élevée. On observe, dans tous les cas, une conversion de 82 à 100 %. Pour les trois catalyseurs, l'énantiosélectivité de la réaction est améliorée par rapport au cas où la réaction est menée à température ambiante (Tableau 5 - 8). C'est pour le complexe **CXb-PF₆** que le gain de sélectivité est le plus élevé de 13 % ($\Delta e_e = 4\%$ pour **CXa-PF₆** et $\Delta e_e = 6\%$ pour **CXa-BARF**).

Tableau 5 - 10 : Résultats d'hydrogénation obtenus avec les complexes cationiques à basse température (0°C) sur le substrat **S₁₈**^a.

Entrée	Ligand	Complexe	S/Ir	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)
1	(S,R)IndoPN	CXa-PF₆	50	100	84 (S)
2	(S,R)ProPN	CXb-PF₆	50	82	85 (S)
3	(S,R)IndoPN	CXa-BARF	50	100	89 (S)

^a Ir/L = 1,2 ; DCM ; 0°C ; 15h ; 50 bars dihydrogène.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c Excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne chiralcel OD).

3.2.3 Influence de la pression de dihydrogène :

L'influence de la pression de dihydrogène a également été évaluée. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5 - 11.

Tableau 5 - 11 : Résultats d'hydrogénation obtenus avec les complexes cationiques sur le substrat S₁₈^a.

Entrée	Ligand	Complexe	P _{H2} (bar)	S/Ir	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)
1	(S,R)IndoPN	CXa-PF₆	20	50	100	86 (S)
2	(S,R)ProPN	CXb-PF₆	"	"	100	73 (S)
3	(S,R)TicPN	CXc-PF₆	30	30	91	72 (S)
4	(S,R)IndoPN	CXa-BARF	20	50	100	90 (S)
5	(S,R)IndoPN	CXa-PF₆	5	"	100	81(S)
6	(S,R)IndoPN	CXa-BARF	1	"	39 ^d	87 (S)

^a Ir/L = 1,2 ; DCM ; 25°C ; 15h ; dihydrogène.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par HPLC (colonne hiralcel OD).

^d temps de réaction de 4 heures.

Un abaissement de la pression de dihydrogène de 50 bar à 20 bar permet aussi d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction. Pour le complexe **CXa-PF₆**, par exemple, on observe un gain de 6 % d'excès énantiomérique (entrée 1). L'effet est un peu moins marqué pour les complexes **CXb-PF₆** ($\Delta ee = +1$ %) et **CXc-PF₆** ($\Delta ee = +4$ %). Par contre, lorsque la pression est abaissée jusqu'à 1 ou 5 bar, l'énantiosélectivité de la réaction diminue (entrée 5 et 6). Une pression de 20/30 bar semble être optimale. Cet effet bénéfique d'une baisse de la pression a déjà été rapporté²⁵⁷.

²⁵⁷ Cahill, J. P. ; Lightfoot, A. P. ; Goddard, R. ; Rust, J. ; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4307.

Le meilleur résultat est obtenu pour le complexe **CXa-BARF** en effectuant la réaction à 20 bar de dihydrogène, on obtient l'amine chirale avec un excès énantiomérique de 90 % (entrée 4). Ce résultat est comparable aux meilleurs résultats obtenus avec les systèmes cationiques d'iridium chiraux déjà décrits dans la littérature.

3.3 Hydrogénation de l'imine **S₁₇** :

Le second substrat **S₁₇** a également été évalué dans cette réaction d'hydrogénation dans les conditions standards mentionnées précédemment (Figure 5 - 16).

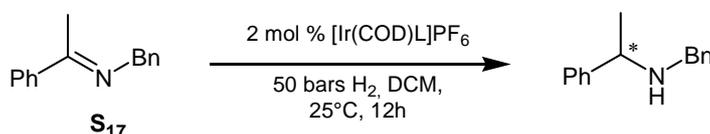


Figure 5 - 16 : Hydrogénation de l'imine **S₁₇** par les complexes synthétisés dans les conditions standards.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5 - 12. Dans tous les cas, la conversion du substrat est totale. La détermination de l'énantiosélectivité de la réaction se fait après conversion de l'amine obtenue en amide par réaction avec l'anhydride acétique dans des conditions basiques. Comme dans l'étude précédente, le meilleur résultat est obtenu avec le complexe **CXa-BARF** pour lequel 82 % d'excès énantiomérique sont mesurés.

Tableau 5 - 12 : Résultats d'hydrogénation obtenus avec les complexes cationiques sur le substrat **S₁₇**^a.

Entrée	ligand	complexe	S/Ir	Conv. ^b (%)	ee ^c (%)
1	(S,R)IndoPN	CXa-PF₆	50	100	62 (<i>S</i>)
2	(S,R)ProPN	CXb-PF₆	50	100	60 (<i>S</i>)
3	(S,R)IndoPN	CXa-BARF	50	100	82 (<i>S</i>)

^a Ir/L = 1,2 ; DCM ; 25°C ; 15h ; 50 bars dihydrogène.

^b Conversion déterminée par RMN ¹H.

^c excès énantiomérique déterminé par HPLC après acétylation du produit obtenu (colonne chiralcel OD).

3.4 Conclusion :

Il apparaît donc que la famille des aminophosphine-oxazolines comporte des auxiliaires chiraux intéressants pour la réaction d'hydrogénation d'imines, réaction par ailleurs très importante du point de vue industriel. Pour la *N*-(1-méthylbenzylidène)benzamine, souvent utilisée comme substrat modèle, l'induction asymétrique induite par les complexes d'iridium s'élève à 90 %, ce qui constitue l'un des meilleurs résultats obtenus en catalyse par ce type de complexes. Les ligands chiraux devraient encore être évalués en hydrogénation d'autres imines d'intérêt synthétique.

La catalyse asymétrique est un outil précieux pour l'obtention de molécules chirales aux propriétés physiologiques avérées dans le cas de l'industrie pharmaceutique par exemple. Dans ce contexte, les complexes organométalliques sont appliqués dans un grand nombre de réactions de synthèse et il est nécessaire de développer de nouvelles familles de ligands aux propriétés électroniques et stériques différentes afin d'en ajuster les performances.

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux auxiliaires chiraux, les aminophosphine-oxazolines. Ces ligands sont préparés à partir de l'acide (*S*)indoline carboxylique, de la (*S*)proline et de l'acide (*S*)tétrahydroisoquinoléine carboxylique, utilisés optiquement purs. Un second centre de chiralité est introduit sur la molécule et se situe sur le cycle oxazoline. Les synthèses des nouveaux auxiliaires chiraux sont réalisées avec des rendements compris entre 31 et 55 %, *via* une thioaminophosphine. Les nouveaux ligands *P,N* permettent l'accès à des complexes de palladium stables à l'air formant un cycle de chélation à 6 chaînons dont la structure a été déterminée par diffraction des rayons X.

Tous les ligands ont été testés en alkylation allylique asymétrique. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le ligand de configuration (*S,R*) issu de l'acide indoline carboxylique. Un effet antagoniste est observé pour les ligands diastéréomères de configuration (*S,S*). Un classement des ligands peut être fait afin de relier la liberté conformationnelle transmise par les squelettes carbonés aux inductions asymétriques engendrées. Dans le cas du 1,3-diphénylprop-2-énylacétate, 95 % d'excès énantiomérique ont été obtenus pour la réaction de substitution par le malonate de diméthyle et 89 % pour l'amination par la benzylamine. Une étude mécanistique a été menée en parallèle à partir des complexes palladium-allyle. Les proportions relatives des isomères obtenus à l'issue de la synthèse des complexes ont été déterminées en RMN ³¹P et corrélées à ce que l'on obtient par modélisation moléculaire (méthode ONIOM). Finalement, ces résultats sont en bonne concordance avec les résultats des tests catalytiques dans le cas du 1,3-diphénylprop-2-énylacétate. Cette étude ouvre des perspectives intéressantes, dans la mesure où la meilleure connaissance des interactions à prendre en compte lors de l'étape énantiodiscriminante peut permettre de modifier judicieusement la structure des ligands afin d'améliorer les performances des catalyseurs correspondants.

Nous avons également montré, lors de cette étude, que les nouveaux auxiliaires synthétisés se révèlent efficaces en addition conjuguée sur les énones. En particulier, 67 % d'excès énantiomérique ont été obtenu pour la réaction d'addition du diéthylzinc sur la cyclohexènone. Dans ce cas précis, les ligands de configuration (*S,S*) se révèlent être les plus performants et le centre chiral important pour la sélectivité semble être celui situé sur la partie aminoacide. D'autre part, la réaction d'hydrogénation d'imines catalysée par des complexes d'iridium cationiques associés aux ligands a été explorée. Les résultats obtenus sur la *N*-(1-méthylbenzylidène)benzamine s'élève à 90 % d'ee ce qui constitue l'un des meilleurs résultats obtenu en catalyse par ce type de complexe. Un effet de la pression de dihydrogène a été montré pour cette réaction. La réaction d'hydrogénation d'imines nous semble très prometteuse dans la mesure où l'hydrogénation d'imines donnant accès aux amines chirales présente un réel intérêt industriel. D'autres imines devraient être testées.

Les aminophosphine-oxazolines constitue une famille d'auxiliaires chiraux très prometteurs. Ils méritent donc d'être testés dans d'autres réactions catalytiques comme la réaction de Heck ou la réaction Diels-Alder asymétrique. La conception des ligands permet une modulation très facile de leur structure pour adapter les propriétés stéréoelectroniques des ligands. Les substituants des atomes de phosphore en particulier pourraient être modulés ainsi que les substituants du cycle aromatique des deux structures issues de l'acide indoline carboxylique et l'acide tétrahydroisoquinoléine carboxylique *via*, par exemple, introduction d'un groupe TMS ou d'un greffon Cr(CO)₃. Ces modifications devraient permettre d'améliorer les sélectivités en alkylation allylique asymétrique du 1,3-diméthylprop-2-énylacétate ou en réaction de couplage de Suzuki par exemple.

1 Matériel et analyses :

1.1 Manipulation sous atmosphère inerte :

Les réactions mettant en jeu des espèces sensibles à l'air notamment, la première et la dernière étape de synthèse des ligands, les tests catalytiques et les synthèses de complexes ont été réalisées sous atmosphère inerte à l'aide d'une rampe mixte vide-azote.

1.2 Solvants :

Pour les étapes nécessitant une manipulation sous atmosphère inerte et à l'abri de l'humidité, les solvants ont été séchés. Le THF, le toluène, le diéthyléther ont été séchés préalablement sur CaCl_2 , déperoxydés par passage sur alumine basique activée, puis distillés en présence de benzophénone sur sodium. Le dichlorométhane a été séché sur CaH_2 avant distillation. Le 1,4-dioxane a été séché sur sodium avant distillation. L'acétonitrile est séché sur P_2O_5 avant distillation. La triéthylamine est séchée sur KOH et distillée sous azote.

Tous les solvants ont été préalablement dégazés par cycles répétés (au moins trois) de congélation-décongélation sous vide, avant utilisation.

1.3 Analyses :

Les spectres RMN ont été obtenus sur des appareils BRUCKER AC300 ou AC200. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres ^1H (300 ou 200 MHz) et ^{13}C (75,5 ou 50,3 MHz) sont réalisés à 293K et référencés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié. Les spectres ^{31}P (121 MHz) sont référencés par rapport à H_3PO_4 (85 % dans D_2O), référence extérieure. Certains spectres ^{31}P de brut réactionnel peuvent être réalisés à champ bloqué dans des solvants non deutériés. Les déplacements chimiques peuvent alors être légèrement différents des valeurs réelles. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les analyses chromatographiques CPG ont été réalisées sur un appareil Chrompack CP9001 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et de différentes colonnes : BP5X (25 m x 0,32 mm) ; Lipodex E (25 m x 0,25 mm) alimentées respectivement avec de l'azote U et de l'hydrogène U comme gaz vecteur.

Les analyses HPLC ont été effectuées en utilisant un chromatographe Spectra System SCM 1000 équipé d'un détecteur UV6000 LP à barrette de diode, muni du logiciel

Chromquest. Les colonnes chirales utilisées sont des colonnes Chiracel OD (0,46 cm I. D. x 25 cm, Daicel), Chiralpak AD (0,46 cm I. D. x 25 cm, Daicel) et Chiralpak OJ (0,46 cm I. D. x 25 cm, Daicel).

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 343 à 25°C, dans une cellule de 1cm.

Les microanalyses sont réalisées au centre de microanalyse du CNRS de Vernaison.

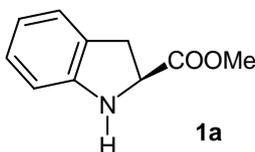
1.4 Les réactifs :

Les réactifs utilisés pour la synthèse des ligands : les aminoacides de départ et le valinol, sont achetés optiquement purs avec une pureté chimique au moins supérieure à 97 %.

2 Synthèse des ligands :

2.1 Synthèse des esters d'acides aminés :

(S)-méthyl indoline-2-carboxylate :

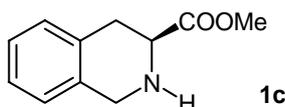


Dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant, on introduit 25 mL de méthanol et l'acide (S)-indolinique (5,4 g, 33 mmole). A cette suspension, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue le chlorure de thionyle (37 mL, 3,9 mmole, 1,2 éq.). La solution devient alors limpide. Puis on agite, au reflux de l'éthanol, pendant 1 heure. Après refroidissement, l'évaporation du milieu réactionnel donne un solide jaune. On dissout le solide obtenu dans le dichlorométhane (100 mL) et on sature la solution par ajout d'une solution saturée de carbonate de potassium jusqu'au passage en milieu basique. La phase aqueuse est ensuite extraite par le dichlorométhane (3 x 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont alors lavées par une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. L'évaporation des solvants sous pression réduite donne une huile marron. Le produit est isolé par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/1) sous forme d'une huile marron (m = 5,4 g, rdt = 93 %).

RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,36 (m, 2H, CH_2) ; 3,75 (s, 3H, CH_3) ; 4,38 (dd, J= 9,2 et 6,3 Hz, 1H, CH) ; 4,56 (s large, 1H, NH) ; 6,75(m, 2H, H arom.) ; 7,08 (m, 2H, H arom.).

$RMN^{13}C$ (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ 33,4 (CH_2-CH) ; 52,1 (CH) ; 59,6 (CH_3) ; 109,7 (C. arom.) ; 119,1 (C. arom.) ; 124,2 (C. arom.) ; 126,4 (C. arom.) ; 127,4 (C. arom.) ; 149,9 (C. arom.) ; 174,3 (C=O).

(S)-méthyl 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate :



Même mode opératoire que précédemment en partant de l'acide tétrahydroisoquinoléine carboxylique, le produit est isolé par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle) (rdt = 97 %).

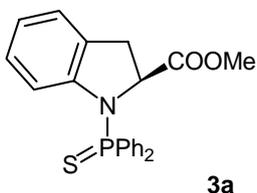
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,17 (s large, 1H, NH) ; 2,91 (m, 2H, CH_2 -CH) ; 3,62 (dd, J = 4,8 et 9,8 Hz, CH) ; 3,72 (s, 3H, CH_3) ; 4,04 (s, 2H, CH_2 -NH) ; 7,08 (4H, H arom.).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 31,3 (CH_2 -CH) ; 47,1 (N- CH_2) ; 51,8 (N-CH) ; 55,5 (CH_3) ; 125,8-125,9 (C arom.) ; 128,9 (C arom.) ; 132,9 (C arom.) ; 134,7 (C arom.) ; 173,2 (C=O).

2.2 Obtention des ligands par la voie thiophosphine :

2.2.1 Formation des thiophosphine-esters :

(S)-méthyl 1-(diphénylphosphinothioyl)indoline-2-carboxylate :



Dans un tube de Schlenk placé sous azote, on introduit l'ester **1a** (5,3 g, 30 mmole). Ce dernier est dissout dans un mélange de THF (5 mL) et de triéthylamine (8,5 mL, 60 mmole, 2 éq.). La solution est dégazée trois fois par congélation sous vide. On ajoute alors, à température ambiante, le chlorure de diphénylphosphine (6,7 mL, 36 mmole, 1,2 éq.) goutte à goutte sous vive agitation. On maintient l'agitation pendant 72 heures à 20 °C. La suspension blanche obtenue est diluée par ajout de 10 mL de THF dégazé, puis filtrée sur célite séchée et dégazée (2 cm) grâce à un transfert par canule. L'évaporation du solvant sous pression réduite fournit une huile jaune. Cette huile est dissoute dans 5 mL de toluène dégazé et du soufre solide (2 g, 63 mmole, 2 éq.) est ajouté. La suspension est agitée vigoureusement pendant 1 journée à température ambiante. L'évaporation du solvant sous pression réduite permet d'obtenir une gomme blanchâtre qui est purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 3/2) pour obtenir une huile jaune (10,6 g, rdt = 90 %).

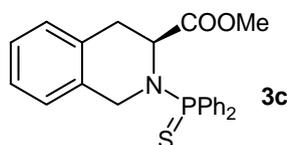
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,10 (d app., J = 16,1 Hz, 1H, CHH') ; 3,51 (s, 3H, CH_3) ; 3,65 (m, 1H, CHH') ; 4,78 (m, 1H, CH) ; 6,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H arom.) ; 6,80 (m, 2H, H arom.) ; 7,05 (m, 1H, H arom.) ; 7,46 (m, 6H, H arom.) ; 7,95 (m, 2H, H arom.) ; 8,14 (m, 2H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 60,9 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 34,4 (d, $J = 3,5$ Hz, CH_2-CH) ; 52,2 (s, CH_3) ; 62,1 (d, $J = 3,7$ Hz, CH_2-CH) ; 114,7 (d, $J = 2,4$ Hz, C arom.) ; 121,9.(C arom.) ; 124,7.(C arom.) ; 127,2-129,0 (C arom.) ; 130,5-132,9.(C arom.) ; 173,2 (d, $J = 2,0$ Hz, $C=O$).

