

Université de Montréal

**Partie 1 : Synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales tertiaires et d'alcools secondaires  
chiraux via l'addition énantiosélective de dialkylzinciques**

**Partie 2 : Synthèse de *N*-phosphinoylimines via la réaction de Kresze**

Par

Caroline Lauzon

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M. Sc.)  
en chimie

Juin 2006

©Caroline Lauzon, 2006





**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

***Partie 1 : Synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales tertiaires et d'alcools secondaires  
chiraux via l'addition énantiosélective de dialkylzinciques***

***Partie 2 : Synthèse de N-phosphinoylimines via la réaction de Kresze***

Présenté par:

Caroline Lauzon

A été évalué par le jury composé des personnes suivantes:

Président rapporteur:	Professeur Richard Giasson	F.A.S Chimie
Directeur de recherche:	Professeur André B. Charette	F.A.S Chimie
Membre du jury:	Professeure Andrea Schmitzer	F.A.S Chimie

## SOMMAIRE

Ce mémoire comporte deux sujets distincts. D'abord, la première partie présente les résultats obtenus dans la synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales tertiaires *via* l'addition énantiosélective de diorganozinciques. Le système de catalyse au cuivre développé dans le groupe du professeur Charette sera appliqué sur l'addition sur les trifluorométhylcétimines. Le ligand alors utilisé est le (*R, R*) Boz-PHOS. Cette approche présente l'avantage d'obtenir un centre quaternaire portant un trifluorométhyle avec d'excellentes énantiosélectivités. Ce même système catalytique au cuivre sera appliqué pour l'addition sur le benzaldéhyde, pour ainsi obtenir l'alcool secondaire correspondant. Le ligand alors utilisé est le DIOP.

La deuxième partie est consacrée à la synthèse de *N*-phosphinoylimines *via* la réaction de Kresze. Cette approche présente l'avantage d'obtenir diverse *N*-phosphinoylimines par une méthodologie plus simple que celle décrite dans la littérature, mais avec des rendements comparables.

Mots-clés:    - centre quaternaire                                    - énantiostéréosélectivité  
                   - amines  $\alpha$ -chirales tertiaires                         - alcool secondaire chiral  
                   - catalyse   - réaction de Kresze  
                   - *N*-phosphinoylimines

## ABSTRACT

This thesis presents two distinct areas of research. The first part presents the synthesis of  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoromethyl amines by a copper-catalyzed nucleophilic addition of diorganozinc reagents to imines. We have recently reported a copper-catalyzed asymmetric addition of diorganozinc reagents to *N*-phosphinoylimines involving a bis(phosphine) monoxide ligand (Boz-PHOS) and we applied that methodology to  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoromethyl ketimines. With that methodology we obtained a  $\alpha$ -trifluoromethyl-substituted chiral amines with good enantiocontrol. That copper-catalyzed system was applied to the addition of diorganozinc reagents to benzaldehyde in presence of DIOP as ligand to obtain the secondary alcohol.

The second part presents the synthesis of *N*-diphenylphosphinoylimines involving the Kresze reaction. This methodology is much more simple than the known procedure in the literature.

Keywords:

- quaternary center	- enantiocontrol
- chiral $\alpha$ -trifluoromethyl amines	- chiral secondary alcohol
- copper-catalyzed	- Kresze reaction
- <i>N</i> -phosphinoylimines	

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	iii
ABSTRACT .....	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES FIGURES .....	x
LISTE DES SCHÉMAS.....	xi
LISTE DES ÉQUATIONS.....	xii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xiv
DÉDICACE.....	xix
REMERCIEMENTS .....	xx
1. INTRODUCTION AUX DIFFÉRENTES MÉTHODOLOGIES DE SYNTHÈSE DONNANT ACCÈS AUX AMINES $\alpha$ -CHIRALES TERTIAIRES ET SECONDAIRES TRIFLUOROMÉTHYLÉES. 1	
1.1. Introduction .....	1
1.2. Précédents sur la synthèse d'amines $\alpha$ -chirales tertiaires trifluorométhylées .....	3
1.2.1. Additions diastéréosélectives utilisant des sulfoxides chiraux comme auxiliaires .....	3
1.2.2. Additions diastéréosélectives d'un énolate dérivé de l'auxiliaire d'Evans.....	6
1.2.3. Additions diastéréosélectives sur une oxazolidine-1,3 disubstituée..	6
1.3. Précédents sur la synthèse d'amines $\alpha$ -chirales secondaires trifluorométhylées .....	7

1.3.1. Réduction énantiosélective de cétimines trifluorométhylées utilisant le catécholborane (150 mol %) et le (S)-Bu-OAB comme catalyseur chiral. .....	8
1.3.2. Additions diastéréosélectives d'un organolithien sur un seul isomère d'imine obtenue via l'ouverture d'une oxazolidine .....	9
1.3.3. Additions diastéréosélectives utilisant une hydrazone chirale .....	10
1.4. Recherche de catalyse énantiosélective sur les <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines .....	11
1.4.1. Recherche de catalyse énantiosélective en utilisant divers ligands...	11
1.4.2. Recherche de catalyse énantiosélective en utilisant le Boz-PHOS ...	13
1.5. Références .....	15
2. CATALYTIC ASYMMETRIC SYNTHESIS OF $\alpha,\alpha,\alpha$ -TRIFLUOROMETHYL AMINES BY THE COPPER CATALYZED NUCLEOPHILIC ADDITION OF DIORGANOZINC REAGENTS TO IMINES .....	17
2.1. Abstract .....	18
2.2. Results and discussion.....	18
2.3. Conclusions .....	24
2.4. Acknowledgements .....	24
2.5. Experimental .....	25
2.6. References .....	42
3. SYNTHÈSE D'ALCOOLS SECONDAIRES CHIRAUX PAR ADDITION CATALYTIQUE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE DIALKYLZINCIQUES CATALYSÉE PAR UN COMPLEXE DE CUIVRE .....	46
3.1. Introduction .....	46
3.2. Exemples de ligands chiraux utilisés pour catalyser l'addition de diorganozinciques sur les aldéhydes .....	46
3.3. Addition énantiosélective sur le benzaldéhyde en utilisant divers ligands ..	49
3.3.1. Ligand : DIOP .....	49
3.3.2. Ligand : DIOP mono-oxydé .....	52



3.3.3. Ligand : DIOP bis-oxydé.....	55
3.4. Réactions contrôles .....	57
3.5. Conclusions générales sur l'utilisation du DIOP, DIOP mono et bis-oxydé	59
3.6. Partie expérimentale.....	60
3.7. Références .....	67
4. INTRODUCTION AUX DIFFÉRENTES MÉTHODOLOGIES DE SYNTHÈSE DONNANT ACCÈS AUX <i>N</i> -PHOSPHINOYLIMINES.....	69
4.1. Introduction .....	69
4.2. Résumé des applications des <i>N</i> -phosphinoylimines en synthèse asymétrique .....	70
4.3. Précédents pour la synthèse des <i>N</i> -phosphinoylimines.....	75
4.4. Réaction de Kresze.....	77
4.5. Références .....	79
5. SYNTHESIS OF <i>N</i> -DIPHENYLPHOSPHINOYLIMINES USING THE KRESZE REACTION	81
5.1. Abstract .....	82
5.2. Results and discussion.....	82
5.3. Conclusions .....	86
5.4. Experimental .....	86
5.5. Acknowledgement.....	94
5.6. References .....	95
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	97