Anal. Elem. : %C 66,10 ; %O 4,96 ; %N 4,09 Théorique %C 67,1 ; %O 5,0 ; %N 3,6.

(S)-méthyl 1,2,3,4-tétrahydro-2-(diphénylphosphinothiolo)isoquinoléine-3-carboxylate :



Même mode opératoire que précédemment à partir de l'ester **1c**, le produit est isolé par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 3/2) (rdt = 90 %).

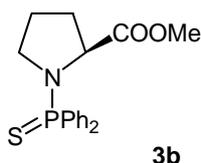
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,26 (t app., $J = 2,0$ Hz, 1H, $CHH'-CH$) ; 3,33 (dd, $J = 1,26$ et 17,0 Hz, 1H, $CHH'-CH$) ; 3,55 (s, 3H, CH_3) ; 4,15 (m, 1H, CHH') ; 4,32 (dd, $J = 6,8$ et 16,4 Hz, 1H, CHH') ; 5,00 (ddd, $J = 2,2$; 6,3 et 12,0 Hz, 1H, CH) ; 6,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H arom.) ; 7,09-7,25 (m, 3H, H arom.) ; 7,39-7,42 (m, 6H, H arom.) ; 7,81-8,12 (m, 4H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 68,9 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 31,3 (d, $J = 2,5$ Hz, CH_2-CH) ; 45,1 (d, $J = 3,0$ Hz, $N-CH_2$) ; 52,1 (s, CH_3) ; 52,9 (d, $J = 4,3$ Hz, $N-CH$) ; 125,9 (C arom.) ; 126,4 (C arom.) ; 126,7(C arom.) ; 128,4-129,0(C arom.) ; 131,7-133,9(C arom.) ; 172,3 (d, $J = 6,0$ Hz, $C=O$).

Anal. Elem. : %C 65,53 ; %O 6,26 ; %N 4,22 Théorique %C 65,65 ; %O 6,10 ; %N 4,25.

(S)-méthyl 1-(diphénylphosphinothiolo)pyrrolidine-2-carboxylate :



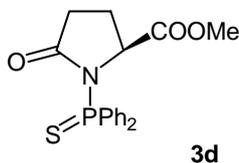
Même mode opératoire que précédemment à partir de l'ester méthylique de la proline commercial, le produit est isolé par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle) (rdt = 75 %).

*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 1,91 (m, 3H, CH₂) ; 2,15 (m, 1H, CH₂) ; 3,13 (m, 1H, N-CH₂) ; 3,27 (m, 1H, N-CH₂) ; 3,45 (s, 3H, OCH₃) ; 4,07 (m, 1H, N-CH) ; 7,35-7,50 (m, 6H, H arom.) ; 7,88-7,98 (m, 4H, H arom.).

*RMN*³¹*P* (121,5 MHz, CDCl₃) δ 67,0 (s).

*RMN*¹³*C* (75,5 MHz, CDCl₃) δ 25,8 (d, J = 4,9 Hz, CH₂-CH₂-CH₂) ; 32,1 (d, J = 4,3 Hz, CH₂-CH) ; 48,4 (d, J = 2,4 Hz, CH₂-N) ; 51,8 (CH₃) ; 60,1 (d, J = 4,9 Hz, CH) ; 128,1-136,1 (C. arom.) ; 174,6 (d, J = 5,5 Hz, C=O).

(S)-méthyl 5-oxo-1-(diphénylphosphinothioyl)pyrrolidine-2-carboxylate :



Même mode opératoire que précédemment à partir de l'ester éthylique de l'oxoproline commercial, le produit est isolé par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle) (rdt = 86%).

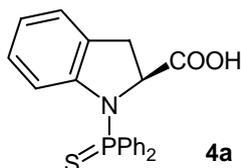
*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ; 2,17 (m, 1H, CHH') ; 2,40 (m, 2H, CH₂-C=O) ; 2,70 (m, 1H, CHH') ; 4,15 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂-CH₃) ; 5,04 (m, 1H, CH) ; 7,43-7,52 (m, 6H, H arom.) ; 7,87-7,90 (m, 4H, H arom.).

*RMN*³¹*P* (121,5 MHz, CDCl₃) δ 60,3 (s).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ 14,0 (s, CH_3) ; 24,9 (d, $J = 6,7$ Hz, CH_2) ; 32,2 (d, $J = 6,7$ Hz, CH_2) ; 60,2 (d, $J = 6,7$ Hz, CH) ; 61,7 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 128,0-132,3 (m, C arom.) ; 172,3 (s, COOEt) ; 177,1 (d, $J = 0,7$ Hz, C=O).

2.2.2 Formation des acides thiophosphine-carboxyliques :

(S)-acide N-(diphénylphosphinothiyl) indoline carboxylique :



L'ester méthylique **3a** (10,6 g, 27 mmole) dissous dans du méthanol (75 mL) est introduit dans un ballon de 500 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté. On ajoute une solution aqueuse de lithine (6 g, 250 mmole, 9 éq. dans 100 mL d'eau distillée). On porte le mélange à reflux pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et dilué dans l'eau (200 mL). On lave le milieu avec du dichlorométhane (20 mL), puis la phase aqueuse est neutralisée par ajout d'une solution molaire d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane (3 x 100 mL). Les phases organiques rassemblées sont ensuite lavées par une solution de chlorure de sodium saturée (100 mL) puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. L'évaporation du solvant sous pression réduite fournit une huile jaune ($m = 9,4$ g, rdt = 92 %) qui est utilisé sans purification dans l'étape suivante de la synthèse.

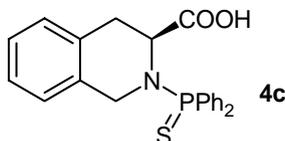
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,19 (td, $J = 3,1$ Hz et 16,4 Hz, 1H, CHH') ; 3,60 (dd, $J = 11,2$ Hz et 16,4 Hz, 1H, CHH') ; 4,90 (m, 1H, CH) ; 6,33 (m, 1H, H arom.) ; 6,84 (m, 2H, H arom.) ; 7,11 (m, 1H, H arom.) ; 7,25-7,99 (m, 6H, H arom.) ; 7,92-7,99 (m, 4H, H arom.) ; 9,90 (s large, 1H, COOH).

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) δ 61,5 (s).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 34,3 (d, $J = 3,7$ Hz, CH_2) ; 62,0 (d, $J = 4,3$ Hz, CH) ; 114,7 (d, $J = 2,4$ Hz, C arom.) ; 122,2-133,2 (m, C arom.) ; 144,7 (d, $J = 1,2$ Hz, C arom.) ; 178,7 (d, $J = 1,8$ Hz, C=O).

Anal. Elem. : %C 64,96 ; %O 5,07 ; %N 3,37 Théorique %C 66,1 ; %O 4,7 ; %N 3,7

(S)-acide 2-(diphénylphosphinothioyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine carboxylique :



Même mode opératoire que précédemment à partir de l'ester **3c** (rdt quantitatif).

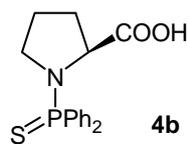
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,19 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, CHH' -CH) ; 3,30 (dd, $J = 6,1$ et 16,0 Hz, 1H, CHH' -CH) ; 4,16 (m, 1H, CHH' -N) ; 4,33 (dd, 1H, $J = 7,1$ et 16,3 Hz, CHH' -N) ; 4,88 (m, 1H, CH) ; 6,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, H arom.) ; 7,02-7,10 (m, 3H, H arom.) ; 7,25-7,47 (m, 6H, H arom.) ; 7,89-8,03 (m, 4H, H arom.) ; 11,3 (s large, COOH).

RMN^{31P} (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 69,2 (s).

RMN^{13C} (50 MHz, $CDCl_3$) δ 30,9 (s, CH_2 -CH) ; 44,7 (d, $J = 2,7$ Hz, CH_2 -N) ; 53,0 (d, $J = 3,9$ Hz, CH) ; 125,9-132,3 (m, C arom.) ; 176,0 (d, $J = 6,9$ Hz, C=O).

Anal. Elem. : %C 66,8 ; %O 5,01 ; %N 2,98 Théorique %C 67,2 ; %O 5,09 ; %N 3,5

(S)-acide 1-(diphénylphosphinothioyl)pyrrolidine carboxylique :



Même mode opératoire que précédemment à partir de l'ester **3b** (rdt quantitatif).

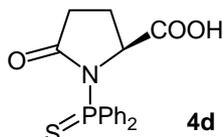
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,95 (m, 3H, CH_2) ; 2,25 (m, 1H, CH_2) ; 3,15 (m, 1H, N- CHH') ; 3,30 (m, 1H, N- CHH') ; 4,20 (m, 1H, N-CH) ; 7,36-7,46 (m, 6H, H arom.) ; 7,96-8,12 (m, 4H, H arom.) ; 9,80 (s large, 1H, COOH).

RMN^{31P} (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 67,5 (s).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 25,8 (d, $J = 4,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) ; 32,2 (d, $J = 3,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$) ; 48,5 (s, CH_3) ; 60,2 (d, $J = 4,4$ Hz, CH) ; 128,3-128,8 (m, C arom.) ; 130,6-134,5 (m, C arom.) ; 179,7 (d, $J = 5,4$ Hz, C=O).

Anal. Elem. : %C 64,05 ; %O 5,82 ; %N 4,37 Théorique %C 64,7 ; %O 5,7 ; %N 4,44.

(S)-acide 5-oxo-1-(diphénylphosphinothioly)-5-pyrrolidine carboxylique :



Même mode opératoire que précédemment à partir de l'ester **3d** (rdt quantitatif).

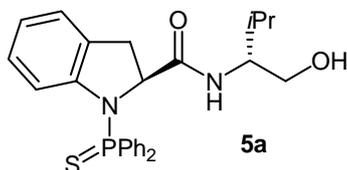
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,91 ($d_{\text{app.}}$, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2) ; 2,36 ($t_{\text{app.}}$, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2) ; 4,01 (m, 1H, CH) ; 7,25-7,47 (m, 6H, H arom.) ; 7,80-7,95 (m, 4H, H arom.) ; 9,10 (s large, 1H).

RMN ^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) δ 66,8 (s).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 28,9 (s, CH_2) ; 29,4 (s, CH_2) ; 52,7 (s, CH) ; 128,3-128,6 (m, C arom.) ; 131,2-132,7 (m, C arom.) ; 178,4 (d, $J = 4,4$ Hz, C=O) ; 178,8 (s, C=O).

2.2.3 Couplage avec le valinol optiquement pur :

(2S)-N-((R)-1-hydroxy-3-méthyl-butan-2-yl)-1-(diphénylphosphinothioly)indoline-2-carboxamide :



Dans un ballon monocol de 100 mL muni d'un barreau aimanté et contenant le (R)-valinol (1,65 g, 16 mmole), la triéthylamine (9 mL, 63 mmole, 4 éq.), l'acide carboxylique **4a** (2,4 g, 6,5 mmole, 0,5 éq.) et l'acétonitrile (15 mL), on ajoute du BOP (2,9 g, 6,5 mmole, 0,5 éq.). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures. L'avancement de la réaction peut être suivi par C.C.M. Ensuite, on ajoute une solution saturée de chlorure de

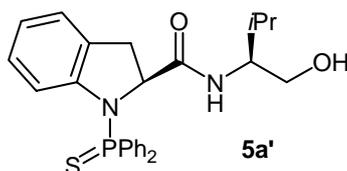
sodium (50 mL). Le produit est extrait de la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution d'acide chlorhydrique molaire (50 mL), et une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (50 mL). Le séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre suivi de l'évaporation des solvants sous pression réduite permet d'obtenir une huile blanchâtre. Le produit est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/1) et un solide blanc est obtenu ($m = 3,0$ g, rdt quantitatif).

RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,95 (sext., $J = 7,0$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 2,58 (s large, 1H, OH) ; 3,42 (m, 5H, CH_2 -CH, NH-CH, CH_2 -OH) ; 4,50 (m, 1H, CH) ; 6,64 (m, 1H, H arom.) ; 6,83 (m, 2H, H arom.) ; 7,14 (m, 1H, H arom.) ; 7,26-7,47 (m, 6H, H arom.) ; 7,80-7,97 (m, 4H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 58,9 (s)

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 19,0 (s, CH_3) ; 19,1 (s, CH_3) ; 28,9 (s, $CH(CH_3)_2$) ; 34,3 (d, $J = 4,4$ Hz, CH_2) ; 58,7 (s, CH-NH) ; 63,5 (s, CH_2 -OH) ; 65,4 (d, $J = 2,5$ Hz, CH) ; 114,7 (d, $J = 2,5$ Hz, C arom.) ; 122,5-132,5 (m, C arom.) ; 143,7 (d, $J = 2,9$ Hz, C arom.) ; 172,8 (d, $J = 1,0$ Hz, C=O).

(2S)-N-((S)-1-hydroxy-3-méthyl-butan-2-yl)-1-(diphénylphosphinothioyl)indoline-2-carboxamide :



Le mode opératoire est identique au précédent avec comme réactif le (S)-valinol et l'acide **4a** (rdt quantitatif).

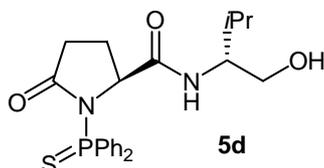
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,69 (sext., $J = 6,8$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 2,88 (s large, 1H, OH) ; 3,22 (d app., $J = 15,1$ Hz, 1H, CHH' -CH) ; 3,48 (dd, $J = 16,1$ et $9,8$ Hz, 1H, CHH' -CH) ; 3,62 (m, 1H, CH-NH) ; 3,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, CH_2 -OH) ; 4,17 (dd, $J = 8,8$ Hz et $2,4$ Hz, 1H, CH) ; 6,85 (m, 2H, H

arom.) ; 7,15 (m, 1H, H arom.) ; 7,32 (m, 1H, H arom.) ; 7,45-7,54 (m, 6H, H arom.) ; 7,80-7,97 (m, 4H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 55,9 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 18,0 (s, CH_3) ; 19,3 (s, CH_3) ; 28,8 (s, $CH(CH_3)_2$) ; 35,4 (d, $J = 4,9$ Hz, CH_2) ; 57,5 (s, $CH-NH$) ; 63,7 (s, CH_2-OH) ; 66,6 (d, $J = 2,0$ Hz, CH) ; 114,7 (d, $J = 2,4$ Hz, C arom.) ; 122,5-132,8 (m, C arom.) ; 143,5 (d, $J = 3,7$ Hz, C arom.) ; 172,4 (d, $J = 1,0$ Hz, $C=O$).

(2S)-N-((R)-1-hydroxy-3-méthyl-butan-2-yl)-5-oxo-1-(diphénylphosphinothioyl)pyrrolidine-2-carboxamide :



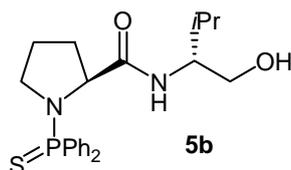
Le mode opératoire est identique au précédent avec comme réactif le (*R*)-valinol et l'acide **4d** (rdt quantitatif).

RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t_{app} , $J = 6,8$ Hz, 6H, CH_3) ; 1,74 (m, 2H, CH_2) ; 1,90 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 2,03-2,45 (m, 4H, CH_2) ; 3,34 (m large, 2H, CH_2-OH) ; 3,62 (m, 1H, $NH-CH$) ; 5,04 (dd, $J = 3,2$ et 7,1 Hz, 1H, CH) ; 7,43-7,49 (m, 10H, H arom.) ; 7,90-7,98 (m, 4H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 59,6 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 18,9 (s, CH_3) ; 19,5 (s, CH_3) ; 25,0 (s, CH_2) ; 28,9 (s, $CH(CH_3)_2$) ; 32,9 (s, CH_2) ; 57,4 ($CH-NH$) ; 61,2 (s, CH) ; 63,1 (s, CH_2-O) ; 128,0-132,1 (C arom.) ; 172,0 (s, $C=O$) ; 177,8 (s, $C=O$).

(2S)-N-((R)-1-hydroxy-3-méthyl-butan-2-yl)-1-(diphénylphosphinothioyl)pyrrolidine-2-carboxamide :

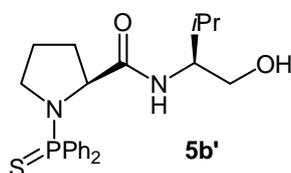


Le mode opératoire est identique au précédent avec comme réactif le (*R*)-valinol et l'acide **4b** (rdt quantitatif).

*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t app., J = 6,8 Hz, 6H, CH₃) ; 1,76 (m, 1H, CH(CH₃)₂) ; 2,26-2,45 (m, 4H, CH₂) ; 2,70 (m, 2H, CH₂) ; 3,06 (m, 1H, NH-CH) ; 3,35 (s app., 1H, CH₂-OH) ; 3,61 (m, 1H, CH₂-OH) ; 5,04 (m, 1H, CH) ; 7,41-7,48 (m, 6H, H arom.) ; 7,78-7,99 (m, 4H, H arom.).

*RMN*³¹*P* (121,5 MHz, CDCl₃) δ 65,9 (s).

(2*S*)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-méthyl-butan-2-yl)-1-(diphénylphosphinothioyl)pyrrolidine-2-carboxamide :



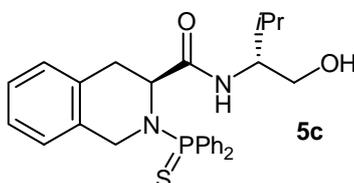
Le mode opératoire est identique au précédent avec comme réactif le (*S*)-valinol et l'acide **4b** (rdt quantitatif).

*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t app., J = 6,7 Hz, 6H, CH₃) ; 1,31 (m, 1H, CH(CH₃)₂) ; 1,86 (m, 2H, CH₂) ; 2,15 (m, 2H, CH₂) ; 3,16 (m, 3H, CH₂ et NH-CH) ; 3,60 (s app., 2H, CH₂-OH) ; 4,16 (sept. app., J = 5,4 Hz, 1H, CH) ; 7,37-7,40 (m, 6H, H arom.) ; 7,80-8,00 (m, 4H, H arom.).

*RMN*³¹*P* (121,5 MHz, CDCl₃) δ 66,7 (s).

*RMN*¹³*C* (50 MHz, CDCl₃) δ 19,0 (s, CH₃) ; 19,7 (s, CH₃) ; 29,1 (s, CH(CH₃)₂) ; 36,7 (s, CH₂) ; 47,3 (s, CH₂) ; 48,8 (CH₂-NP) ; 56,8 (s, CHNH) ; 63,8 (s, CH₂OH) ; 65,4 (CH) ; 101,5 (s, C arom.) ; 128,7-132,2 (m, C arom.) ; 175,0 (s, C=O).

(2S)-N-((R)-1-hydroxy-3-méthyl-butan-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-(diphénylphosphinothioyl)isoquinoléine-2-carboxamide :



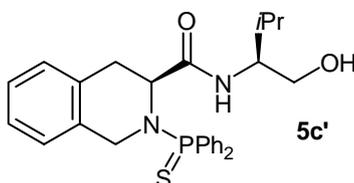
Le mode opératoire est identique au précédent avec comme réactif le (R)-valinol et l'acide **4c** (rdt quantitatif).

RMN^{1H} (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 1,93 (m, 1H, CH(CH₃)₂) ; 3,05 (dd, J = 6,4 et 16,4 Hz, 1H, CHH') ; 3,47 (d app., J = 15,7 Hz, 1H, CHH') ; 3,62 (m large, 2H, CH₂-OH) ; 3,70 (m, 1H, CH-NH) ; 4,13 (dd, J = 7,3 et 16,1 Hz, 2H, CHH'-N) ; 4,20 (dd, J = 5,1 et 11,7 Hz, 1H, CHH'-N) ; 4,32 (dd, J = 16,1 et 2,7 Hz, CH) ; 6,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H arom.) ; 7,11-7,25 (m, 3H, H arom.) ; 7,43-7,50 (m, 6H, H arom.) ; 7,90-8,12 (m, 4H, H arom.).

RMN^{31P} (121,5 MHz, CDCl₃) δ 69,6 (s).

RMN^{13C} (50 MHz, CDCl₃) δ 18,9 (s, CH₃) ; 19,4 (s, CH₃) ; 28,9 (s, CH(CH₃)₂) ; 29,9 (d, J = 4,4 Hz, CH₂-CH) ; 44,1 (d, J = 3,9 Hz, CH) ; 55,2 (s, CH₂-N) ; 57,8 (s, NH-CH) ; 63,6 (CH₂-OH) ; 125,8-132,9 (m, C arom.) ; 171,0 (d, J=2,0 Hz, O=C-NH).

(2S)-N-((S)-1-hydroxy-3-méthyl-butan-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-(diphénylphosphinothioyl)isoquinoléine-2-carboxamide :



Le mode opératoire est identique au précédent avec comme réactif le (S)-valinol et l'acide **4c** (rdt quantitatif).

RMN^{1H} (300 MHz, CDCl₃) δ 0,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 1,69 (s large, 1H, NH) ; 1,82 (sext., J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂) ; 2,62 (s large, 1H, OH) ; 3,06 (dd,

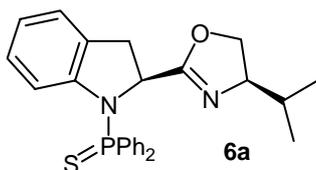
$J = 6,2$ et $16,0$ Hz, 1H, CHH') ; $3,47$ (d app., $J = 16,0$ Hz, 1H, CHH') ; $3,63$ (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; $3,70$ (d_{app.}, $J = 4,9$ Hz, 1H, CH-NH) ; $4,13$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NP}$) ; $4,36$ (dd, $J = 2,5$ et $16,0$ Hz, 1H, CH-NP) ; $6,90$ (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H arom.) ; $7,15$ (m, 4H, H arom.) ; $7,46$ (m, 6H, H arom.) ; $7,77$ (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, H arom.) ; $8,00$ (m, 4H, H arom.).

$\text{RMN } ^{31}\text{P}$ (121,5 MHz, CDCl_3) δ 68,2 (s).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 18,3 (s, CH_3) ; 19,2 (s, CH_3) ; 28,7 (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 36,3 (d, $J = 4,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$) ; 46,7 (d, $J = 3,8$ Hz, CH) ; 55,7 (s, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 57,3 (s, NH-CH) ; 63,4 (s, $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; 125,7-132,6 (m, C arom.) ; 171,4 (d, $J=2,0$ Hz, O=C-NH).

2.2.4 Cyclisation des thiophosphines :

(S)-2-((R)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1-(diphénylphosphinothiyl)indoline :



Dans un ballon monocol de 100 mL, muni d'un barreau aimanté, on place successivement le carboxamide **5a** (5,0 g, 11 mmole) ainsi que du chlorure de tosylo (4,3 g, 22 mmole, 2 éq.) et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (150 mg), puis du dichlorométhane (15 mL). A la solution obtenue, on ajoute la triéthylamine (4,7 mL, 33 mmole, 3 éq.). L'avancement de la réaction est suivi par CCM.

Après agitation pendant 24 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (20 mL). Ensuite une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (20 mL) est ajoutée. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaunâtre.

Le produit est ensuite purifié sur colonne par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 10/2) et un solide blanc est isolé (4,0 g, rdt = 82 %).

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,55 (sext., $J = 6,8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,08 (d app., $J = 16,2$ Hz, 1H, CHH') ; 3,57 (dd, 1H,

$J = 16,0$ et $10,4$ Hz, CHH') ; $3,67$ (dd, $J = 17,0$ et $8,8$ Hz, 1H , N-CH) ; $3,77$ (t app., 1H , $J = 8,5$ Hz, $\text{CHH}'\text{-O}$) ; $4,06$ (dd, $J = 9,8$ Hz et $8,4$ Hz, 1H , $\text{CHH}'\text{-O}$) ; $4,89$ (m, 1H , CH) ; $6,38$ (d, $J = 7,5$ Hz, 1H , H arom.) ; $6,85$ (m, 1H , H arom.) ; $7,15$ (m, 1H , H arom.) ; $7,32$ (m, 1H , H arom.) ; $7,45\text{-}7,54$ (m, 6H , H arom.) ; $7,80\text{-}7,97$ (m, 4H , H arom.).

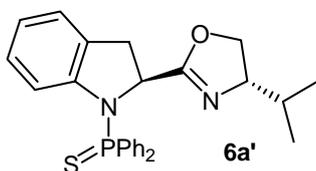
RMN^{31}P ($121,5$ MHz, CDCl_3) δ $60,4$ (s).

RMN^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ $18,5$ (s, CH_3) ; $19,2$ (s, CH_3) ; $32,7$ (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; $35,0$ (d, $J = 4,9$ Hz, CH_2) ; $58,3$ (d, $J = 3,9$ Hz, CH-NP) ; $70,9$ (s, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; $72,3$ (d, $J = 2,0$ Hz, CHN) ; $114,8$ (d, $J = 2,5$ Hz, C arom.) ; $121,7\text{-}132,8$ (m, C arom.) ; $144,9$ (d, $J = 3,7$ Hz, C arom.) ; $166,6$ (d, $J = 2,5$ Hz, C=N).

Anal. Elem. : %C $69,69$; %O $6,20$; %N $6,48$ Théorique %C $69,95$; %O $6,01$; %N $6,27$.

$[\alpha]_{\text{D}} = -10,4$ ($c = 0,012$, CHCl_3).

(S)-2-((*S*)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1-(diphénylphosphinothioyl)indoline :



Même mode opératoire que précédemment à partir de **5a'** (rdt = 75%).

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ $0,78$ (d, $J = 6,8$ Hz, 1H , CH_3) ; $0,91$ (d, $J = 6,8$ Hz, 1H , CH_3) ; $1,64$ (m, $J = 6,8$ Hz, 1H , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; $3,08$ (d, $J = 15,7$ Hz, 1H , $\text{CHH}'\text{-CH}$) ; $3,60$ (m, 2H , $\text{CHH}'\text{-CH}$ et $\text{CH-CH}_2\text{O}$) ; $3,81$ (t app., $J = 8,1$ Hz, 1H , $\text{CHH}'\text{-O}$) ; $4,11$ (t app., 1H , $J = 9,5$ Hz, $\text{CHH}'\text{-O}$) ; $4,92$ (m, 1H , CH) ; $6,85$ (m, 3H , H arom.) ; $7,41\text{-}7,54$ (m, 9H , H arom.) ; $7,97$ (m, 2H) ; $8,23$ (m, 2H , H arom.).

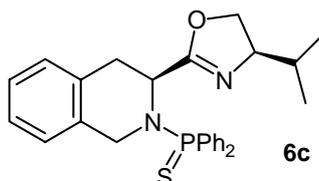
RMN^{31}P ($121,5$ MHz, CDCl_3) δ $60,1$ (s).

RMN^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ $18,0$ (s, CH_3) ; $18,9$ (s, CH_3) ; $32,4$ (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; $35,2$ (d, $J = 3,0$ Hz, CH_2) ; $58,3$ (d, $J = 3,7$ Hz, CH-NP) ; $70,3$ (s, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; $72,0$ (s, CHN) ; $115,0$ (s, C arom.) ; $121,9\text{-}132,8$ (m, C arom.) ; $166,6$ (d, $J = 2,5$ Hz, C=N).

Anal. Elem. : %C 68,36 ; %O 6,09 ; %N 5,95 Théorique %C 69,95 ; %O 6,01 ; %N 6,27.

$[\alpha]_D = -57,4$ (c = 0,012, CHCl₃).

(S)-1,2,3,4-tetrahydro-3-((R)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-2-(diphenylphosphinothioyl)isoquinoline :



Même mode opératoire que précédemment à partir de **5c** (rdt = 81 %).

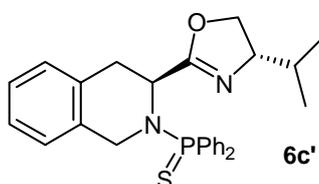
*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (d, J = 15,6 Hz, 3H, CH₃) ; 0,68 (d, J = 15,6 Hz, 3H, CH₃) ; 1,54 (m, 1H, CH(CH₃)₂) ; 3,18 (m, 1H, CHH'-CH) ; 3,34 (dd, J = 6,3 et 16,1 Hz, 1H, CHH'-CH) ; 3,82 (m, 2H, CHH'-O et CH-N) ; 4,07 (m, 1H, CHH'-O) ; 4,16 (m, 1H, CHH'-NP) ; 4,48 (dd, J = 16,4 et 8,3 Hz, 1H, CHH'-NP) ; 4,91 (dd, J = 11,0 et 6,1 Hz, 1H, CHNP) ; 6,85 (d, J = 6,2 Hz, 1H, H arom.) ; 7,10 (m, 3H, H arom.) ; 7,42 (m, 6H, H arom.) ; 7,98 (m, 2H, H arom.) ; 8,11 (m, 2H, H arom.).

*RMN*³¹*P* (121,5 MHz, CDCl₃) δ 68,7 (s).

*RMN*¹³*C* (75,5 MHz, CDCl₃) δ 18,0 (s, CH₃) ; 18,6 (s, CH₃) ; 32,1 (d, J = 2,4 Hz, CH₂-CH) ; 32,6 (s, CH(CH₃)₂) ; 45,2 (d, J = 3,0 Hz, CH₂-N) ; 49,0 (d, J = 4,7 Hz, CH-NP) ; 70,4 (s, CH₂-O) ; 72,4 (s, N-CH) ; 126,1-134,4 (m, C arom.) ; 165,6 (d, J=7,1 Hz, C=N).

Anal. Elem. : %C 69,17 ; %O 6,49 ; %N 5,95 Théorique %C 70,43 ; %O 6,30 ; %N 6,08.

(S)-1,2,3,4-tetrahydro-3-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-2-(diphenylphosphinothioyl)isoquinoline :



Même mode opératoire que précédemment à partir de **5c'** (rdt = 79 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,65 (d, J = 6,7 Hz, 3H, **CH₃**) ; 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H, **CH₃**) ; 1,54 (sext., J = 6,7 Hz, 1H, **CH(CH₃)₂**) ; 3,14 (d app., J = 17,8 Hz, 1H, **CHH'**-CH) ; 3,23 (m, 1H, **CHH'**-CH) ; 3,79 (m, 2H, **CH₂-O**) ; 4,07 (m, 2H, **CH₂**) ; 4,38 (dd, J = 8,5 et 16,4 Hz, 1H, **CH-NP**) ; 4,90 (m, 1H, **CH**) ; 6,83 (t, app., J = 6,8 Hz, 1H, H arom.) ; 7,03-7,25 (m, 3H, H arom.) ; 7,38-7,47 (m, 6H, H arom.) ; 7,91-7,15 (m, 4H, H arom.).

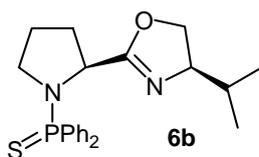
RMN ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃) δ 68,6 (s).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ 17,7 (s, **CH₃**) ; 18,1 (s, **CH₃**) ; 31,2 (s, **CH(CH₃)₂**) ; 32,1 (s, **CH₂-CH**) ; 44,7 (d, J = 3,0 Hz, **CH₂-N**) ; 48,4 (s, **CH**) ; 69,9 (s, **CH₂-O**) ; 71,9 (s, **N-CH**) ; 125,5-132,5 (m, C arom.) ; 165,2 (s, **C=N**).

Autre isomère visible : RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ 17,8 (s, **CH₃**) ; 18,3 (s, **CH₃**) ; 31,6 (s, **CH(CH₃)₂**) ; 32,2 (s, **CH₂-CH**) ; 44,8 (d, J = 3,0 Hz, **CH**) ; 48,5 (s, **CH₂-N**) ; 70,0 (s, **CH₂-O**) ; 72,0 (s, **N-CH**) ; 125,5-132,5 (m, C arom.) ; 165,4 (s, **C=N**).

Anal. Elem. : %C 68,74 ; %O 6,39 ; %N 5,71 Théorique %C 70,43 ; %O 6,30 ; %N 6,08.

(R)-4,5-dihydro-4-isopropyl-2-((S)-1-(diphénylphosphinothioyl)pyrrolidin-2-yl)oxazole :



Même mode opératoire que précédemment à partir de **5b** (rdt = 75 %).

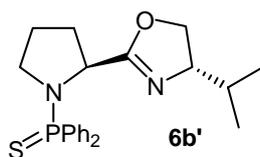
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H, **CH₃**) ; 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H, **CH₃**) ; 1,56 (sept., J = 6,7 Hz, **CH(CH₃)₂**) ; 1,93 (m, 3H, **CH₂** et **CHH'**) ; 2,13 (m, 1H, **CH'H**) ; 3,15 (m, 2H, **CH₂-N**) ; 3,72 (m, 2H, **CHN** et **CHH'O**) ; 4,05 (m, 1H, **CHH'-O**) ; 4,23 (m, 1H, **CH**) ; 7,27-7,39 (m, 6H, H arom.) ; 7,93-8,02 (m, 4H, H arom.).

RMN ³¹P (121,5 MHz, CDCl₃) δ 67,6 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 18,3 (s, CH_3) ; 19,1 (s, CH_3) ; 25,5 (d, $J = 5,5$ Hz, CH_2) ; 32,5 (s, CH_2) ; 32,6 (d, $J = 2,8$ Hz, $CH(CH_3)_2$) ; 48,3 (d, $J = 1,8$ Hz, CH_2-NP) ; 55,9 (d, $J = 3,7$ Hz, $CH-NP$) ; 70,3 (s, CH_2O) ; 72,2 (s, CHN) ; 127,9-128,5 (m, C arom.) ; 131,5-132,6 (m, C arom.) ; 167,9 (d, $J = 5,9$ Hz, $C=N$).

Anal. Elem. : %C 68,97 ; %O 7,12 ; %N 7,29 Théorique %C 69,1 ; %O 7,01 ; %N 7,30.

(S)-4,5-dihydro-4-isopropyl-2-((S)-1-(diphénylphosphinothioyl)pyrrolidin-2-yl)oxazole :



Même mode opératoire que précédemment à partir de **5b'** (rdt = 60 %).

RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,60 (sept., $J = 6,7$ Hz, $CH(CH_3)_2$) ; 1,89 (m, 3H, CH_2 et CHH') ; 2,11 (m, 1H, $CH'H$) ; 3,11 (m, 1H, $CHH'-N$) ; 3,25 (m, 1H, $CHH'-N$) ; 3,62 (td, $J = 6,6$ et $9,7$ Hz, 1H, CHN) ; 3,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, $CHH'-O$) ; 4,08 (dd, $J = 9,5$ et $8,6$ Hz, 1H, $CHH'-O$) ; 4,23 (ddd, $J = 2,9$ et $8,1$ et $13,7$ Hz, CH) ; 7,27-7,40 (m, 6H, H arom.) ; 7,98-8,17 (m, 4H, H arom.).

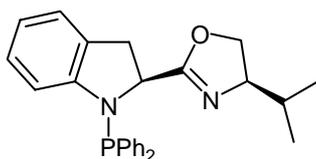
$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 67,0 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 18,7 (s, CH_3) ; 19,4 (s, CH_3) ; 25,9 (d, $J = 4,7$ Hz, CH_2) ; 32,6 (s, CH_2) ; 32,8 (d, $J = 5,1$ Hz, $CH(CH_3)_2$) ; 48,7 (d, $J = 2,0$ Hz, CH_2-NP) ; 56,5 (d, $J = 3,7$ Hz, $CH-NP$) ; 70,5 (s, CH_2O) ; 72,3 (s, $CH-N$) ; 128,3-129,2 (m, C arom.) ; 131,9-134,6 (m, C arom.) ; 167,8 (d, $J = 5,9$ Hz, $C=N$).

Anal. Elem. : %C 67,87 ; %O 7,20 ; %N 6,91 Théorique %C 69,1 ; %O 7,01 ; %N 7,30.

2.2.5 Obtention des ligands par réduction :

(S)-2-((R)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-1-(diphénylphosphino)indoline :

**(S,R)IndoPN**

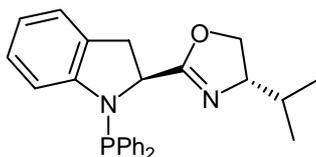
Le précurseur du ligand **6a** (265 mg, 0,62 mmole) est pesé et introduit dans un Schlenk sous azote. Il est mis en solution dans le THF dégazé. Dans un autre Schlenk, on prépare le nickel de Raney (16 g en solution dans l'eau) par lavages, successivement, trois fois avec du méthanol, trois fois avec de l'éther éthylique distillé et trois fois avec le THF distillé et dégazé. Après le dernier lavage, la solution de précurseur est introduite sur le nickel de Raney et la suspension est agitée pendant 12 h. La solution est ensuite filtrée, sous azote, sur célite séchée et dégazée. Après évaporation du solvant, on isole le ligand sous forme d'une gomme blanchâtre (220 mg, rdt = 90 %).

RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,20 (sext., $J = 6,7$ Hz, $CH(CH_3)_2$) ; 3,15 (ddd, $J = 2,0$ et 18,0 et 12,0 Hz, 1H, CH_2-CH) ; 3,25 (d, $J = 4,95$ Hz, 1H, CH_2-CH) ; 3,45 (dd, $J = 9,7$ et 5,7 Hz, 1H, CH_2-OH) ; 3,63 (dd, $J = 6,7$ et 8,7 Hz, 1H, CH_2-OH) ; 3,72 (dd, $J = 6,7$ et 8,7 Hz, 1H, $CH-N$) ; 4,88 (q., $J = 4,0$ Hz, 1H, CH) ; 6,2 (d, $J = 3,15$ Hz, 1H, H arom.) ; 6,79-7,0 (H, 9 H, H arom.) ; 7,51 (m, 2H, H arom.) ; 7,75 (m, 2H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 43,1 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 18,5 (s, CH_3) ; 18,9 (s, CH_3) ; 32,7 (s, $CH(CH_3)_2$) ; 34,5 (d, $J = 3,7$ Hz, $CH-CH_2$) ; 60,6 (d, $J = 17,6$ Hz, CH) ; 70,3 (s, CH_2-O) ; 72,4 (s, $CH-N$) ; 111,9 (d, $J = 9,25$ Hz, C arom.) ; 119,7 (s, C arom.) ; 124,6 (s, C arom.) ; 127,2 (s, C arom.) ; 128,2-132,7 (m, C arom.) ; 1667 (s, $C=N$).

(S)-2-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylisoxazol-2-yl)-1-(diphénylphosphino)indoline :

**(S,S)IndoPN**

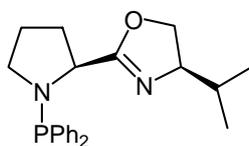
Même mode opératoire que précédemment à partir de **6b'** (rdt = 70 %).

RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,66 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,79 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,38 (oct., $J = 6,6$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 3,11 (d app., $J = 7,3$ Hz, 2H, CHN) ; 3,35 (m, 1H,) ; 3,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H,) ; 3,60 (dd, $J = 8,3$ et $9,8$ Hz, 1H,) ; 4,83 (m, 1H, CH) ; 6,61 (dd, $J = 1,3$ et $7,3$ Hz, 1H, H arom.) ; 6,83-6,91 (m, 3H, H arom.) ; 6,97-7,10 (m, 6H, H arom.) ; 7,52 (m, 2H, H arom.) ; 7,73 (m, 2H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 42,7 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 18,5 (s, CH_3) ; 19,3 (s, CH_3) ; 32,9 (s, $CH(CH_3)_2$) ; 34,0 (d, $J = 2,4$ Hz, CH_2-CH) ; 60,4 (d, $J = 13,2$ Hz, CH) ; 70,2 (s, CH_2O) ; 72,2 (s, CHN) ; 111,9 (d, $J = 10,8$ Hz, C arom.) ; 119,8 (s, C arom.) ; 124,6-125,6 (m, C arom.) ; 127,4-129,7 (m, C arom.) ; 132,2-133,0 (m, C arom.) ; 136,4 (m, C arom.) ; 166,8 (s, $C=N$).

(R)-4,5-dihydro-4-isopropyl-2-((S)-1-(diphenylphosphino)pyrrolidin-2-yl)oxazole :



(S,R)ProPN

Même mode opératoire que précédemment à partir de **6b** (rdt = 72 %).

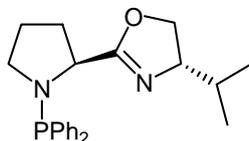
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,36 (m, 1H, CHH') ; 1,52 (sext. , $J = 6,4$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 1,68-1,86 (m, 2H, CH_2) ; 1,97 (m, 1H, CHH') ; 2,74 (m, 1H, $CHH'-NP$) ; 3,14 (m, 1H, $CHH'-NP$) ; 3,57-3,69 (m, 2H, $CHH'-O$ et CHN) ; 3,81 (dd, $J = 6,8$ et $8,6$ Hz, 1H, $CHH'-O$) ; 4,48 (dd, $J = 5,8$ et $8,6$ Hz, 1H, CH) ; 7,09-7,25 (m, 6H, H arom.) ; 7,50 (m, 2H, H arom.) ; 7,78 (m, 2H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, $CDCl_3$) δ 48,0 (s).

$RMN^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$) δ 18,8 (s, CH_3) ; 18,9 (s, CH_3) ; 26,0 (s, CH_2) ; 31,7 (d, $J = 6,1$ Hz, CH_2-CH) ; 33,2 (s, $CH(CH_3)_2$) ; 47,3 (d, $J = 7,3$ Hz, CH_2-NP) ; 61,2 (d, $J = 33,6$ Hz, $CH-$

NP) ; 70,4 (s, CH₂-O) ; 72,7 (s, CH-N) ; 127,8-128,8 (m, C arom.) ; 132,4-133,4 (m, C arom.) ; 139,8 (s, C arom.) ; 168,8 (s, C=N).

(S)-4,5-dihydro-4-isopropyl-2-((S)-1-(diphenylphosphino)pyrrolidin-2-yl)oxazole :



(S,S)ProPN

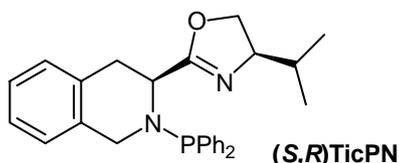
Même mode opératoire que précédemment à partir de **6b'** (rdt = 69 %).

*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 1,39 (m, 1H, CHH') ; 1,48 (m, 1H, CH(CH₃)₂) ; 1,76 (m, 2H, CH₂) ; 1,98 (m, 1H, CHH') ; 2,76 (ddd, J = 2,2 et 7,1 et 9,5 Hz, 1H, CHH'-NP) ; 3,16 (m, 1H, CHH'-NP) ; 3,60 (q, J = 7,1 Hz, 1H, CHH'-O) ; 3,68 (dd, J = 7,1 et 6,4 Hz, 1H, CHH'-O) ; 3,80 (dd, J = 7,1 et 9,1 Hz, 1H, CHN) ; 4,48 (m, 1H, CH) ; 7,09-7,22 (m, 6H, H arom.) ; 7,48 (m, 2H, H arom.) ; 7,71 (m, 2H, H arom.).

*RMN*³¹*P* (121,5 MHz, CDCl₃) δ 48,5 (s).

*RMN*¹³*C* (50 MHz, CDCl₃) δ 22,3 (s, CH₃) ; 23,0 (s, CH₃) ; 26,3 (s, CH₂) ; 32,1 (d, J = 6,1 Hz, CH₂-CH) ; 33,5 (s, CH(CH₃)₂) ; 47,4 (d, J = 7,4 Hz, CH₂-NP) ; 61,0 (d, J = 33,0 Hz, CH-NP) ; 70,6 (s, CH₂-O) ; 72,9 (s, CH-N) ; 127,9-129,1 (m, C arom.) ; 132,7-133,8 (m, C arom.) ; 169,2 (s, C=N).

(S)-1,2,3,4-tetrahydro-3-((R)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-2-(diphenylphosphino)isoquinoline :



(S,R)TicPN

Même mode opératoire que précédemment à partir de **6c** (rdt = 73 %).

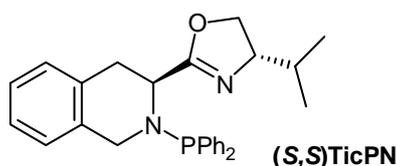
*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 0,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 0,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 1,26 (sext. app., J = 6,7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂) ; 3,07 (dd, J = 15,4 et 5,6 Hz, 1H, CHH'-CH) ;

3,21 (d app., $J = 16,1$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{-CH}$) ; 3,44 (m, 2H, CH_2O) ; 3,66 (m, 1H, CH-N) ; 4,05 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{-NP}$) ; 4,43 (d app., $J = 16,1$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{-NP}$) ; 4,58 (m, 1H, CH) ; 6,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, H arom.) ; 6,89 (m, 3H, H arom.) ; 6,97-7,13 (m, 6H, H arom.) ; 7,47 (m, 2H, H arom.) ; 7,75 (m, 2H, H arom.).

RMN^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) δ 64,9 (s).

RMN^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 19,2 (s, CH_3) ; 19,3 (s, CH_3) ; 33,6 (d, $J = 9,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$) ; 33,7 (d, $J = 6,0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 47, 5 (d, $J = 4,5$ Hz, CH_2) ; 57,9 (d, $J = 1,5$ Hz, CH-NP) ; 70,8 (s, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 73,3 (s, CH-N) ; 125,5-130,2 (m, C arom.) ; 167,3 (s, C=N).

(S)-1,2,3,4-tetrahydro-3-((S)-4,5-dihydro-4-isopropylloxazol-2-yl)-2-(diphenylphosphino)isoquinoline :



Même mode opératoire que précédemment à partir de **6c'** (rdt = 69 %).

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,32 (sext. app., $J = 6,7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,91 (dd, $J = 14,2$ et $7,1$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{-CH}$) ; 3,12 (d app., $J = 16,9$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{-CH}$) ; 3,44 (m, 2H, CH_2O) ; 3,60 (m, 1H, CH-N) ; 4,26 (dd, $J = 12,0$ et $16,9$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{-NP}$) ; 4,63 (dd, $J = 8,5$ et $15,4$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{-NP}$) ; 5,09 (m, 1H, CH) ; 6,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, H arom.) ; 6,78-7,62 (m, 9H, H arom.) ; 8,01 (m, 2H, H arom.) ; 8,15 (m, 2H, H arom.).

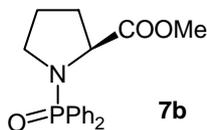
RMN^{31}P (121,5 MHz, CDCl_3) δ 68,2 (s).

RMN^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 19,1 (s, CH_3) ; 19,2 (s, CH_3) ; 33,6 (d, $J = 9,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$) ; 33,7 (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 47, 5 (d, $J = 4,5$ Hz, CH_2) ; 57,9 (d, $J = 1,5$ Hz, CH-NP) ; 70,8 (s, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 73,3 (s, CH-N) ; 125,5-126,2 (m, C arom.) ; 127,0-130,2 (m, C arom.) ; 167,4 (s, C=N).

2.3 Obtention des ligands par la voie oxydes de phosphines :

2.3.1 Obtention de l'ester d'oxyde de phosphine :

(S)-méthyl 1-(diphénylphosphinoxoyl)pyrrolidine-2-carboxylate :



Dans un tube de Schlenk de 50 mL sous azote, muni d'un barreau aimanté, on place l'ester (S)-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylate commercial (1 g, 6,0 mmole) que l'on dissout dans un mélange de tétrahydrofurane (2 mL) et de triéthylamine (2 mL, 14,1 mmole, 2,3 équ.). La solution incolore obtenue est dégazée par 3 cycles de congélation sous vide. Le chlorure d'oxyde de diphénylphosphine (1,7 mL, 8,9 mmole, 1,5 équ.) est ajouté lentement à la seringue dans le milieu réactionnel refroidi par un bain de glace. Dès la fin de l'addition, le bain est retiré et on poursuit l'agitation pendant 12 heures en chauffant à 40 °C.

Puis on introduit du chlorure d'ammonium (20 mL d'une solution saturée). Le produit est extrait de la phase aqueuse par du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution d'acide chlorhydrique molaire (20 mL), et une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (20 mL). Le séchage de la phase organique sur le sulfate de magnésium anhydre, suivie de l'évaporation du solvant sous pression réduite permet d'obtenir une huile blanchâtre.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle pur) et un solide blanc est obtenu (1,9 g, rdt = 96 %).

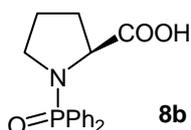
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,88 (m, 3H, CH_2-CH_2-CH , CHH' -CH) ; 2,12 (m, 1H, CHH' -CH) ; 3,18 (m, 1H, N- CHH') ; 3,30 (m, 1H, N- CHH') ; 3,44 (s, 3H, OCH_3) ; 4,05 (td, J = 10 Hz et J = 3,0 Hz, 1H, CH) ; 7,25-7,45 (m, 6H, H arom.) ; 7,7-7,8 (m, 2H, H arom.) ; 7,95-8,05 (m, 2H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 26,6 (s).

$RMN^{13}C$ (50,3 MHz, $CDCl_3$) δ 25,5 (d, $J = 5,1$ Hz, N-CH₂-CH₂) ; 31,9 (d, $J = 4,0$ Hz, CH₂-CH) ; 47,3 (d, $J = 2,5$ Hz, N-CH₂) ; 51,6 (s, COOCH₃) ; 59,5 (d, $J = 4,4$ Hz, CH) ; 128,0-128,3 (m, C. arom.) ; 131,8-132,7 (m, C. arom.) ; 174,6 (s, C=O ester).

2.3.2 Obtention de l'acide carboxylique :

(S) acide 1-(diphénylphosphinoxyl)pyrrolidine-2-carboxylique :



Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on place l'ester **7b** (0,61 g, 1,85 mmole) dissous dans du méthanol (10 mL). Une solution aqueuse molaire de LiOH (19 mL) est ensuite ajoutée. On porte le milieu réactionnel à reflux sous agitation pendant 2 heures.

Après refroidissement du milieu réactionnel, la phase aqueuse est lavée avec 20 mL de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée par ajout d'acide chlorhydrique molaire jusqu'à pH 3. Le produit est ensuite extrait de la phase aqueuse par lavages successifs au dichlorométhane (4 x 25 mL). Le séchage de cette phase organique sur le sulfate de magnésium anhydre suivie de la concentration sous pression réduite permet d'obtenir un solide blanc (287 mg, rdt= 49%).

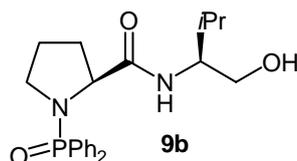
RMN^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,89 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH) ; 2,13 (m, 2H, CH₂-CH) ; 3,24 (m, 2H, N-CH₂) ; 4,10 (m, 1H, CH) ; 7,25-7,50 (m, 6H, H Arom.) ; 7,79-7,86 (m, 2H, H arom.) ; 7,98-8,05 (m, 2H, H arom.) ; 11,5 (s large, 1 H, COOH).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 29,6 (s).

$RMN^{13}C$ (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ 25,3 (d, $J = 5,9$ Hz, N-CH₂-CH₂) ; 31,2 (d, $J = 5,0$ Hz, CH₂-CH) ; 48,0 (d, $J = 2,9$ Hz, N-CH₂) ; 60,3 (d, $J = 3,4$ Hz, CH) ; 128,8-129,1 (m, C. arom.) ; 131,7-132,2 (m, C. arom.) ; 175 (s, C=O).

2.3.3 Couplage avec le valinol optiquement pur :

(2S)-N-((S)-1-hydroxy-3-méthylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide :



Dans un ballon monocol de 100 mL muni d'un barreau aimanté et contenant le (*S*)-valinol (0,19 g, 1,85 mmole), la triéthylamine (1,1 mL, mmole, 4 éq.), l'acide **8b** (0,59 g, 1,85 mmole, 1 éq.) et l'acétonitrile (30 mL), on ajoute du BOP (0,82 g, 1,85 mmole, 1 éq.). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 12 heures et l'avancement de la réaction est suivi par CCM.