## LISTE DES TABLEAUX

1.1	Méthodologie développée par Bravo et Zanda pour l'addition d'un réactif de Grignard sur une sulfinimine de trifluoropyruvate.....	5
1.2	Méthodologie développée par Bravo et Zanda pour l'hydrocyanation d'une énamine.....	5
1.3	Méthodologie développée par Merck de réduction catalytique asymétrique de cétimines trifluorométhylées .....	8
1.4	Méthodologie développée par Merck de l'addition d'un aryle lithium sur un seul isomère obtenu après ouverture de l'oxazolidine <b>44</b> .....	9
1.5	Additions diastéréosélectives d'un organolithien sur une hydrazone chirale	10
1.6	Premiers résultats obtenus d'addition catalytique de diéthylzinc utilisant différents ligands de type bis-phosphine .....	12
1.7	Optimisation de l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur divers aryl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines utilisant le ( <i>R,R</i> ) Me-DUPHOS comme ligand .....	12
1.8	Résultats optimaux de l'addition de diméthylzinc et diéthylzinc utilisant Boz-PHOS comme ligand .....	14
2.1	Synthesis of Hemiaminal <b>10a-10f</b> .....	22
2.2	Nucleophilic Addition to Hemiaminal <b>10a-10f</b> .....	23
3.1	Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant divers ligands.....	50
3.2	Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde utilisant le DIOP comme ligand .....	51

3.3	Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant le DIOP mono-oxydé comme ligand .....	53
3.4	Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde à différentes températures en utilisant le DIOP mono-oxydé.....	54
3.5	Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde à différentes températures de pré- complexation du cuivre et du ligand .....	55
3.6	Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant le DIOP bis-oxydé comme ligand .....	56
4.1	Application de la réaction de Kresze pour la synthèse de <i>N</i> -tosylimines.....	77
5.1	Optimization for the Synthesis of <i>N</i> -Phosphinoylimine <b>3a</b> (R = Ph).....	84
5.2	Application of Kresze's Reaction to the Synthesis of Different <i>N</i> - Phosphinoylimines <b>3</b> .....	85

## LISTE DES FIGURES

1.1	Produits biologiquement actifs contenant une amine $\alpha$ -chirale .....	1
1.2	Produits biologiquement actifs contenant une amine chirale tertiaire trifluorométhylée .....	2
1.3	Nouveau ligand : Boz-PHOS.....	13
2.1	ORTEP Representation of Protected Amine 14 .....	23
3.1	Spirastrellolide A, inhibiteur de la protéine phosphatase 2A. ....	46
3.2	(-)-3-exo-diméthylaminoisobornenol [(-)-DAIB] .....	47
3.3	Ligand ( <i>R, R</i> )-DIOP.....	50
4.1	Différents types d'imines utilisés dans la littérature .....	69

## LISTE DES SCHÉMAS

1.1	Synthèse de sulfoxides chiraux selon l'approche de Davis.....	4
1.2	Méthodologie développée par Bravo et Zanda utilisant la réaction de Mannich .....	6
1.3	Méthodologie développée par Mikami pour l'addition d'un organolithien sur une oxazolidine.....	7
2.1	Synthesis of $\alpha$ -Chiral Amines .....	19
2.2	Synthesis of <i>N</i> -Phosphinoylketimines.....	19
2.3	NMR Monitoring of Hemiaminal Formation .....	21
2.4	Cleavage of the <i>N</i> -Phosphinoyl Group.....	24
3.1	Mécanisme d'activation d'amino-alcool pour l'addition d'un diorganozincique sur un aldéhyde .....	47
3.2	Synthèse du ligand DIOP mono-oxydé .....	52
3.3	Accès à l'éthylcuivre (I) à partir du Cu(OTf) <sub>2</sub> ou du (CuOTf) <sub>2</sub> ·PhMe et du Et <sub>2</sub> Zn.....	59
4.1	Synthèse de <i>N</i> -phosphinoylimine par la méthode de Stec.....	76
4.2	Synthèse de <i>N</i> -phosphinoylimines par la réaction de Kresze.....	78
5.1	Application of the Kresze Reaction Towards the Preparation of $\alpha$ -Chiral Amines.....	83
5.2	Synthesis of <i>P,P</i> -Diphenylphosphinoyl Imines <b>3</b> from Arylaldehydes.....	84

## LISTE DES ÉQUATIONS

1.1	Addition de diméthylzinc utilisant ( <i>R, R</i> ) Me-DUPHOS comme ligand .....	13
3.1	Exemples des plus importants amino-alcools chiraux utilisés pour l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur le benzaldéhyde .....	48
3.2	Exemples de ligands de type TADDOLs pour l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur le benzaldéhyde.....	49
3.3	Hypothèse expliquant la réduction du benzaldéhyde .....	52
3.4	Synthèse du ligand DIOP bis-oxydé.....	56
3.5	Réaction contrôle d'addition de diéthylzinc seul .....	57
3.6	Réaction contrôle d'addition de diéthylzinc en utilisant le triflate de zinc ...	57
4.1	Réaction de nitro-Mannich catalytique .....	70
4.2	Réaction de Mannich catalytique asymétrique.....	70
4.3	Réaction de Strecker catalytique asymétrique suivie d'une cyclisation selon la procédure de Shibasaki.....	71
4.4	Réaction de type aza-Baylis-Hillman racémique rapportée par Shi.....	71
4.5	Réaction de type Baylis-Hillman asymétrique rapportée par Hatakeyama...	72
4.6	Réduction énantiosélective de la <i>N</i> -phosphinoalcétimine de l'acétophénone utilisant LAH.....	72
4.7	Réduction énantiosélective de la <i>N</i> -phosphinoalcétimine de l'acétophénone utilisant un hydrure de cuivre .....	73
4.8	Réduction catalytique énantiosélective de <i>N</i> -phosphinoalcétimine $\alpha,\beta$ -insaturé développé par Toste.....	73

4.9	Première hydrogénation catalytique énantiosélective de la <i>N</i> -phosphinoalcétimine de l'acétophénone .....	74
4.10	Hydrogénation catalytique énantiosélective de la <i>N</i> -phosphinoalcétimine de l'acétophénone.....	74
4.11	Synthèse de <i>N</i> -phosphinoalcimine par condensation en utilisant le tétrachlorure de titane .....	75
4.12	Synthèse de l'adduit sulfinat de l'acétaldéhyde.....	76

**LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS**

$[\alpha]_D^{20}$	Pouvoir rotatoire
Å	Angström
Ac	Acétyle
AL	Acide de Lewis
anh.	Anhydride ou anhydre
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	Aqueuse ou aqueux
Ar	Aryle
Atm.	Atmosphère
Bn	Benzyle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Boc	carbonate de <i>tert</i> -butyle
Boz-PHOS	[(2,5-Dimethylphospholan-1-yl)phenyl]-2,5-dimethylphospholan 1-oxide
Br	Large («broad»)
Bu	butyle
Bu-OAB	butyle-oxazaborolidine
Bz	Benzoyle
<i>c</i>	Concentration en g/mL
°C	Degré Celsius
calcd	calculated



cat.	Catalytique
Cbz	benzyloxycarbonyl
CCM	Chromatographie sur couche mince
COD	1,5-cyclooctadiène
conc.	Concentration
$\delta$	Déplacement chimique
d	Doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dd	Doublet de doublet
ddd	Doublet de doublet de doublet
dddd	Doublet de doublet de doublet de doublet
ddt	Doublet de doublet de triplet
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DIOP	(5-[diphenylphosphino)méthyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl(diphényl)phosphine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dq	Doublet de quadruplet
dqd	Doublet de quadruplet de doublet
dt	Doublet de triplet
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
dt	doublet de triplet
<i>ee</i>	Excès énantiomère

équiv.	Équivalent
equiv	Equivalent
ES	"Electrospray"
Et	Éthyle
g	Gramme
gc	Chromatographie en phase gazeuse
h	Heure
Hex	Hexyle
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	Chromatographie en phase liquide haute performance
<i>Hz</i>	Hertz
IR	Infrarouge
<i>i</i>	iso
<i>J</i>	Constante de couplage
L	Litre ou ligand
L*	Ligand chiral
LiHMDS	Lithium hexamethyldisilazide
LAH	Hydruure de lithium et d'aluminium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LUMO	Lowest unoccupied Molecular Orbital
m	Multiplet
m	Méta
M	Molaire ou métal
MCPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque

Me	Méthyle
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
mL	Millilitre
min	Minute
mmHg	Millimètre de mercure
mmoles	Millimoles
Mp	Point du fusion
$\mu$ L	Microlitre
NMR	Nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	Ortho
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	Propyle
q	Quadruplet
qd	Quadruplet de doublet
qn	Quintuplet
<i>rd</i>	Rapport diastéréoisomère
rend.	Rendement
réf	Référence
<i>R<sub>f</sub></i>	Mobilité relative sur CCM
RMN	Résonance magnétique nucléaire

<i>rr</i>	Rapport régioisomère
r.t.	Température de la pièce
s	Singulet
sat.	Saturé
sln.	Solution
sx	Sextuplet
T	Température
t	Triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-4,5-diméthoxy-1,3-dioxolane
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyle
T. éb.	Température d'ébullition
T. fus.	Température de fusion
THF	Tétrahydrofurane
TLC	thin-layer chromatography
T.M.	Tamis moléculaire
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
t.p.	Température de la pièce
<i>tr</i>	Temps de rétention
UV	Ultra-violet

À mes parents pour leur support à tout moment....

## REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord exprimer ma sincère reconnaissance au Professeur André B. Charette qui m'a accueillie dans son groupe de recherche et m'a donné ma chance. Il est un modèle d'inspiration vers l'excellence et du dépassement de soi.

J'aimerais également remercier tous les membres du groupe pour avoir contribué à créer une ambiance stimulante. J'aimerais spécialement remercier le Dr Alessandro Boezio pour ses conseils et ses critiques constructives. Je voudrais également remercier Alexandre Côté pour ses nombreux conseils et sa générosité sans bornes. Isabelle Bonnaventure a également été d'un très grand support tout au long de mes études graduées. J'espère que l'amitié qui est née au cours de ce séjour à l'université saura durer.

Par ailleurs, je voudrais remercier le Dr Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour leurs conseils et pour l'aide apportée lors des expériences RMN. De plus, je tiens à remercier Francine Gariépy-Bélanger du laboratoire de diffraction des rayons X, Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert de l'atelier mécanique et électronique et enfin Huguette Diné du laboratoire d'analyse élémentaire.

J'aimerais aussi remercier tous ceux qui ont participé à la lecture et relecture de cet ouvrage et qui m'ont permis d'arriver au résultat final. Un remerciement tout spécial à Alexandre, Isabelle, Dr Nicole Wilb et Robert St-Amant.

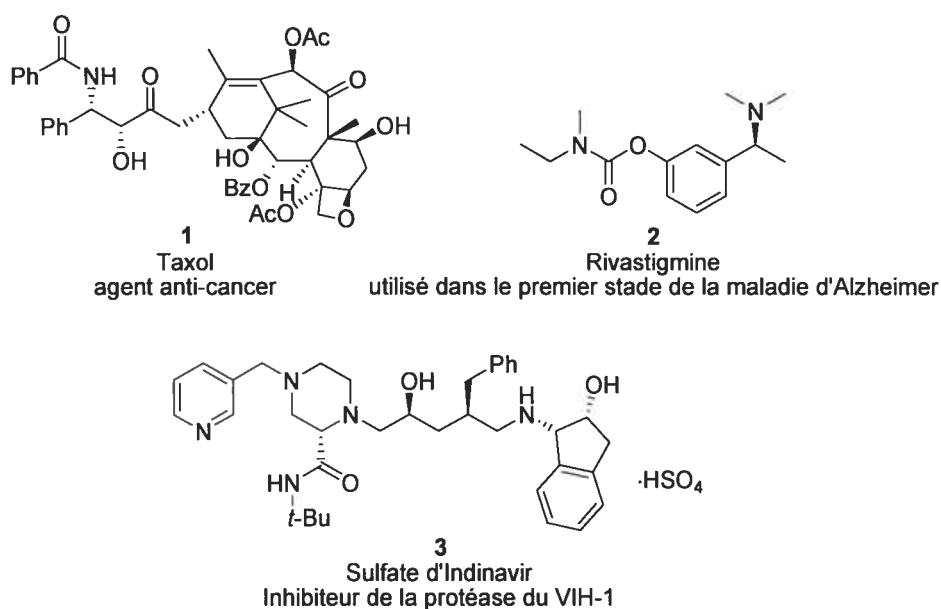
Je suis reconnaissante envers l'Université de Montréal pour l'aide financière apportée tout au long de mes études graduées.

De plus, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à ma famille pour leur amour et leur support. Je voudrais remercier mon père Réal, un bâtisseur au grand cœur, ma mère Denise pour sa grande générosité et ses multiples attentions. Finalement, un merci tout spécial à Jean-François, pour son support, son amour et son immense compréhension.

# CHAPITRE 1 : INTRODUCTION AUX DIFFÉRENTES MÉTHODOLOGIES DE SYNTHÈSE DONNANT ACCÈS AUX AMINES $\alpha$ -CHIRALES TERTIAIRES ET SECONDAIRES TRIFLUOROMÉTHYLÉES

## 1.1 Introduction

Les amines  $\alpha$ -chirales sont des composés d'une importance capitale dans la synthèse de molécules pour l'industrie pharmaceutique. En effet, on retrouve ces unités dans la composition de plusieurs médicaments comme le montre la figure 1.1.

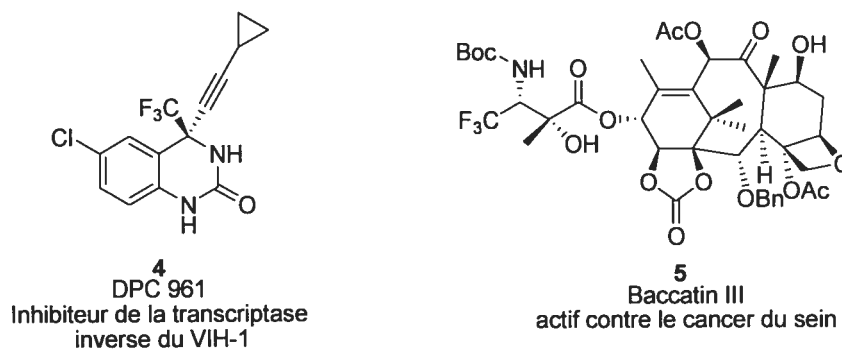


**Figure 1.1 : Produits biologiquement actifs contenant une amine  $\alpha$ -chirale**

Le Taxol **1** est un agent anti-cancer.<sup>1</sup> La Rivastigmine **2** est communément utilisée pour traiter les patients aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer.<sup>2</sup> Finalement le sulfate d'Indinavir **3** est utilisé comme un inhibiteur sélectif de la protéase du virus



de l'immunodéficience humaine (VIH-1).<sup>3</sup> Les amines chirales tertiaires trifluorométhylées sont également des dérivés importants dans la synthèse de médicaments (Figure 1.2).