Après agitation, on ajoute une solution saturée de chlorure de sodium (10 mL). Le produit est extrait de la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution d'acide chlorhydrique molaire (20 mL), et une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (20 mL). Le séchage de la phase organique sur le sulfate de magnésium anhydre et l'évaporation des solvants sous pression réduite permet d'obtenir une huile blanchâtre.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 10/3) et un solide blanc est obtenu (0,74 g, rdt quantitatif).

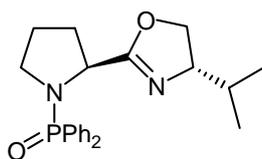
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (d, J = 12,7 Hz, 3H, CH₃) ; 0,90 (d, J = 12,7 Hz, 3H, CH₃) ; 1,82 (m, 3H, CH(CH₃)₂, CH₂-CH₂-CH) ; 2,16 (m, 2H, CH₂-CH) ; 3,10 (m, 3H, NH-CH, CH₂-OH) ; 3,61 (m, 2H, CH₂-NP) ; 4,10 (quint., J = 3,5 Hz, 1H, CH) ; 4,6 (s large, 1H, OH) ; 7,25-7,6 (m, 6H, H arom.) ; 7,6-7,9 (m, 4H, H arom.).

RMN ³¹P (121,5 MHz, CD₂Cl₂) δ 26,2.

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ 19,4 (s, CH₃) ; 19,6 (s, CH₃) ; 25,0 (d, J = 7,4 Hz, N-CH₂-CH₂) ; 29,0 (s, CH(CH₃)₂) ; 31,9 (d, J = 7,4 Hz, CH₂-CH) ; 48,7 (d, J = 3,9 Hz, N-CH₂) ; 57,4 (s, CH-NH) ; 63,2 (d, J = 9,34 Hz, CH) ; 63,4 (s, CH₂-OH) ; 128,8-129,3 (C. arom.) ; 131,9-132,2 (C. arom.) ; 173,8 (s, C=O).

2.3.4 Cyclisation de l'oxazoline :

(*S*)-4,5-dihydro-4-isopropyl-2-((*S*)-1-(diphenylphosphino)pyrrolidin-2-yl)oxazole :

**10b**

Dans un ballon monocol de 100 mL, muni d'un barreau aimanté, on place successivement le carboxamide **9b** (1,2 g, 2,8 mmole) ainsi que du chlorure de tosylate (0,88 g, 4,6 mmole, 2 éq.) et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (150 mg, 10%), puis du dichlorométhane (15 mL). A la solution obtenue, on ajoute la triéthylamine (1,1 mL, 7,9 mmole, 3 éq.). L'avancement de la réaction est suivi par CCM.

Après agitation pendant 24 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'éther (20 mL). Ensuite une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (20 mL) est ajoutée. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une huile jaunâtre.

Le produit est ensuite purifié sur colonne par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 10/2) et un solide blanc est isolé (866 mg, rdt = 81%).

*RMN*¹*H* (300 MHz, CDCl₃) δ 0,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 1,60 (sext., J = 6,9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂) ; 1,90 (m, 3H, CHH'-CH et CH₂-CH₂) ; 2,15 (m, 1H, CHH'-CH) ; 3,20 (m, 1H, N-CHH') ; 3,30 (m, 1H, N-CHH') ; 3,66 (quadr., J = 24 Hz, 1H, N-CH) ; 3,8 (t_{app.}, J = 9 Hz, 1H, CHH'-O) ; 4,07 (t_{app.}, J = Hz, 1H, CHH'-O) ; 4,2 (td, J = Hz, 1H, CH-NP) ; 7,25-7,6 (m, 6H, H arom.) ; 7,6-7,9 (m, 4H, H arom.).

*RMN*³¹*P* (121,5 MHz, CD₂Cl₂) δ 26,9 (s).

*RMN*¹³*C* (75,5 MHz, CDCl₃) δ 18,0 (s, CH₃) ; 18,9 (s, CH₃) ; 25,5 (d, J = 4,6 Hz, CH₂-CH₂) ; 32,5-32,6 (d, J = 3,7 Hz, CH(CH₃)₂ et CH₂-CH) ; 47,3 (d, J = 2,8 Hz, N-CH₂) ; 55,7 (d, J = 3,7 Hz, CH-NP) ; 70,1 (s, CH₂-O) ; 72,0 (s, N-CH) ; 127,0-128,3 (d, J = 16 Hz, C. arom.) ; 130,3-133,5 (d, J = 30 Hz, C. arom.) ; 167,8 (d, J = 4,4 Hz, C oxazoline).

3 Synthèse des complexes de palladium et d'iridium :

3.1 Synthèse des complexes de palladium :

3.1.1 Synthèse des dimères de palladium chlorure :

Dimère chlorure de (η^3 -1,3-diméthylallyl)palladium :

Une suspension de chlorure de palladium (II) (1,24 g, 7,0 mmole) et de chlorure de lithium (1,19 g, 28,1 mmole) dans l'eau (6mL) est agitée jusqu'à dissolution (en chauffant légèrement). De l'éthanol (12 mL) et une solution de pent-3-èn-2-ol (1,31 g, 15,2 mmole) dans le THF sont ajoutés, ainsi que 2,5 mL d'acide chlorhydrique concentré. La solution est agitée sous atmosphère de monoxyde de carbone (1 bar) pendant une nuit. La réaction est totale lorsque le palladium métallique noir apparaît. Le produit jaune précipite et le brut réactionnel est dilué dans le chloroforme et transféré dans 200 mL d'eau. La solution aqueuse est extraite au chloroforme (3x100 mL). Les phases organiques rassemblées sont concentrées. On ajoute du toluène et on évapore à nouveau la solution pour obtenir un solide jaune (1,48 g, rdt= 98 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 6H, CH_3) ; 3,69 (dq, J = 6,3 et 10,9 Hz, 2H, CH allyl) ; 5,17 (t, J = 10,9 Hz, 1H, CH allyl).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ 17,7 (CH_3) ; 76,5 (CH allyl) ; 112,9 (CH central allyl).

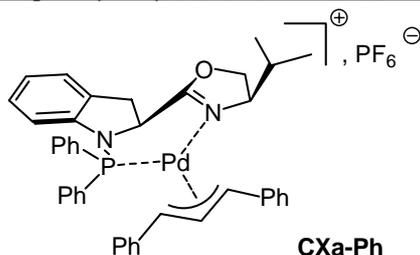
Dimère chlorure de (η^3 -1,3-diphénylallyl)palladium :

Le même protocole que précédemment est appliqué à partir du 1,3-diphénylprop-3-èn-2-ol (rdt = 90%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,93 (d, J = 6,7 Hz, 1H, CH allyl) ; 6,30 (dd, J = 15,9 et 7,0 Hz, 1H, CH allyl) ; 6,58 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH allyl) ; 7,22-7,42 (10H, H arom.).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ 82,7 (CH allyl) ; 115,1 (CH central allyl) ; 126,5-131,3 (C arom.) ; 136,8 (C arom.) ; 142,0 (C arom.).

3.1.2 Synthèse des complexes palladium/aminophosphine-oxazolines :

Complexe CXa-Ph [Pd(η^3 -1,3-diphénylallyl)((S,R)IndoPN)]PF₆ :

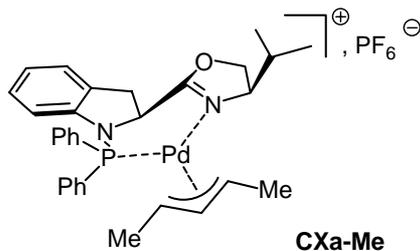
Le complexe dimère [Pd(η^3 -1,3-diphénylallyl)Cl]₂ (47 mg, 0,13 mmole) est mis sous atmosphère inerte, ainsi que le ligand (S,R)IndoPN (110 mg, 0,26 mmole), pesé sous atmosphère inerte. On ajoute le THF (10 mL) préalablement distillé et dégazé. La solution est agitée pendant 3 h à 40°C. La solution jaune est alors refroidie à température ambiante avant l'ajout de AgPF₆ (65 mg, 0,26 mmole, 1 équiv.) à l'abri de la lumière. Après agitation pendant 15 minutes, la solution est filtrée sur célite séchée. Le solide jaune est obtenu après évaporation du solvant (149,8 mg, rdt = 82 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) isomère majoritaire δ 0,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 0,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 1,17 (sext. app., J = 6,6 Hz, 1H, CH(CH₃)₂) ; 2,76 (m, 1H, N-CH) ; 3,54 (dd, J = 16,9 et 11,2 Hz, 1H, CH-CHH') ; 3,63 (ddt, J = 10,9 et 18,4 et 1,6 Hz, 1H, CH-CHH') ; 4,23 (m, 2H, CH₂-O) ; 4,51 (dd, J = 1,73 et 11,2 Hz, 1H, H allyl *trans* N) ; 5,67-5,70 (qd, J = 10,1 et 1,5 Hz, 1H, CH) ; 5,96 (dd, J = 7,9 et 2,0 Hz, 1H, H indoline) ; 6,01-6,04 (dd, J = 13,8 et 1,7 Hz, 1H, H allyl *trans* P) ; 6,56-6,60 (dd, J = 11,3 et 13,7 Hz, 1H, H allyl central) ; 6,73 (td, J = 14,5 et 1,2 Hz, 5H, H arom.) ; 7,08 (d, J = 4,6 Hz, H arom.) ; 7,10 (dd, J = 8,7 et 7,3 Hz, 1H, H arom. indoline) ; 7,25 (dd, J = 8,7 et 7,3 Hz, 1H, H arom. indoline) ; 7,35 (dt, J = 7,5 et 1,4 Hz, 1H, H arom.) ; 7,45-7,78 (m, 14 H, H arom.).

RMN ³¹P (121,5 MHz, CD₂Cl₂) δ 63,4 (97,7 %) ; 68,8 (2,3 %).

RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) isomère majoritaire δ 15,4 (s, CH₃) ; 17,8 (s, CH₃) ; 30,8 (d, J = 6,1 Hz, CH-CH₂) ; 31,1 (s, CH(CH₃)₂) ; 61,7 (d, J = 4,0 Hz, CH-CH₂) ; 67,3 (s, N-CH) ; 71,3 (s, O-CH₂) ; 72,4 (d, J = 6,1 Hz, C allyl *trans*N) ; 99,3 (d, J = 24,4 Hz, C allyl *trans* P) ; 110,0 (d, J = 5,5 Hz, C indoline) ; 113,4 (s, C indoline) ; 121,7 (s, C allyl central) ; 126,9-135,0 (m, C arom.) ; 172,0 (C=N).

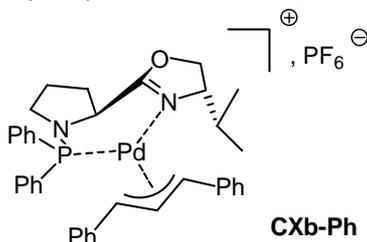
Complexe CXa-Me [Pd(η^3 -diméthylallyl)((S,R)IndoPN)]PF₆ :



Le même protocole que précédemment est appliqué à partir du ligand **(S,R)IndoPN** et du dimère $[\text{Pd}(\eta^3\text{-1,3-diméthylallyl})\text{Cl}]_2$ (rdt = 86 %).

RMN^{31}P (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 62,9 (54,7 %) ; 63,7 (3,6 %) ; 67,4 (32,5 %) ; 66,4 (9,1 %).

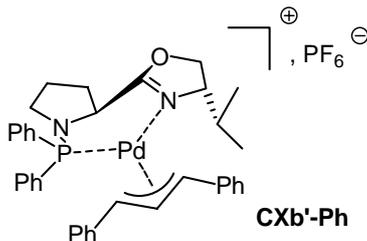
Complexe **CXb-Ph** $[\text{Pd}(\eta^3\text{-diphénylallyl})((S,R)\text{ProPN})]\text{PF}_6$:



Le même protocole que précédemment est appliqué à partir du ligand **(S,R)ProPN** et du dimère $[\text{Pd}(\eta^3\text{-1,3-diphénylallyl})\text{Cl}]_2$ (rdt = 80 %).

RMN^{31}P (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 67,5 (86 %) ; 70,3 (14 %).

Complexe **CXb'-Ph** $[\text{Pd}(\eta^3\text{-diphénylallyl})((S,S)\text{ProPN})]\text{PF}_6$:

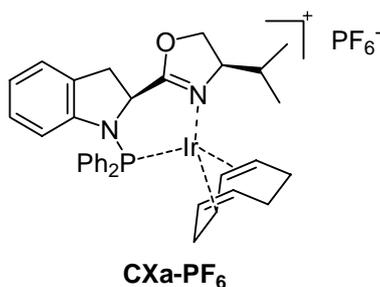


Le même protocole que précédemment est appliqué à partir du ligand **(S,S)ProPN** et du dimère $[\text{Pd}(\eta^3\text{-1,3-diphénylallyl})\text{Cl}]_2$ (rdt = 89 %).

RMN^{31}P (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 71,0 (33 %) ; 71,5 (61 %) ; 67,1 (6%).

3.2 Synthèse des complexes d'iridium :

Complexe **CXa-PF₆** : $[\text{Ir}(\eta^4\text{cycloocta-1,5-diène})\text{-}\{(S,R)\text{IndoPN}\}]\text{PF}_6$:

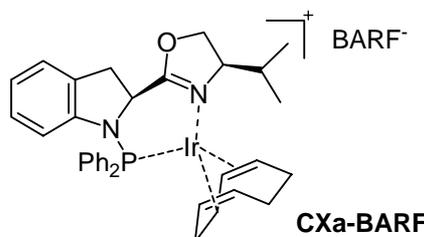


Le complexe dimère bis(η^4 -cycloocta-1,5-diène)-di- μ -chlorodiiridium (I) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (75 mg, 0,11 mmole) est mis sous atmosphère inerte, ainsi que le ligand **(S,R)IndoPN** (101 mg, 0,24 mmole, 2,1 éq.), pesé sous atmosphère inerte. On ajoute le dichlorométhane (5 mL) préalablement distillé et dégazé. La solution est agitée pendant 3 h à 40°C. La solution orangée est alors refroidie à température ambiante avant l'ajout de AgPF_6 (56 mg, 0,22 mmole) à l'abri de la lumière. Après agitation pendant 15 minutes, la solution est filtrée sur célite séchée. Le solide rouge est obtenu après évaporation du solvant (205 mg, rdt quantitatif).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3) ; 0,73 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3) ; 1,28 (m, 3H, CH_2 COD et $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,58 (m, 2H, CH_2 COD) ; 1,84 (m, 1H, CH_2 COD) ; 2,13 (m, 2H, CH_2 COD) ; 2,48 (m, 1H, CH_2 COD) ; 3,00 (m large, 1H, CH COD) ; 3,38 (m large, 1H, CH COD) ; 3,70 (m, 2H, CH_2 -CH) ; 4,08 (m, 1H, CHN) ; 4,58 (dd, $J = 4,9$ et 9,5 Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{O}$) ; 4,67 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{O}$) ; 4,98 (m large, 1H, CH COD) ; 5,18 (m large, 1H, CH COD) ; 5,73 (m, 1H, CH) ; 5,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H arom.) ; 6,73 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H arom.) ; 6,85 (m, 1H, H arom.) ; 7,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H arom.) ; 7,34-7,46 (m, 8H, H arom.) ; 7,82 (m, 3H, H arom.).

RMN^{31}P (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 52,7.

Complexe **CXa-BARF** : $[\text{Ir}(\eta^4\text{cycloocta}^4\text{-1,5-diène})\text{-}\{(S,R)\text{IndoPN}\}]\text{BARF}$:



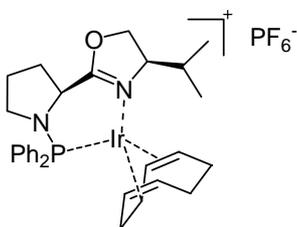
Le complexe dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (22 mg, 0,032 mmole) est mis sous atmosphère inerte, ainsi que le ligand **(S,R)IndoPN** (27 mg, 0,065 mmole, 2,1 éq.), pesé sous atmosphère inerte.

On ajoute le dichlorométhane (10 mL) préalablement distillé et dégazé. La solution est agitée pendant 3 h à 40°C. La solution orangée est alors refroidie à température ambiante avant l'ajout de NaBARF (58 mg, 0,065 mmole). La solution est alors agitée pendant 30 minutes avant l'ajout d'eau (10 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre avant évaporation des solvants. Le solide rouge est isolé (m = 95 mg, rdt = 92 %).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,21 (d, J = 10,0 Hz, 3H, CH_3) ; 0,72 (d, J = 9,0 Hz, 3H, CH_3) ; 1,54 (m large, 2H, CH_2 COD) ; 1,79 (m large, 2H, CH_2 COD) ; 2,08 (m large, 4H, CH_2 COD) ; 2,45 (m large, CH COD) ; 3,37 (m large, 1H, CH COD) ; 3,37 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 3,97 (t app., J = 10,8 Hz, 2H, CH_2 -CH) ; 3,97 (m, 1H, CHN) ; 4,53 (m, 2H, CH_2O) ; 4,95 (m large, 2H, CH COD) ; 5,60 (dt, J = 5,7 et 12,1 Hz, 1H, CH) ; 5,8 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H arom.) ; 6,78 (m, 2H, H arom.) ; 6,86-8,02 (m, 11 H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 51,3.