**Figure 1.2 : Produits biologiquement actifs contenant une amine chirale tertiaire trifluorométhylée**

Le DPC 961 **4** est un inhibiteur de la transcriptase inverse et permet de traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).<sup>4</sup> Le composé **5**, le baccatin III, est biologiquement actif contre le cancer du sein.<sup>5</sup>

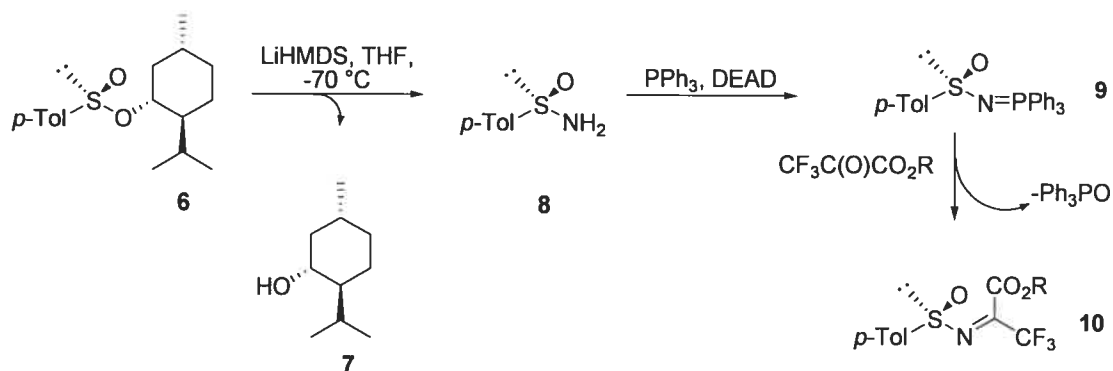
Les groupements trifluorométhyles sont connus pour avoir un caractère hydrophobe important. Ces caractéristiques sont reliées à l'importante électronégativité de l'atome de fluore (4.0 selon l'échelle de Pauling). Le caractère électronégatif élevé du fluore augmente la stabilité oxydative et thermique du lien C-F. Ces caractéristiques font en sorte que l'unité trifluorométhyle est utilisée pour la synthèse de médicaments agissant au niveau du cortex cérébral.<sup>6</sup> Ainsi, au cours des sections suivantes les méthodologies de synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales secondaires et tertiaires trifluorométhylées seront présentées.

## 1.2 Précédents sur la synthèse d'amines $\alpha$ -chirales tertiaires trifluorométhylées

Dans la littérature, un bon nombre de méthodologies existent pour la synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales tertiaires trifluorométhylées. Cependant, toutes les méthodes décrites sont diastéréosélectives et nécessitent l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Le fait que le substrat de départ porte déjà la chiralité implique des coûts supplémentaires si on compare au système qui sera présenté au chapitre 2, où la chiralité est induite *via* l'utilisation d'un ligand en quantité catalytique. Par ailleurs, la majorité des systèmes utilisant un auxiliaire chiral comme source de chiralité ne mentionne pas que la récupération de l'auxiliaire chiral à la fin de la réaction est possible. En effet, l'auxiliaire est clivé avant de récupérer le produit désiré.

### 1.2.1 Additions diastéréosélectives utilisant des sulfoxides chiraux comme auxiliaires

Le groupe de recherche du professeur Solladié a été le premier à rapporter la synthèse des sulfinimines chirales, **8**.<sup>7</sup> Le groupe de Davis a par la suite appliqué aux sulfinimines chirales la réaction de Staudinger (Schéma 1.1).<sup>8</sup> Afin d'obtenir la sulfinimine **10** énantiomériquement pure, le dérivé du menthol (-)-**6** est traité avec LiHMDS pour ainsi obtenir la *p*-toluènesulfonamine **8**. Ensuite l'imino-phosphorane **9** est généré en traitant la *p*-toluènesulfonamine **8** avec la triphénylphosphine et le azodicarboxylate de diéthyle (DEAD). Finalement, la sulfinimine **10** est obtenue par la réaction de Staudinger en traitant l'imino-phosphorane avec un trifluoropyruvate.

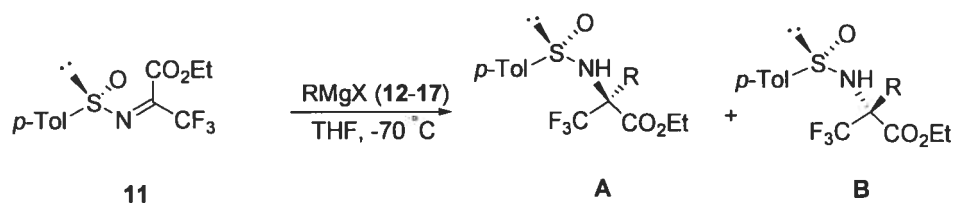


**Schéma 1.1 : Synthèse de sulfoxydes chiraux selon l'approche de Davis**

Par la suite les professeurs Bravo et Zanda ont rapporté la première méthodologie d'addition d'un réactif de Grignard (**12-17**) sur une sulfinimine de trifluoropyruvate **11** (Tableau 1.1).<sup>9</sup> Toutefois, les diastérosélectivités rapportées sont moyennes, soit de 55 :45 jusqu'à un maximum de 87 :13. On remarque que les meilleurs résultats rapportés (entrées 1 et 2) sont obtenus dans le cas où R est le plus encombré. L'encombrement favorise une meilleure sélectivité dans ce cas-ci.

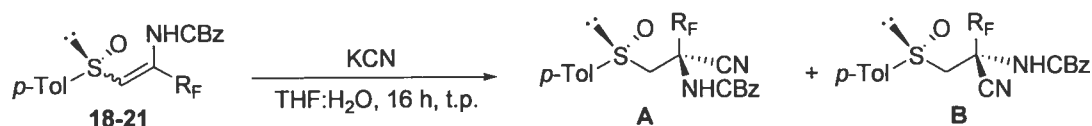
Les mêmes auteurs ont également rapporté l'addition d'un groupement cyano sur une énamine.<sup>10</sup> Ce système présenté au tableau 1.2 est similaire à celui présenté au tableau 1.1. Les diastérosélectivités restent moyennes 65 :35 dans le meilleur des cas.

**Tableau 1.1 : Méthodologie développée par Bravo et Zanda pour l'addition d'un réactif de Grignard sur une sulfinimine de trifluoropyruvate**



Entrée	R	X	Rendement (%)	d.r A: B
1	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>12</b> )	Br	65	87:13
2	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>13</b> )	Cl	72	84:16
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ( <b>14</b> )	Cl	55	74:26
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ( <b>15</b> )	Br	70	73:27
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ( <b>16</b> )	Cl	55	72:28
6	CH <sub>3</sub> ( <b>17</b> )	Cl	52	55:45

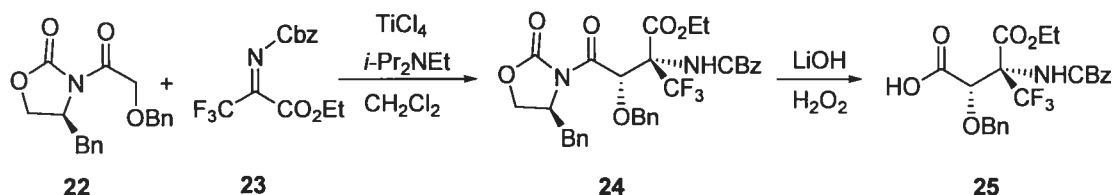
**Tableau 1.2 : Méthodologie développée par Bravo et Zanda pour l'hydrocyanation d'une énamine**



Entrée	R <sub>F</sub>	Énamine	Rendement (%)	A:B
1	CF <sub>3</sub> ( <b>18</b> )	Z	90	65:35
2	CF <sub>2</sub> H ( <b>19</b> )	Z	92	65:35
3	CF <sub>2</sub> H ( <b>20</b> )	E	90	65:35
4	CF <sub>2</sub> Cl ( <b>21</b> )	Z	90	55:45

### 1.2.2 Additions diastéréosélectives d'un énolate dérivé de l'auxiliaire d'Evans

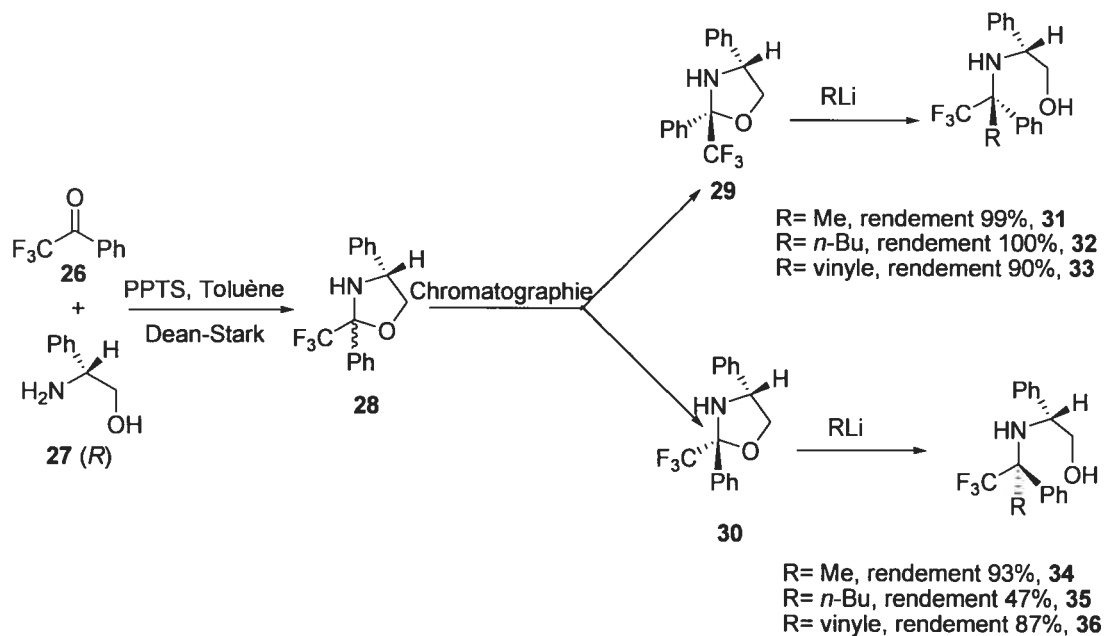
Enfin, les groupes des professeurs Bravo et Zanda ont rapporté une réaction de type Mannich diastéréosélective utilisant l'auxiliaire d'Evans comme source de chiralité (Schéma 1.2).<sup>11</sup> L'auxiliaire est ensuite clivé en présence d'hydroxyde de lithium pour obtenir l'acide correspondant **25**. Cependant, cette méthode présente l'inconvénient d'être trop spécifique. Les diastéréosélectivités sont de 91 :9 en faveur du composé **25** et les deux diastéréomères ne sont pas séparables par chromatographie éclair.



**Schéma 1.2 : Méthodologie développée par Bravo et Zanda utilisant la réaction de Mannich**

### 1.2.3 Additions diastéréosélectives sur une oxazolidine-1,3 disubstituée

Mikami a également publié un système d'addition d'un organolithien sur une oxazolidine-1,3 disubstituée.<sup>12</sup> Le mélange des deux diastéréomères **28** obtenus par la condensation de la trifluorométhylacétophénone et du (*R*)-phénylglycinol est séparable par chromatographie éclair. L'oxazolidine-1,3 disubstituée isolée est alors traitée avec deux équivalents d'un organolithien pour ainsi obtenir les produits d'addition (**31-36**) (Schéma 1.3).



**Schéma 1.3: Méthodologie développée par Mikami pour l'addition d'un organolithien sur une oxazolidine**

Il est à noter que cette méthodologie a été rapportée pour un seul substrat, la trifluoroacétophénone (**26**).

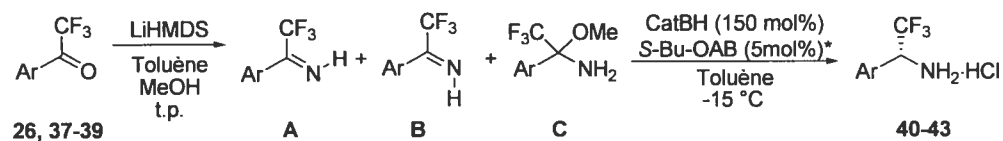
### 1.3 Précédents sur la synthèse d'amines $\alpha$ -chirales secondaires trifluorométhylées

La synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales secondaires est également rapportée dans la littérature. Elle peut entre autre être réalisée par la réduction énantiosélective de cétimines ou encore par l'addition sur un seul isomère d'un imine obtenu par l'ouverture d'un oxazolidine. Finalement l'addition diastéréosélective sur une hydrazone peut également mener à la synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales secondaires.

### 1.3.1 Réduction énantiosélective de cétones trifluorométhylées utilisant le catécholborane (150 mol %) et le (*S*)-Bu-OAB comme catalyseur chiral

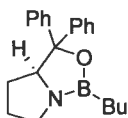
Le groupe de chimie des procédés de la compagnie Merck a mis au point la réduction de cétones trifluorométhylées utilisant le catécholborane (catBH) et le (*S*)-butyle-oxazaborolidine ((*S*)-Bu-OAB) comme catalyseur chiral (Tableau 1.3).<sup>13</sup>

**Tableau 1.3 : Méthodologie développée par Merck de réduction catalytique asymétrique de cétones trifluorométhylées**



Entrée	Ar	A:B:C	Produit	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph (26)	18:8:74	40	87	86
2	2-naphthyl (37)	45:15:46	41	86	75
3	3-MeSC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (38)	57:23:20	42	84	85
4	2-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (39)	76:24:0	43	88	98

\*: (*S*)-Butyle-oxazaborolidine

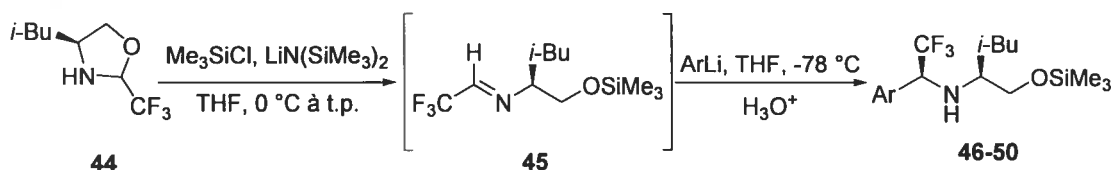


Les énantiosélectivités obtenues par cette méthode sont de modérées à excellentes. Les rendements obtenus sont bons. Cependant, ce système est applicable seulement aux cétones trifluorométhylées contenant un groupement aryle. Les auteurs ne rapportent pas d'exemples de dérivés alkyles.