Complexe **CXb-PF₆** : $[Ir(\eta^4\text{cycloocta-1,5-diène})\text{-}\{(S,R)\text{ProPN}\}]PF_6^-$:



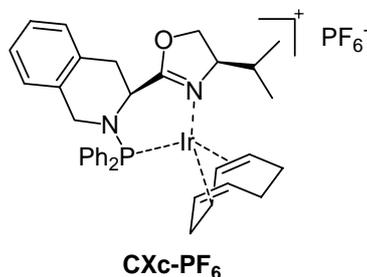
CXb-PF₆

Le même mode opératoire que précédemment a été utilisé à partir du dimère $[Ir(COD)Cl]_2$ et du ligand **(S,R)IndoPN** (rdt = 92 %).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3) ; 0,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3) ; 1,16 (m large, 1H, CH_2 COD) ; 1,43 (m large, 1H, CH_2 COD) ; 1,66 (m large, 2H, CH_2 COD) ; 1,84 (m, 2H, CH_2) ; 2,11 (m large, 6H, CH_2 COD et CHH' -NP et CH_2) ; 2,31 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$) ; 2,67 (dd, J = 7,3 et 9,4, 1H, CHH' -NP) ; 2,87 (m large, 1H, CH COD) ; 3,01 (m large, 1H, CH COD) ; 3,91 (d app., J = 9,3 Hz, 1H, CHH' -O) ; 4,22 (dd, J = 5,4 et 9,0 Hz, 1H, CHH' -O) ; 4,45 (t app., J = 9,7 Hz, 1H, CHN) ; 4,68 (m large, 1H, CH COD) ; 4,75 (dd, J = 7,8 et 14,2 Hz, 1H, CH) ; 5,17 (m large, 1H, CH COD) ; 6,92-7,61 (m, 14H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 49,5.

Complexe **CXc-PF₆**: $[Ir(\eta^4\text{cycloocta-1,5-diène})\text{-}\{(S,R)\text{TicPN}\}][PF_6^-]$



Le même mode opératoire que précédemment a été utilisé à partir du dimère $[Ir(COD)Cl]_2$ et du ligand **(S,R)TicPN** (rdt = 90 %).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, **CH₃**) ; 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, **CH₃**) ; 1,59 (m large, 2H, **CH₂** COD) ; 1,86 (m large, 2H, **CH₂** COD) ; 2,15 (m large, 2H, **CH₂** COD) ; 2,47 (m large, 6H, **CH₂** COD et **CH₂**) ; 3,00 (m large, 1H, **CH** COD) ; 3,40 (m large, 1H, **CH** COD) ; 3,70 (m, 2H, **CH₂**) ; 4,12 (m, 1H, **CHN**) ; 4,53 (m, 2H, **CH₂O**) ; 5,00 (m large, 2H, **CH** COD) ; 5,73 (m, 1H, **CH**) ; 5,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H arom.) ; 6,72-8,03 (m, 13 H, H arom.).

$RMN^{31}P$ (121,5 MHz, CD_2Cl_2) δ 51,0.

4 Tests catalytiques :

4.1 Alkylation asymétrique allylique :

4.1.1 Synthèse des substrats :

Acétate de 1,3-diphénylprop-2-ényle : **S₃**

A une solution de *trans*-1,3-diphénylprop-2-énol (3g, 14 mmole) et de DMAP (20 mg, quantité catalytique) dans le dichlorométhane (20mL) sont ajoutés de la triéthylamine (2,9

mL, 21 mmole, 1,5 éq.), puis goutte à goutte l'anhydride acétique (2,0 mL, 21 mmole, 1,5 éq.) à 0°C. La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. Après dilution dans le dichlorométhane (20 mL), l'anhydride en excès est hydrolysé par ajout d'eau (20 mL). La phase organique est lavée deux fois avec une solution molaire de soude (50 mL), puis une solution saturée de chlorure de sodium. Finalement après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésien anhydre et évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une huile jaune clair (rdt = 85 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ 2,16 (s, 3H, OCH₃) ; 6,38 (dd, J = 6,7 et 15,8 Hz, 1H, H allyl) ; 6,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H, CH-OAc) ; 6,67 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H allyl) ; 7,25-7,46 (m, 10H, H arom.).

Acétate de 1,3-diméthylprop-2-ényle : S₁₅

Le mode opératoire utilisé est identique à celui de l'acétate précédent à partir du pent-2-énol.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) mélange des deux isomères *cis* et *trans* δ 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃) ; 1,64 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH₃) ; 1,97 (s, 3H, OCH₃) ; 5,24 (quint., J = 6,5 Hz, 1H, CH-CH₃) ; 5,45 (m, 1H, H allyl) ; 5,63 (dd, J = 15,2 et 6,5 Hz, 1H, H allyl).

Acétate de cyclohex-2-ényle : S₁₂

Le mode opératoire utilisé est identique à celui de l'acétate précédent à partir du cyclohex-2-énol

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ 1,60-1,81 (m, 3H, CH₂) ; 1,83 (m, 1H, CH₂) ; 2,03 (s, 3H, OCH₃) ; 2,02-2,04 (m, 2H, CH₂) ; 5,20 (m, 1H, CHOAc) ; 5,65 (ddt, J = 2,2 et 3,5 et 10,1 Hz, H allyl) ; 5,93 (m, 1H, H allyl).

4.1.2 Obtention des témoins racémiques :

Les produits d'alkylation racémiques ont été obtenus par réaction entre le malonate de diméthyle et le substrat en présence du ligand achiral DPPB. Le complexe dimère [Pd(π-C₃H₅)Cl]₂ (1,8 mg, 0,005 mmole) est mis en solution avec le ligand DPPB (4,3 mg, 0,01 mmole, 2 équiv.) dans le THF. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 h. Le substrat **S₁₂** (140 mg, 1 mmole) est ensuite ajouté en solution dans le THF (3 mL). Dans un autre Schlenk, le malonate de diméthyle (0,34 mL, 3 mmole) est ajouté à l'acétate de

potassium (10 mg) et au BSA (0,37 mL, 3 mmole). La solution de nucléophile obtenue est ajoutée sur le mélange catalyseur-substrat et la solution est agitée à température ambiante pendant 12h. On ajoute ensuite, pour quencher la réaction, une solution saturée d'hydrogénocarbonate. La solution aqueuse est extraite par l'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre.

(1,3-diphénylprop-2-ényl)malonate de diméthyle :

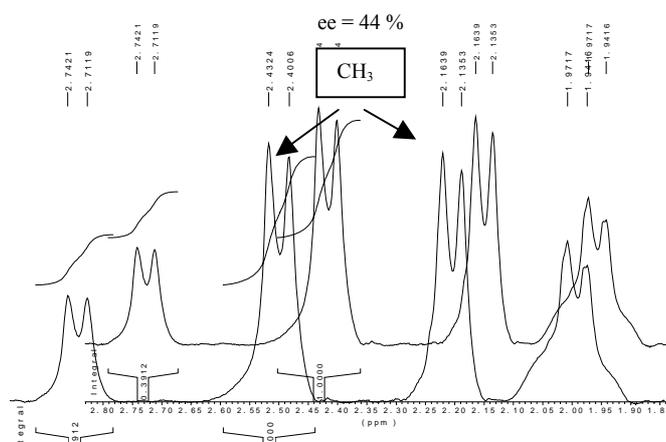
La composition énantiomérique du mélange est déterminée par HPLC sur une colonne chirale (chiralpak AD Daicel vitesse d'écoulement 1 mL.min⁻¹, *i*PrOH/hexane : 1/9. $t_R(R)$ = 8,4 min ; $t_R(S)$ = 11,6 min).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,52 (s, 3H, OCH₃) ; 3,71 (s, 3H, OCH₃) ; 4,02 (d, J = 10,7 Hz, CH) ; 4,32 (dd, J = 10,9 et 8,6 Hz, CH) ; 6,37 (dd, J = 15,6 et 8,3 Hz, H allyl) ; 6,52 (d, J = 15,8 Hz, H allyl) ; 7,23-7,33 (m, 10H, H arom.).

(1,3-diméthylprop-2-ényl)malonate de diméthyle :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃) ; 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃) ; 2,82 (m, 1H, CH) ; 3,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H, CH) ; 3,61 (s, 3H, OCH₃) ; 3,65 (s, 3H, OCH₃) ; 5,28 (dd, J = 15,1 et 8,0 Hz, 1H, H allyl) ; 5,46 (m, 1H, H allyl).

La composition énantiomérique du mélange est déterminée par spectroscopie RMN ¹H en présence de sels d'euprium (+)-Eu(hfc)₃ comme réactif de dédoublement. L'ajout d'une quantité stoechiométrique de sels (+)-Eu(hfc)₃ provoque le dédoublement du groupe méthyle en α du carbone asymétrique. Le rapport de l'intégration des deux doublets correspondants à chacun des énantiomères donne la valeur de la pureté optique du mélange. La configuration absolue de l'énantiomère majoritaire est obtenue par la mesure du signe du pouvoir rotatoire comparé à celui décrit dans la littérature.



(cyclohex-2-ényl) malonate de diméthyle :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,16-1,27 (m, 1H, CH₂) ; 1,37-1,44 (m, 1H,) ; 1,53-1,64 (m, 2H,) ; 1,84 (m, 3H,) ; 2,69-2,78 (m, 1H,) ; 3,62 (s, 6H, OCH₃) ; 5,35 (dd, J = 1,9 et 10,2 Hz, 1H, H allylique) ; 5,60 (m, 1H, H allylique).

La composition énantiomérique du mélange est déterminée par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne chirale Chirasil DEX CB ($P(\text{H}_2) = 75 \text{ kPa}$, $T = 110^\circ\text{C}$, $t_{\text{R}} = 18,9 \text{ min}$, $t_{\text{R}} = 19,5 \text{ min}$).

4.1.3 Procédure d'alkylation allylique asymétrique:

4.1.3.1 Procédure standard :

Le complexe dimère $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (6 mg, 0,01 mmole) est mis sous atmosphère inerte, ainsi que le ligand (*S,R*)TicPN (13 mg, 0,036 mmole), pesé sous atmosphère inerte. On ajoute le solvant choisi pour la réaction (10 mL) préalablement distillé et dégazé. La solution est agitée pendant 1 h à température ambiante. Dans un autre tube de Schlenk, on prépare le mélange base-nucléophile. Le BSA (0,29 mL, 2,3 mmole, 3 équiv.), l'acétate de potassium (23 mg, 10 % en masse) et le malonate de diméthyle (0,27 mL, 2,3 mmole, 3 équiv.) sont agités dans 3 mL de solvant dégazé. Le substrat (199 mg, 0,78 mmole) est pesé et mis sous atmosphère inerte dans 3 mL de solvant. Plusieurs tests peuvent être faits en parallèle et la solution catalytique est divisée. On ajoute la solution de complexe préparée (0,25 mL), puis la solution de base-nucléophile. L'agitation se poursuit pendant le temps de réaction à la température souhaitée. On ajoute ensuite, pour quencher la réaction, une solution saturée d'hydrogénocarbonate. La solution aqueuse est extraite par l'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre.

La conversion est évaluée par intégration des signaux RMN ^1H du substrat de départ et du produit final.

La détermination de la pureté optique du produit de réaction se fait par les méthodes décrites précédemment et adaptées à chaque substrat.

4.1.3.2 Utilisation d'autres précurseurs :

D'autres précurseurs peuvent être utilisés pour la réaction d'alkylation asymétrique allylique. La procédure utilisée est semblable à celle présentée précédemment avec le précurseur de palladium $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ou directement le complexe palladium-ligand synthétisé, avec des stoechiométries en palladium identiques aux précédentes (S/métal= 100).

4.2 Amination asymétrique allylique :

4.2.1 Obtention du témoin racémique :

Le témoin racémique est obtenu par réaction du complexe dimère $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (10 mg, 0,03 mmole) en présence de ligand DPPB (15 mg, 0,06 mmole) préalablement agité dans le THF distillé (10 mL). La solution est transférée sur le substrat acétate S_3 (200 mg, 0,8 mmole), puis la benzylamine (0,26 mL, 2,4 mmole, 3 équiv.) est ajoutée et la solution est agitée à température ambiante pendant 12 heures. Le brut de réaction est évaporé et purifié sur colonne de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 3/1) pour obtenir une huile incolore.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ 1,87 (s large, 1H, NH) ; 3,65 (s, 1H,) ; 3,81 (AB, J = 15,1 et 17,3 Hz, 2H) ; 4,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H,) ; 6,35 (dd, J = 7,4 et 15,9 Hz, 1H, H allylique) ; 6,60 (d, J = 15,9 Hz, H allylique) ; 7,20-7,50 (m, 15H, H arom.).

4.2.2 Procédure d'amination du substrat S_3 :

Le complexe dimère $[\text{Pd}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1,5 mg, 0,004 mmole) est mis sous atmosphère inerte, ainsi que le ligand (*S,R*)TicPN (3,3 mg, 0,008 mmole), pesé sous atmosphère inerte. On ajoute le THF pour la réaction (4 mL) préalablement distillé et dégazé. La solution est agitée pendant 1 h à température ambiante. La solution est ajoutée au substrat S_3 (200 mg, 0,78 mmole) mis solution dans le THF (4 mL), puis la benzylamine (0,24 mL, 2,4 mmole, 3 équiv.) est introduite et la solution est agitée pendant 12 h à température ambiante.

L'avancement de la réaction est suivie par CCM (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 3/1). Le produit de la réaction est directement purifié après évaporation du solvant, sur colonne de silice (éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 3/1) pour obtenir une huile incolore (120 mg, rdt = 51 %).

L'analyse de l'énantiosélectivité de la réaction se fait par HPLC munie d'une colonne chirale Chiralcel OJ (vitesse d'écoulement 1 mL.min⁻¹, iPrOH/hexane : 13/87. $t_R(S)$ = 13,2 min ; $t_R(R)$ = 17,7 min).

4.3 Addition conjuguée sur les énones:

4.3.1 Obtention des témoins racémiques par catalyse par les complexes de cuivre :

Les mélanges racémiques sont obtenus par réaction catalysée par le cuivre en utilisant le ligand achiral DPPB. Le ligand DPPB (76 mg, 0,18 mmole) et le précurseur Cu(OTf)₂ (59 mg, 0,15 mmole) sont mis en solution dans le toluène et agités pendant 2h à température ambiante. On transfère le surnageant et une solution de diéthylzinc molaire dans le toluène est ajoutée (5,9 mL, 6,5 mmole). Le substrat **S**₁₅ est ensuite introduit (0,5 mL, 5,0 mmole) et la réaction est agitée à température ambiante pendant 3 h. L'hydrolyse se fait par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous pression réduite, on isole une huile jaune qui peut être purifiée par chromatographie éclair.

3-éthylcyclohexanone :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ; 1,19-1,27 (m, 3H, CH₂) ; 1,49-1,61 (m, 3H) ; 1,77-1,79 (m, 1H) ; 1,81-1,96 (m, 2H) ; 2,14-2,35 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 11,5 (CH₂-CH₃) ; 25,2 (CH₂) ; 29,3 (CH₂) ; 30,8 (CH) ; 40,7 (CH₂) ; 41,4 (CH₂) ; 47,7 (CH₂) ; 211,8 (C=O).

La pureté optique du mélange obtenu par addition du diéthylzinc sur la cyclohexénone **S**₁₉ est déterminée par chromatographie phase gazeuse équipée d'une colonne chirale de type Lipodex E (P(H₂) = 60 kPa et T = 90°C, $t_R(R)$ = 8,4 min, $t_R(S)$ = 8,9 min).

1,3-diphényl-3-éthylpropanone :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$) ; 1,68 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CHH}'$) ; 1,81 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CHH}'$) ; 3,29 (m, 3H, CH et CH_2) ; 7,21-7,53 (m, 8H, H arom.) ; 7,93 (d, $J = 7$ Hz, 2H, H arom.).

La pureté optique du mélange obtenu par alkylation de la chalcone est analysée par HPLC munie d'une colonne chirale Chiralpak AD (hexane/isopropanol : 95/5, $1\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $t_R = 7,13$ min, $t_R = 7,78$ min).

3-phénylcyclohexanone :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,71-1,89 (m, 2H, CH_2) ; 1,98-2,20 (m, 2H, CH_2) ; 2,28-2,66 (m, 4H, CH_2) ; 2,93-3,07 (m, 1H, CH) ; 7,20-7,37 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) : 25,6 (CH_2) ; 32,8 (CH_2) ; 41,2 (CH_2) ; 44,8 (CH) ; 48,9 (CH_2) ; 126,6 (C arom.) ; 126,8 (C arom.) ; 128,8 (C arom.) ; 144,4 (C arom.) ; 211,0 (C=O).

La pureté optique du mélange obtenu par addition du diphénylzinc sur la cyclohexènone **S**₁₉ est déterminée par HPLC Chiralcel OD (hexane/isopropanol : 95/5, $1\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $t_R = 14,9$ min, $t_R = 15,7$ min).

4.3.2 Procédure utilisée :

Le ligand (*S,R*)IndoPN (13,2 mg, 0,032 mmole, 1,2 mol %) et le précurseur $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mg, 0,027 mmole, 1 mol%) sont mis en solution dans le toluène et agités pendant 2h à température ambiante. On prélève le surnageant et on l'introduit dans un tube de Schlenk double enveloppe pour amener la solution à -20°C . On ajoute ensuite une solution de diéthylzinc dans le toluène (3,8 mL, 1,1 molaire dans le toluène, 1,5 équiv.) et la solution est encore agité 30 min à -20°C . Finalement on ajoute l'énone (0,26 mL, 2,7 mmole) et l'agitation est poursuivie à basse température pendant 15h. L'hydrolyse se fait par une solution d'hydrogencarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous pression réduite, on isole une huile jaune qui peut être purifiée par chromatographie éclair.