### 1.3.2 Additions diastéréosélectives d'un organolithien sur un seul isomère d'une imine obtenue *via* l'ouverture d'une oxazolidine

Le groupe de chimie des procédés de la compagnie Merck a mis au point l'addition d'un organolithien sur un seul isomère d'une imine.<sup>14</sup> En effet, un seul isomère est obtenu après avoir traité l'oxazolidine **44** avec LiHMDS (Tableau 1.4). Ensuite, l'addition d'un organolithien (ArLi) est faite sur l'imine *E* **45**.

**Tableau 1.4 : Méthodologie développée par Merck de l'addition d'un aryle lithium sur un seul isomère obtenu après ouverture de l'oxazolidine **44****



Entrée	Ar	Produit	rendement (%)	<i>d.r.</i>
1	1-naphthyle	<b>46</b>	89	40:1
2	2-furyle	<b>47</b>	60	40:1
3	3-pyridyle	<b>48</b>	76	36:1
4	4-Br-Ph	<b>49</b>	82	40:1
5	4-MeO-Ph	<b>50</b>	89	40:1

Les rendements des produits d'addition varient de modérés à bons. Les diastéréosélectivités obtenues sont excellentes. Les auteurs rapportent le clivage oxydatif du produit d'addition (**46-50**) en utilisant le tétraacétate de plomb et une solution de HCl dans l'éthanol pour obtenir l'amine libre.



### 1.3.3 Additions diastéréosélectives sur une hydrazone chirale

Le groupe de recherche du professeur Enders a mis au point un système d'addition diastéréosélective d'un organolithien sur une hydrazone chirale (Tableau 1.5).<sup>15</sup>

**Tableau 1.5 : Additions diastéréosélectives d'organolithiens sur une hydrazone chirale**

Entrée	R	Produit	rendement %	<i>d.r.</i>
1	<i>n</i> -Bu	<b>52</b>	79	98
2	Et	<b>53</b>	48	98
3	<i>n</i> -Pr	<b>54</b>	65	98
4	<i>n</i> -Hex	<b>55</b>	68	98
5	Ph	<b>56</b>	15	98

Les rendements obtenus par cette méthodologie varient de très faibles à bons. Les diastéréosélectivités sont excellentes. L'auteur ne stipule pas s'il est possible de convertir l'hydrazine **52-56** en amine libre. Par ailleurs, il traite les produits d'addition **52-56** avec une base, la triéthylamine, puis ensuite avec le chlorure de benzoyle et, finalement, l'hydrazine est clivée avec l'iodure de samarium, pour générer les benzamides correspondants.

Ainsi, les principaux systèmes donnant accès aux amines  $\alpha$ -chirales tertiaires ou secondaires trifluorométhylées ont été présentés ci-haut. Au long du chapitre 2, la méthodologie donnant accès aux amines  $\alpha$ -chirales tertiaires trifluorométhylées sera abordée. Celle-ci est basée sur l'addition catalytique énantiosélective de réactifs organozinciques sur des cétimines trifluorométhylées catalysées au cuivre.

#### **1.4 Recherche de catalyse énantiosélective sur les *N*-diphénylphosphinoylimines**

Le système au cuivre présenté au chapitre 2 a premièrement été développé sur le *N*-diphénylphosphinoylimines par le Dr. Alessandro Boezio. Il a d'une part fallu observer qu'il est possible de catalyser l'addition de diéthylzinc sur une imine en utilisant une bis-phosphine. Ensuite un nouveau ligand le Boz-PHOS a été synthétisé afin d'améliorer cette méthodologie.

##### **1.4.1 Recherche de catalyse énantiosélective en utilisant divers ligands**

Le système catalytique a été développé dans le groupe du professeur Charette en 2003.<sup>16</sup> La première observation qui a été faite en ce qui concerne ce système, est qu'il est possible de catalyser l'addition de diéthylzinc sur l'imine du benzaldéhyde **57** en utilisant une quantité catalytique de triflate de cuivre (II) et un ligand de type bis-phosphine. Le solvant utilisé est le toluène et la température de la réaction est de 0 °C (Tableau 1.6).

**Tableau 1.6 : Premiers résultats obtenus d'additions de diéthylzinc en présence du complexe Cu(OTf)<sub>2</sub>-ligand**

$$\text{Ph}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-\text{P}(\text{O})(\text{Ph})_2 \xrightarrow[\text{Toluène, 0 °C, 18 h}]{\text{Ligand (5.5 mol\%), Cu(OTf)}_2 \text{ (5.0 mol\%), Et}_2\text{Zn (2.0 équiv.)}} \text{Ph}-\text{C}(\text{H})(\text{Et})-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{Ph})_2$$

**57**  **58**

Entrée	Ligand	Conversion (%)	ee (%)
1	(S)-NMDPP	95	4
2	(R,R)-DIOP	81	14
3	(R)-BINAP	75	39
4	(S,S)-CHIRAPHOS	81	21
5	(R,R)-Me-DUPHOS	95	94

**Tableau 1.7 : Optimisation de l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur divers aryl-N-diphénylphosphinoylimines en utilisant le (R,R) Me-DUPHOS·Cu(OTf)<sub>2</sub> comme complexe**

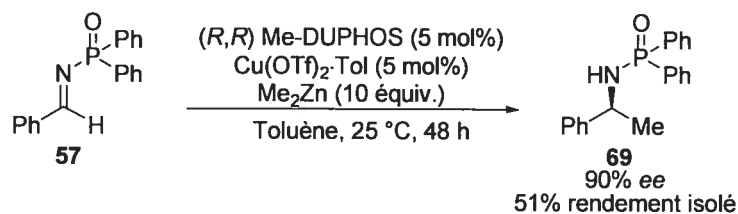
$$\text{R}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-\text{P}(\text{O})(\text{Ph})_2 \xrightarrow[\text{Toluène, 0 °C, 48h}]{\text{(R,R) Me-DUPHOS (5.0 mol\%), Cu(OTf)}_2 \text{ (10.0 mol\%), Et}_2\text{Zn (2.0 équiv.)}} \text{R}-\text{C}(\text{H})(\text{Et})-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{Ph})_2$$

**57, 59-63**  **58, 64-68**

Entrée	R	Produit	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph ( <b>57</b> )	<b>58</b>	94	96
2	4-Me-Ph ( <b>59</b> )	<b>64</b>	91	95
3	3-Me-Ph ( <b>60</b> )	<b>65</b>	98	94
4	4-Cl-Ph ( <b>61</b> )	<b>66</b>	95	90
5	4-Br-Ph ( <b>62</b> )	<b>67</b>	96	92
6	1-naphthyle ( <b>63</b> )	<b>68</b>	93	92

Selon les résultats obtenus, seul le (*R,R*)-Me-DUPHOS donne de bonnes conversions (95%) et de bonnes énantiosélectivités (94%). Après l'optimisation de cette réaction, une première série de résultats a alors été obtenue (Tableau 1.7).

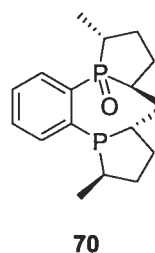
Les rendements et les énantiosélectivités obtenus sont supérieurs à 90% dans tous les cas. Par la suite, l'addition de diméthylzinc a été testée dans les mêmes conditions. Cependant, le meilleur rendement obtenu pour l'addition de diméthylzinc était de 51% (Équation 1.1).



**Équation 1.1 :** Addition de diméthylzinc en utilisant (*R,R*) Me-DUPHOS·Cu(OTf)<sub>2</sub> comme complexe

#### 1.4.2 Recherche de catalyse énantiosélective en utilisant le Boz-PHOS

Étant donné que l'addition de diméthylzinc ne s'effectue pas de façon efficace, des modifications au système ont alors été apportées : un nouveau ligand a alors été synthétisé, soit le monoxido du Me-DUPHOS (Boz-PHOS **70**, Figure 1.3).



**Figure 1.3 :** Nouveau ligand : Boz-PHOS

Il s'agit d'un ligand de type hémilabile. Cette propriété confère au ligand une activité accrue. Après optimisation des conditions réactionnelles, les résultats suivants ont été obtenus où les excès énantiomères sont plus élevés tout comme les rendements (Tableau 1.8).<sup>17</sup>

**Tableau 1.8 : Résultats optimaux de l'addition de diméthylzinc et diéthylzinc en utilisant Boz-PHOS-Cu(OTf)<sub>2</sub> comme complexe**

Entrée	R <sup>1</sup>	Produit	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph (57)	69	Me	87	97
2	Ph (57)	58	Et	96	98
3	4-Me-Ph (59)	64	Et	94	98
4	3-Me-Ph (60)	65	Et	96	97
5	4-Cl-Ph (61)	66	Et	97	97
6	4-Br-Ph (62)	67	Et	97	97
7	1-naphthyle (63)	68	Et	93	97

Ainsi, au chapitre 2, l'application au système d'addition de réactifs organozinciques à la synthèse de cétimines trifluoréméthylées sera abordée.

## 1.5 Références

- (1) Nicolaou K. C.; Dai W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15.
- (2) Anand, R.; Gharabawi, G.; Enz, A. *J. Drug. Dev. Clin. Pract.* **1996**, *8*, 109.
- (3) Gulick, R. M.; Mellors, J. W.; Hevlir, D.; Eron, J. J.; Gonzalez, C.; McMahon, D.; Richman, D. D.; Valentine, F. T.; Jonas, L.; Meibohm, A.; Emini, E. A.; Chodakewitz, J. A. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 734.
- (4) Chen, H.; Shockcor, J.; Chen, W.; Espina, R.; Gan, L. S.; Mutlib, A. E. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 388.
- (5) Battaglia, A.; Bernacki, R. J.; Bertucci, C.; Bombardelli, E.; Cimitan, S.; Ferlini, C.; Fontana, G.; Guerrini, A.; Riva, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4822.
- (6) *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Banks, R. E., Eds.; Ellis Horwood: New York, 1979.
- (7) (a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435; (b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1552; (c) Solladié, G.; Fréchou, C.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *52*, 1912; (d) Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649.
- (8) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7037.
- (9) Bravo, P.; Crucianelli, M.; Vergani, B.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7771.
- (10) Bravo, P.; Capelli, S.; Meille, S. V.; Seresini, P.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 2321.

- (11) Bravo, P.; Fustero, S.; Guidetti, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8731.
- (12) Ishii, I.; Miyamoto, F.; Higashiyama, K.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1199.
- (13) Gosselin, F.; O'Shea, P.; Roy, S.; Reamer, R. A.; Chen, C-Y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355.
- (14) Gosselin, F.; Roy, A.; O'Shea, P. D.; Chen, C.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 641.
- (15) Enders, D.; Funabiki, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1575.
- (16) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692.
- (17) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260.

**CHAPITRE 2 : CATALYTIC ASYMMETRIC SYNTHESIS OF  $\alpha,\alpha,\alpha$ -  
TRIFLUOROMETHYL AMINES BY THE COPPER CATALYZED  
NUCLEOPHILIC ADDITION OF DIORGANOZINC REAGENTS TO IMINES**

**Caroline Lauzon and André B. Charette\***

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,  
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Article accepté le 8 mai 2006, par le journal *Organic Letters*.

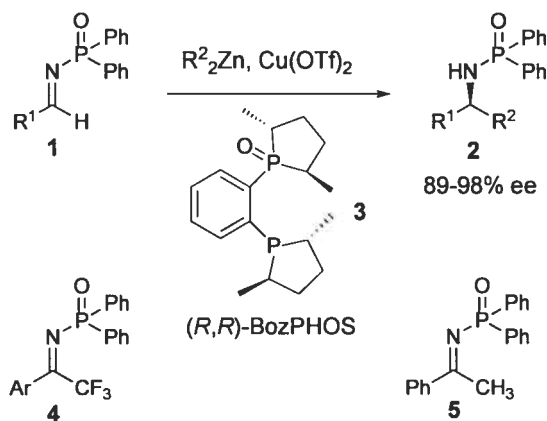


## 2.1. Abstract

A copper-catalyzed asymmetric addition of diorganozinc reagents to *N*-phosphinoylimines has been developed for the synthesis of  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoromethyl amines. The trifluoromethyl ketimines, generated in situ from the corresponding hemiaminals, led to the chiral amides in high yields (71-89%) and excellent enantiocontrol (91-99% *ee*).

## 2.2. Results and discussion

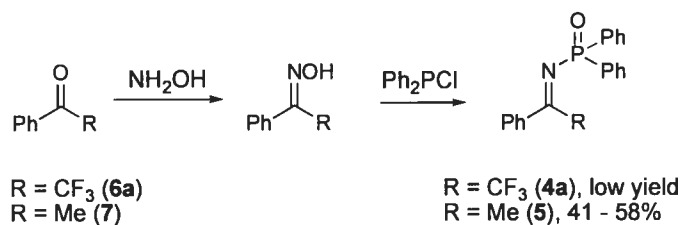
The incorporation of lipophilic trifluoromethyl groups in bioactive compounds is a popular strategy to increase their bioavailabilities by increasing their ability to cross membranes. In addition, the strength of the carbon-fluorine bond generally results in an increased metabolic stability relative to the parent C-H analog.<sup>1</sup> Although there are many known methods for the enantioselective synthesis of tertiary chiral amines bearing a trifluoromethyl group, the majority rely on the use of chiral auxiliaries.<sup>2,3</sup> Even though there are a number of catalytic asymmetric addition of diorganozinc reagents to aldimines,<sup>4</sup> extension of these approaches to ketimines has not been reported so far. We have recently reported a copper-catalyzed asymmetric addition of diorganozinc reagents to *N*-phosphinoylimines involving bis(phosphine) monoxide ligand **3** (Scheme 2.1).<sup>5</sup> Herein, we report a new method for the preparation of  $\alpha$ -trifluoromethyl-substituted amines based on this asymmetric transformation and the use of a new precursor to imine **4**.



**Scheme 2.1** Synthesis of  $\alpha$ -Chiral Amines

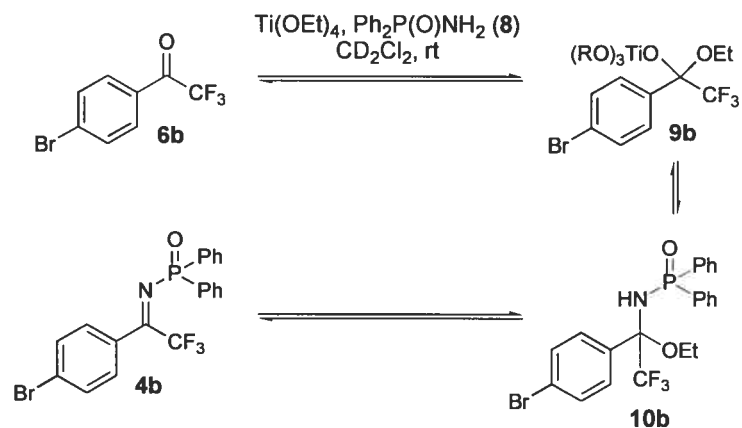
Although *N*-phosphinoylimines derived from ketones are significantly less reactive than those synthesized from aldehydes, it was anticipated that trifluoromethyl-substituted imines **4** should display similar reactivities as the corresponding aldimines. No addition to imine **5** was observed upon treatment with diethylzinc (3 equiv),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (5 mol%) and BozPHOS (3, 5 mol%) and quenching experiments with deuterium oxide indicated that deprotonation to generate the  $\alpha$ -metalloimine was the main reaction pathway instead of nucleophilic addition.