4.3.3 Addition conjuguée de l'acide phénylboronique :

4.3.3.1 Synthèse du complexe bis(η^4 -1,5-cyclooctadiène)-di- μ -hydroxodirhodium (I):

bis(η^4 -1,5-cyclooctadiène)-di- μ -hydroxodirhodium(I)¹ :

Le complexe [RhCl(1,5-COD)]₂ (320 mg, 0,64 mmole) en solution dans l'acétone (35 mL) est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium dans l'eau (100 g dans 4 mL) et la suspension est agitée vigoureusement pendant 3 heures à température ambiante. Après évaporation on ajoute 15 mL d'eau et le solide jaune obtenu est isolé par filtration. Le produit est recristallisé dans le dichlorométhane et l'hexane pour isoler un solide jaune (280 mg, Rdt = 95%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 1,65 (m large, 8H, H vinylique) ; 2,44 (m large, 10 H, H allylique et OH) ; 3,54 (s large, 8H, H allylique).

4.3.3.2 Procédure d'addition conjuguée par catalyse par les complexes de rhodium :

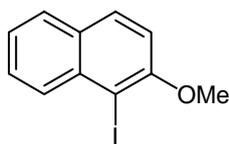
Le ligand (*S,R*)IndoPN (32 mg, 0,077 mmole, 2,1 équiv.) et le précurseur [Rh(OH)(COD)]₂ (18 mg, 0,038 mmole, 1 mol%) sont mis en solution dans le dioxane distillé et dégazé. La solution rouge est agitée pendant 2h à 50°C. On ajoute alors l'acide phénylboronique (352 mg, 2,85 mmole) et de l'eau distillée (0,4 mL). On ajoute ensuite l'énone S₁₅ (0,17 mL, 1,95 mmole) et la solution est encore agitée 3 heures à 35°C. Finalement, l'hydrolyse se fait par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation sous pression réduite, on isole une huile jaune qui peut être purifiée par chromatographie éclair.

4.4 Couplage croisé de Suzuki :

4.4.1 Obtention des substrats de départ :

1-iodo-2-méthoxynaphthalène :

¹ *Inorganic synthesis* Vol. 23.



A une solution de 2-méthoxynaphtalène (1,5 g, 9,4 mmole) dans l'acétonitrile (40 mL) est ajouté le N-iodosuccinimide (3,1 g, 13,8 mmole, 1,5 équiv.) et la solution est agitée à reflux pendant 72 h. Après refroidissement à température ambiante et concentration sous pression réduite, le résidu est redissout dans l'éther éthylique et lavé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée, puis finalement séché sur sulfate de magnésium. Le produit est purifié sur colonne de silice (éther de pétrole/éther éthylique : 10/2) pour obtenir un solide blanc (2,4 g, rdt = 89 %)².

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 4,03 (s, 3H, OMe) ; 7,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz, H arom.) ; 7,34-7,42 (m, 1H, H arom.) ; 7,50 (m, 1H, H arom.) ; 7,75 (dd, J = 8,1 et 1,3 Hz, 1H, H arom.) ; 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H arom.) ; 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H arom.).

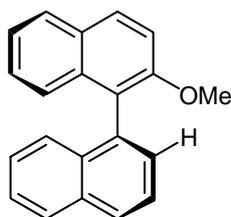
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : 57,3 (OMe) ; 87,8 (C-I) ; 113,0 (C-H) ; 124,4 (C-H) ; 128,2 (C-H) ; 128,3 (C-H) ; 129,9 (C quaternaire) ; 130,4 (C-H) ; 131,3 (C-H) ; 135,7 (C quaternaire) ; 156,7 (C-O).

4.4.2 Obtention du témoin racémique :

Le complexe tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) (9,9 mg, 0,011 mmole) est mis en solution avec la triphénylphosphine (12 mg, 0,044 mmole, 4 équiv.) dans le dioxanne distillé et dégazé (2 mL) et agité à température ambiante pendant 30 min. On ajoute successivement le β-méthoxy-α-iodonaphtalène (77mg, 0,29 mmole, 26 équiv.), le phosphate de potassium anhydre (123 mg, 0,58 mmole, 52 équiv.), l'acide naphtylboronique (100mg, 0,58 mmole, 52 équiv.) et 3mL de dioxanne. La solution est agitée à 70°C pendant 16h. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans le dichlorométhane et hydrolysé par ajout d'eau. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution de chlorure de sodium saturée. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation sous pression réduite, on isole un solide blanc qui peut être purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 10/1).

2-méthoxy-1,1'-dinaphtalène :

² Castanet, A.S. ; Colobert, F. ; Broutin, P.E. ; Obringer, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, 659.



RMN^1H ($CDCl_3$, 300MHz) : 3,78 (s, 3H, OMe) ; 7,21-7,7,7,70 (m, H, 10H arom.) ; 7,85-8,10 (m, 3H, H arom.).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 300MHz) : 56,9 (OMe) ; 114,1 (C-H arom.) ; 123,8-134,7 (C arom.) ; 154,8 (C-O).

Pic moléculaire electrospray : 284,1

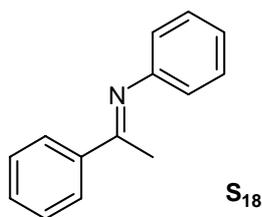
4.4.3 Procédure de couplage :

Le complexe tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) (36 mg, 0,03 mmole) est mis en solution avec (*S,R*)IndoPN (38 mg, 0,07 mmole) dans le dioxane distillé et dégazé (4 mL) et agité à température ambiante pendant 1 heure 30. On ajoute successivement le β -méthoxy- α -iodonaphtalène (158 mg, 0,5 mmole), le fluorure de césium anhydre (176 mg, 1,2 mmole, 2,2 équiv.), l'acide naphtylboronique (200 mg, 1,2 mmole, 2,2 équiv.) et 1 mL de dioxane. La solution est agitée à 70°C pendant 48 h. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans le dichlorométhane et hydrolysé par ajout d'eau. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution de chlorure de sodium saturée. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation sous pression réduite, on isole un solide blanc qui peut être purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 10/1).

L'énantiosélectivité de la réaction est déterminée par analyse HPLC munie d'une colonne chirale Chiralpak AD (hexane/isopropanol : 95/5, 1mL.min⁻¹, $t_R = 5,9$ min, $t_R = 6,5$ min).

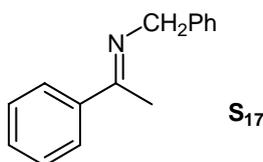
4.5 Hydrogénation d'imines :

4.5.1 Synthèse des imines de départ :



N-(1-méthylbenzylidène)benzamine : L'acétophénone (3 L, 25 mmole) séchée et distillée est ajoutée à l'aniline distillée (12 mL, 135 mol, 5 équiv.). On ajoute 15 g de tamis moléculaire 4 Å et du toluène sec, et la solution est chauffée à reflux sous azote pendant 2 jours. La solution est ensuite filtrée sur célite, et l'évaporation du solvant fournit une huile brune. L'aniline en excès est éliminée par distillation sous pression réduite. L'huile obtenue est recristallisée dans le pentane pour isoler un solide jaune pâle (rdt = 58 %).

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃, 300MHz) : 2,23 (s, 3H, CH₃) ; 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H arom.) ; 7,08 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H arom.) ; 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 2H, H arom.) ; 7,46 (m, 3H, H arom.) ; 7,97 (d, J = 4,9 Hz, H arom.).



N-benzylméthylphénylimine : le même protocole que celui décrit précédemment a été appliqué en utilisant la benzylamine préalablement séchée (rdt = 53 %, solide orangé).

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃, 300MHz) : 2,34 (s, 3H, CH₃) ; 4,77 (s, 2H, CH₂) ; 7,36-7,44 (m, 6H, H arom.) ; 7,98 (m, 2H, Harom.).

4.5.2 Obtention des témoins racémiques :

Le mélange racémique est obtenu par réduction de l'imine correspondante en présence de NaBH₄ en solution dans l'éthanol absolu.

N-phényl-1-phényléthylamine :

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃, 300MHz) : 1,62 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH₃) ; 4,60 (q, J = 6,0 Hz, 1H, CH(CH₃)) ; 6,63-6,81 (m, 8H, H arom.) ; 7,19-7,25 (m, 2 H, H arom.).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75 MHz) : 25,1 ; 53,5 ; 113,4 ; 117,3 ; 125,9 ; 126,9 ; 128,7 ; 129,2 ; 145,3 ; 147,3.

La pureté optique du mélange obtenu par hydrogénation de la *N*-benzylméthylphénylimine **S₁₈** est déterminée par HPLC Chiralcel OD (hexane/isopropanol : 90/10, 1mL.min⁻¹, t_R (S) = 9,6 min, t_R (R) = 11,3 min).

N-benzyl-1-phényléthylamine :

RMN^1H ($CDCl_3$, 300MHz) : 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃) ; 1,84 (s large, 1H, NH) ; 3,69 (q, J = 7,0 Hz, 1H, CH(CH₃)) ; 3,87 (m, 2H, CH₂) ; 7,31-7,56 (m, 10H, H arom.).

La pureté optique du mélange obtenu par hydrogénation de la *N*-(1-méthylbenzylidène)benzamine **S₁₇** est déterminée par HPLC Chiralcel OD après réaction de l'amine obtenue avec l'anhydride acétique en conditions basiques (hexane/isopropanol : 90/10, 1mL.min⁻¹, t_R (R) = 9,9 min, t_R (S) = 13,3 min).

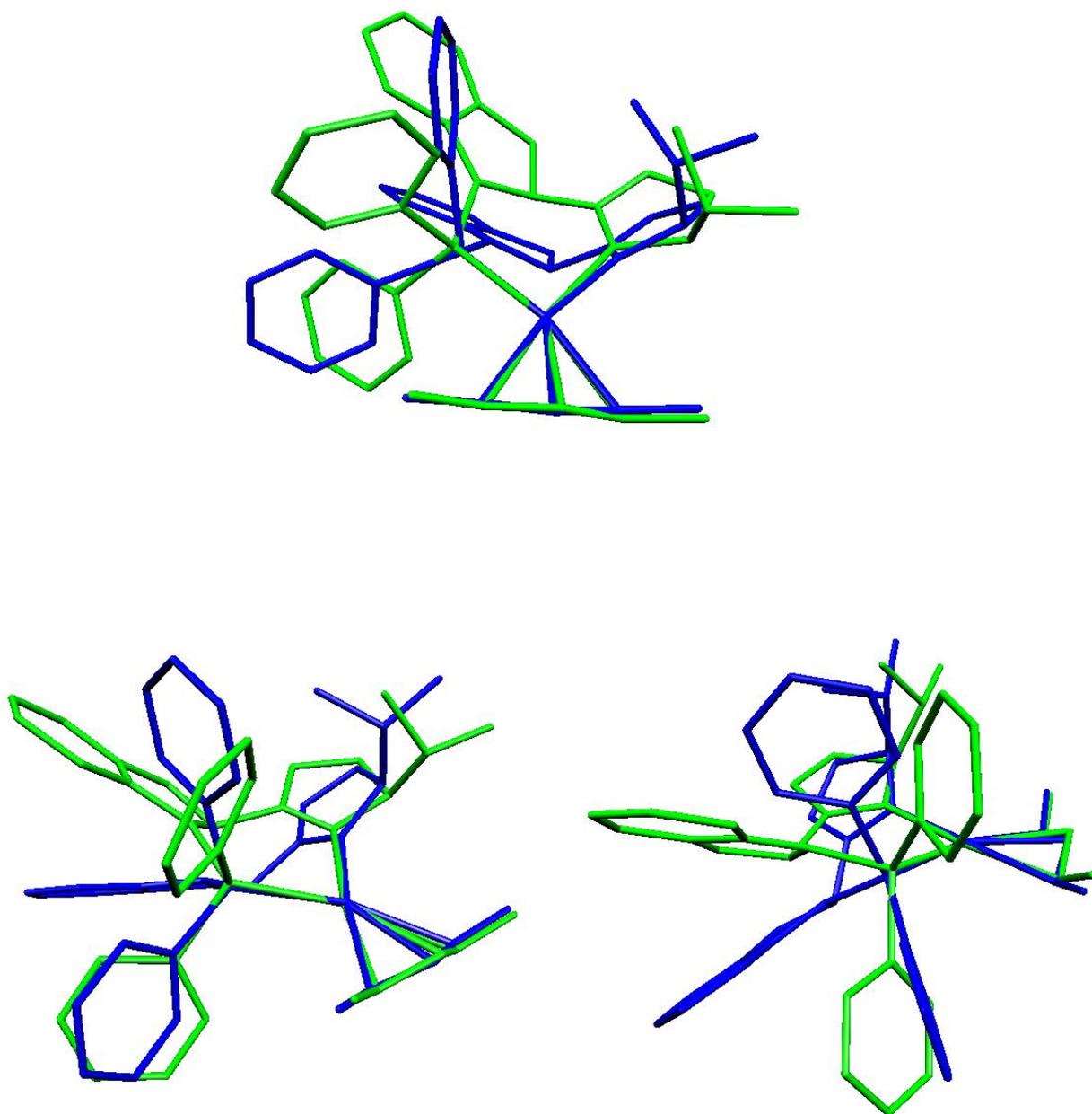
4.5.3 Procédure d'hydrogénation :

Le complexe **Cxa-PF₆** (3,7 mg, 0,0086 mmole) est pesé et mis sous atmosphère d'azote, puis dissous dans du dichlorométhane fraîchement distillé et dégazé (5 mL). Dans l'autoclave de 50 mL muni d'un godet en verre, on introduit l'imine **S₁₈** (83 mg, 0,42 mmole). L'autoclave est ensuite purgé par des mises sous vide et mises sous azote successives. Finalement, le catalyseur est transféré sous azote dans l'autoclave qui est mis sous pression de dihydrogène (50 bar). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 h. L'autoclave est ensuite dépressurisé et la solution est passée sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane) pour obtenir l'amine sous forme d'une huile jaune.

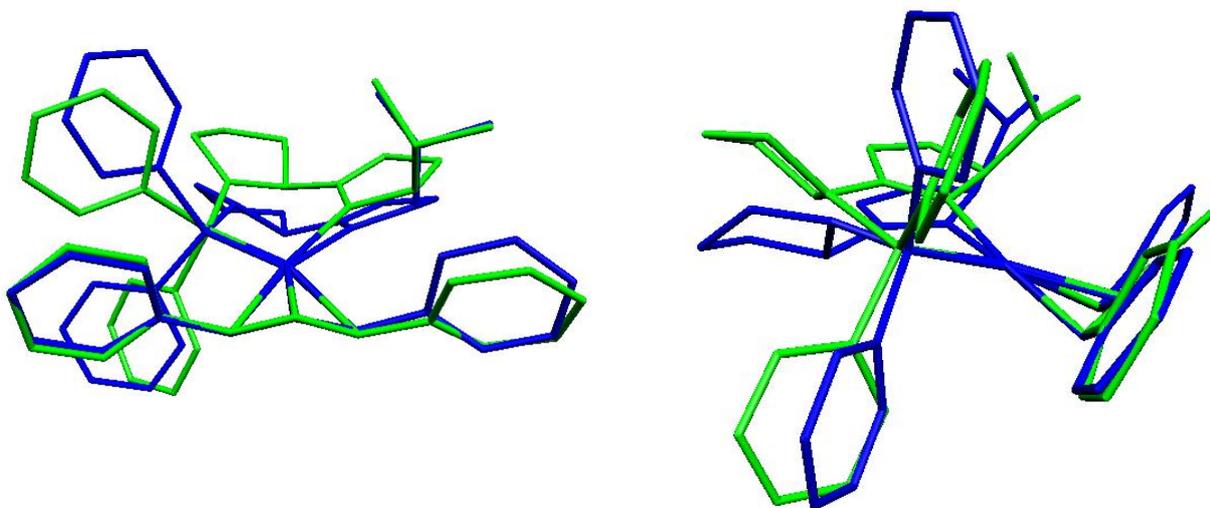
1 Comparaisons des structures obtenues par rayons X et par calcul *ab initio* :

La géométrie obtenue par diffraction des rayons X apparaît en bleu sur la figure et la géométrie découlant de l'optimisation par modélisation moléculaire est schématisée en vert.

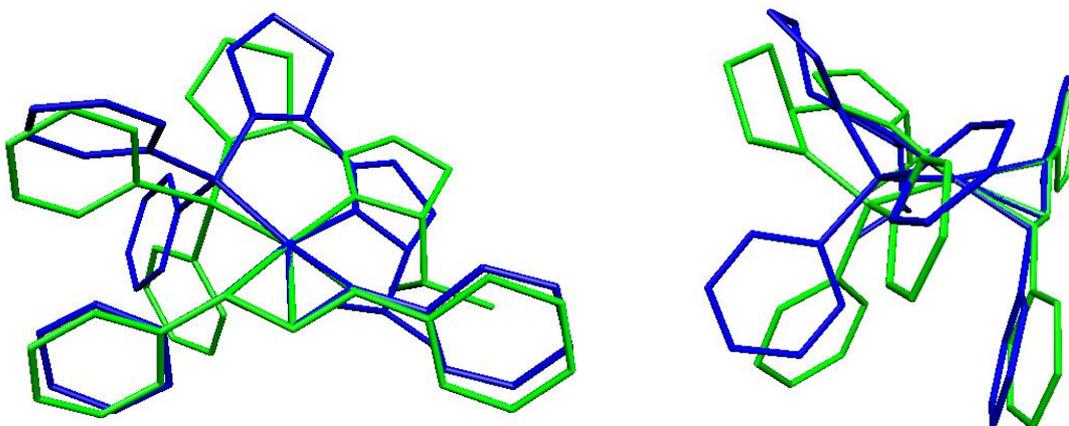
Complexe CXa-Me : $[\text{Pd}(\text{diméthylallyl})\{(S,R)\text{IndoPN}\}]\text{PF}_6$

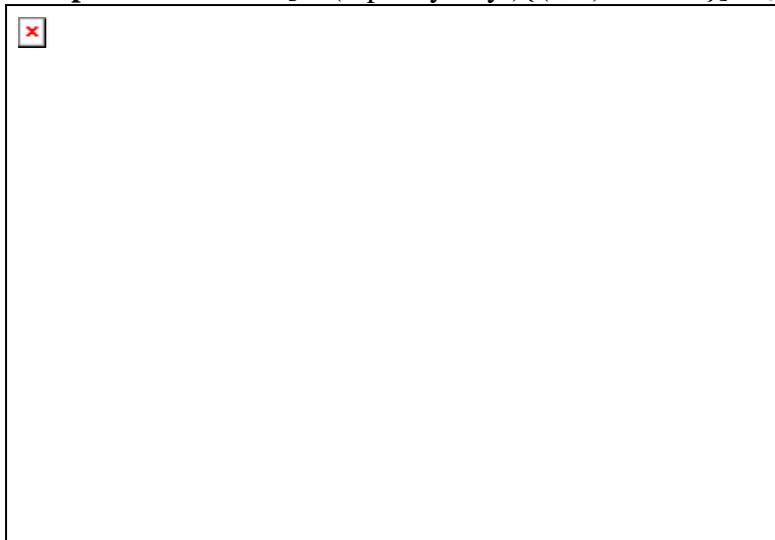


Complexe CXb-Ph : $[\text{Pd}(\text{diphénylallyl})\{(S,R)\text{ProPN}\}]\text{PF}_6$



Complexe CXb'-Ph : $[\text{Pd}(\text{diphénylallyl})\{(S,S)\text{ProPN}\}]\text{PF}_6$



Structures ORTEP des complexes de palladium :**Complexe CXa-Ph** : $[\text{Pd}(\text{diphénylallyl})\{(S,R)\text{IndoPN}\}]\text{PF}_6$ hydrolysé:**Complexe CXa-Me** : $[\text{Pd}(\text{diméthylallyl})\{(S,R)\text{IndoPN}\}]\text{PF}_6$ **Complexe CXb-Ph** : $[\text{Pd}(\text{diphénylallyl})\{(S,R)\text{ProPN}\}]\text{PF}_6$:



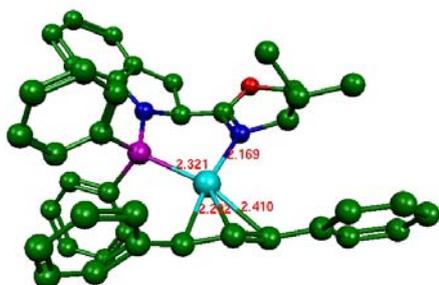
Complexe CXb'-Ph : $[\text{Pd}(\text{diphénylallyl})\{(S,S)\text{ProPN}\}]\text{PF}_6$:



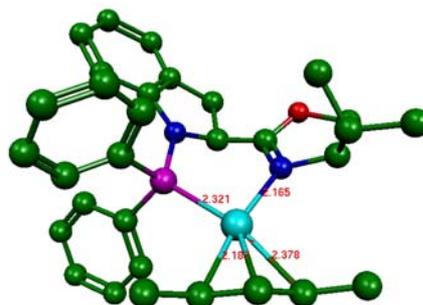
2 Géométries optimisées par modélisation moléculaire des complexes palladium-allyl :

2.1 Ligand (S,R)IndoPN :

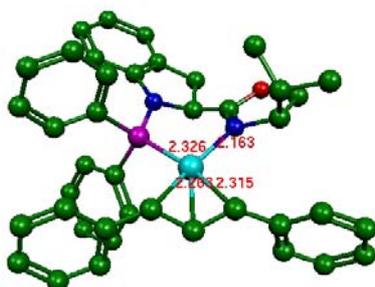
Complexe CXa-Ph et CXa-Me :



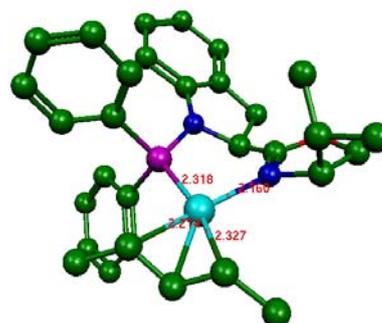
E = -309,12898 Hartree



E = -250,04928 Hartree



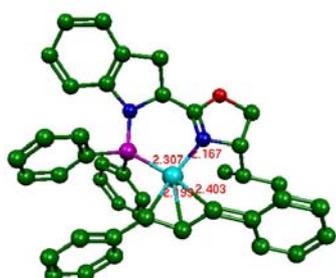
E = -309,12659 Hartree



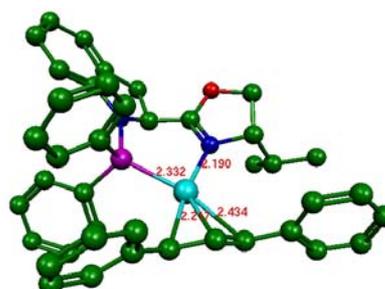
E = -250,04265 Hartree

2.2 Ligand (S,S)IndoPN :

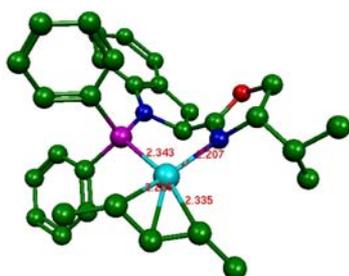
Complexe CXa'-Ph et CXa'-Me :



E = -309,12669 Hartree



E = -309,12556 Hartree



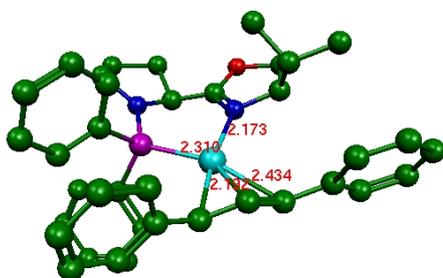
$E = -250,04362$ Hartree



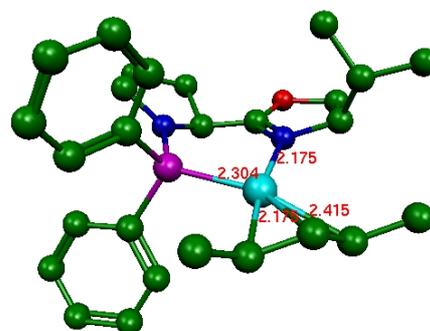
$E = -250,04522$ Hartree

3 *Ligand (S,R)ProPN :*

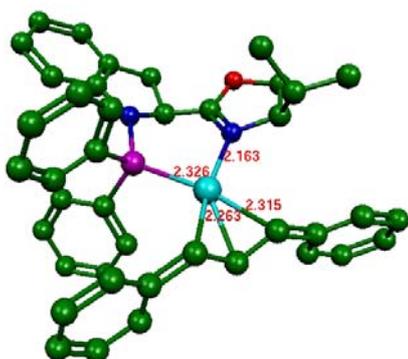
Complexe CXb-Ph et CXb-Me :



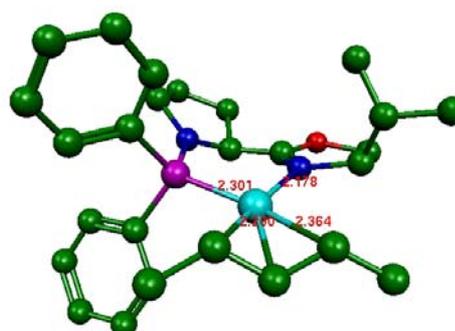
$E = -310,37349$ Hartree



$E = -231,87018$ Hartree



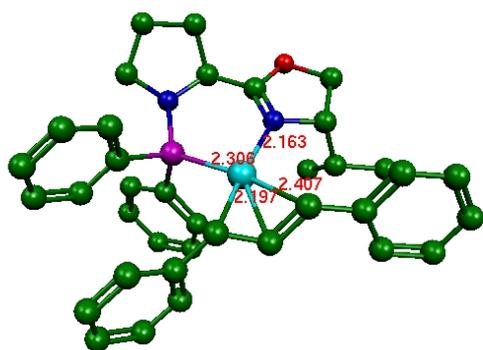
$E = -310,37125$ Hartree



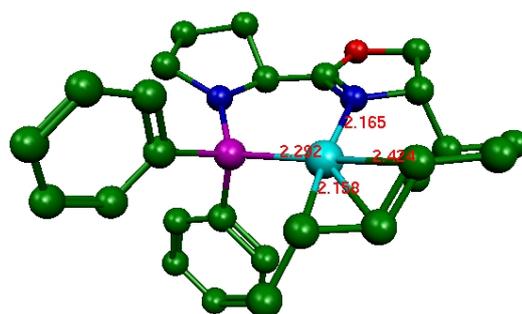
$E = -231,87042$ Hartree

4 *Ligand (S,S)-ProPN :*

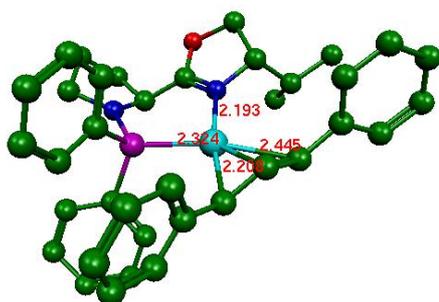
Complexe CXb'-Ph et CXb'-Me :



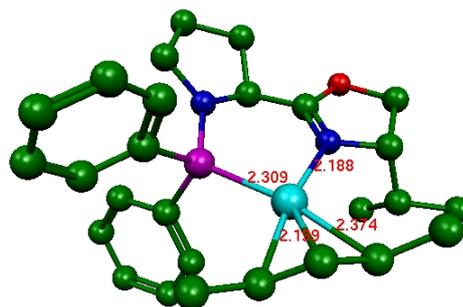
E = -310,37016 Hartree



E = -231,87024 Hartree



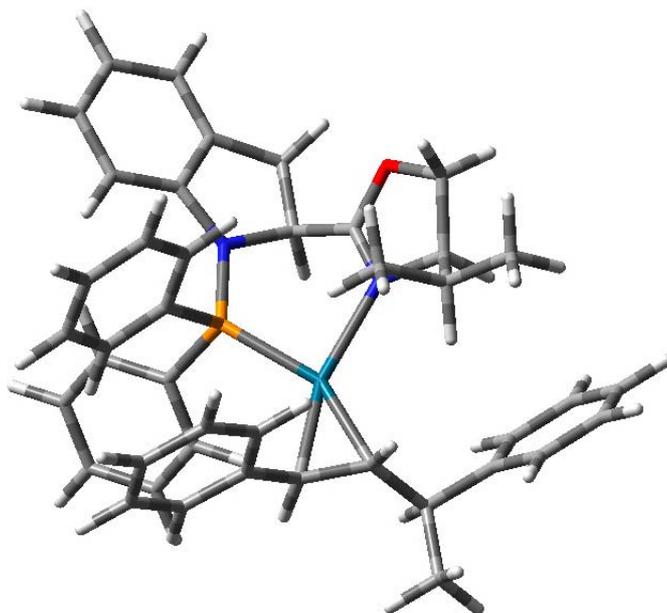
E = -310,37050 Hartree



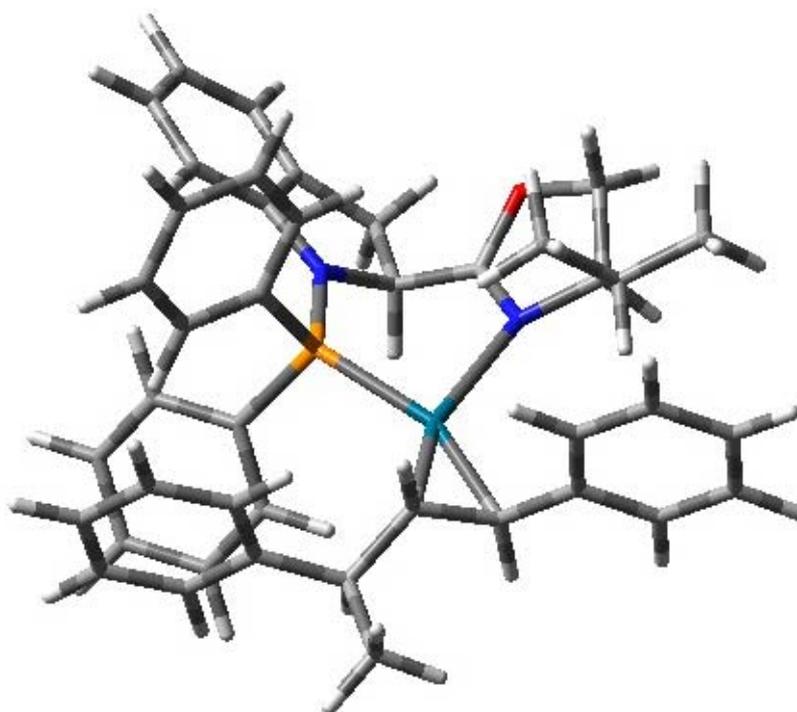
E = -231,86820 Hartree

5 Structures optimisées par modélisation moléculaire des complexes palladium-oléfines :

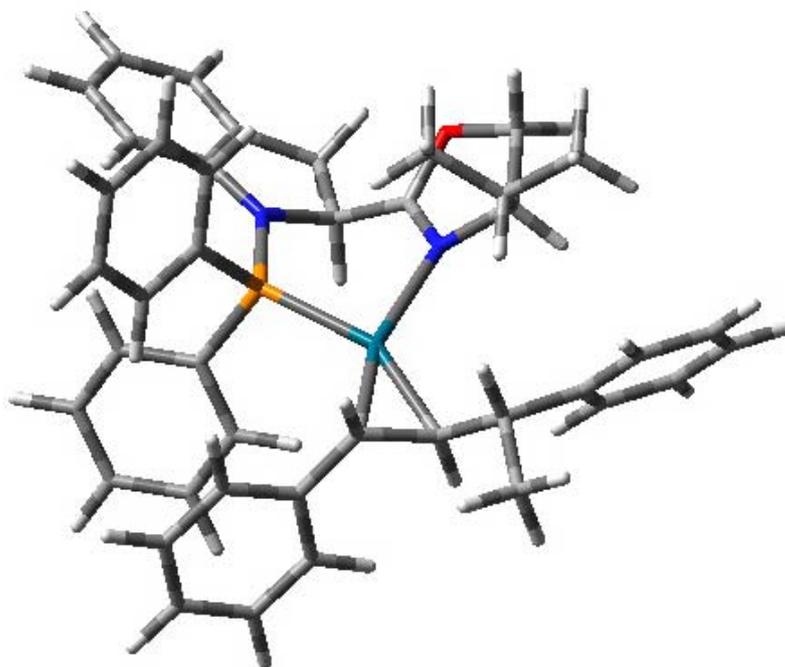
Les géométries des complexes palladium-oléfines associant le ligand (*S,R*)IndoPN ont été optimisés pour les différents isomères.



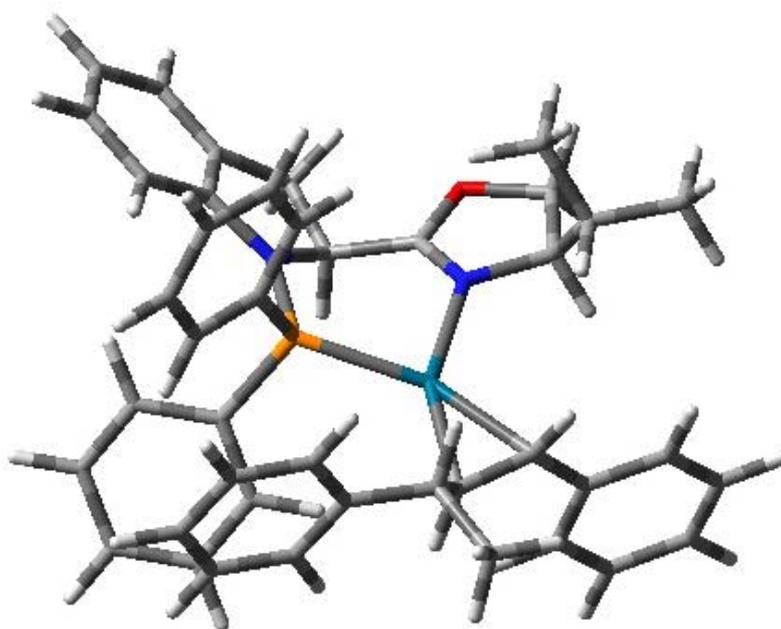
$E = -340,68282 \text{ H}$



$E = -340,67995 \text{ H}$



E = -340,68539 H



E = -340,68316 H