The synthesis of an *N*-phosphinoylketimine using the Stec reaction<sup>6</sup> was accomplished in moderate to good yields from acetophenone (Scheme 2.2).<sup>7</sup>



**Scheme 2.2** Synthesis of *N*-Phosphinoylketimines

However, when these conditions were applied to trifluoroacetophenone, only low yields of imine **4a** were observed.<sup>8</sup> A screening of several Lewis acids to mediate the condensation between  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-4-bromoacetophenone (**6b**) and *P,P*-diphenyl phosphinamide (**8**) did not lead to any improvement in the yield of **4b**. However, hemiaminal **10b** was obtained when  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  was used as the Lewis acid (Scheme 2.3).  $^{19}\text{F}$  NMR monitoring of the reaction indicated that when **6b** (-72.3 ppm) was mixed with **8** and  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , **9b** was rapidly formed (broad singlet between -80.5 and -81.5 ppm) along with residual ketone. The integration of this species (**9b**) slowly decreased over time, forming in its place hemiaminal **10b** (-78.2 ppm) and a small amount of imine **4b** (-70.8 ppm). Although this transformation was extremely slow and the various compounds were in equilibrium, only a small amount of imine **4b** was formed (after 4 days and using 3 equiv of ketone). Although we could detect significant quantities (up to 10%) of imine **4b** by NMR monitoring of the reaction, all our attempts to isolate it from this reaction mixture were unsuccessful, since it underwent rapid hydrolysis back to ketone **6b** upon work-up. However, the latter was recycled in all the reactions. Hemiaminal **10b** was a convenient starting material and surrogate for imine **4b** since it could be isolated as a colorless, air-stable and easy to manipulate solid. Furthermore, previous results from our laboratory established that ethylzinc ethoxide (the possible by-product resulting from the hemiaminal decomposition into the imine) was a compatible additive in the copper-catalyzed nucleophilic addition chemistry.<sup>9</sup>



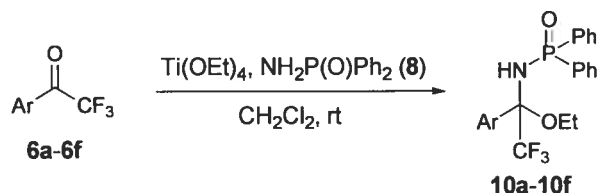
**Scheme 2.3** NMR Monitoring of Hemiaminal Formation

The isolated yield of hemiaminals **10a-10f** from various trifluoromethyl ketones ranged between 47 and 63% (Table 2.1).<sup>10</sup> We envisioned that hemiaminals **10** could be used to generate the corresponding imines in situ. This was confirmed by spectroscopically observing the formation of the imine when diethylzinc was added to a solution of the pure hemiaminal in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Several other titanium based Lewis acids were tested, but lower yields of the hemiaminal adduct and/or of the imine were observed.<sup>11,12</sup>

With the trifluoromethylimines in hand, the nucleophilic addition chemistry was tested using our optimized set of reaction conditions.<sup>14</sup> When hemiaminal **10a** was treated with 3.0 equiv of  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Cu(OTf)}_2$  (10 mol%) and (*R,R*)-BozPHOS (5 mol%), the desired product was obtained in high yield and high enantioselectivity (Table 2.2, entry 1). The enantiomeric excesses ranged from 91% to 97% for the ethyl group transfer to the various substrates. The addition of less reactive dimethylzinc proceeded well. For the three substrates that were tested, the enantiomeric excesses

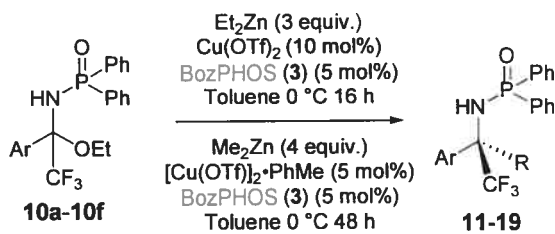
were higher for methyl group transfer than for ethyl (Table 2.2, entry 1 vs 2; 3 vs 4 and 5 vs 6). This is in contrast with our previous report for the addition to aldimines.

**Table 2.1** Synthesis of Hemiaminal **10a-10f**<sup>13</sup>

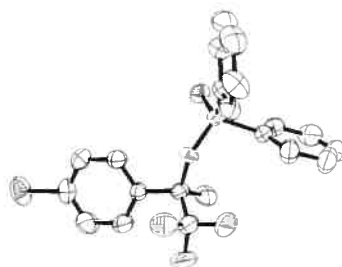


Entry	Ar (Ketone)	Yield (%)	Product
1	Ph ( <b>6a</b> )	47	<b>10a</b>
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6b</b> )	56	<b>10b</b>
3	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6c</b> )	53	<b>10c</b>
4	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6d</b> )	46	<b>10d</b>
5	2-Naphthyl ( <b>6e</b> )	51	<b>10e</b>
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>6f</b> )	63	<b>10f</b>

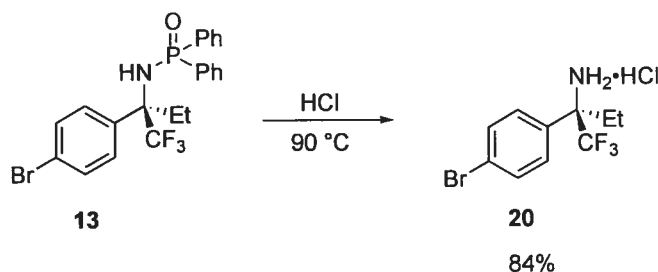
Although the absolute stereochemistry for most entries was not unambiguously established, an X-ray crystal structure of the product in entry 4 was obtained with a suitable value for the Flack parameter (-0.047(18)) confirming that the absolute chemistry was consistent with that observed for the addition to aldimines (Figure 2.1).

**Table 2.2 Nucleophilic Addition to Hemiaminal 10a-10f**

Entry	Starting Material	R (Product)	Yield (%)	ee (%)
1	Ph ( <b>10a</b> )	Et ( <b>11</b> )	83	91
2	Ph ( <b>10a</b> )	Me ( <b>12</b> )	85	99
3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10b</b> )	Et ( <b>13</b> )	71	95
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10b</b> )	Me ( <b>14</b> )	89	97
5	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10c</b> )	Et ( <b>15</b> )	78	95
6	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10c</b> )	Me ( <b>16</b> )	84	99
7	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10d</b> )	Et ( <b>17</b> )	77	97
8	2-Naphthyl ( <b>10e</b> )	Et ( <b>18</b> )	73	94
9	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10f</b> )	Et ( <b>19</b> )	71	93

**Figure 2.1 ORTEP Representation of Protected Amine 14**

The cleavage of the *N*-phosphinoyl group is usually quite facile. However, in this case, the free amine was obtained by heating the phosphinamide **13** in concentrated hydrochloric acid at 90 °C for 9 h (Scheme 2.4).<sup>15</sup>



**Scheme 2.4 Cleavage of the *N*-Phosphinoyl Group**

### 2.3 Conclusions

In summary, we have developed the first catalytic asymmetric synthesis of  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -trifluoromethylamines. The reaction proceeds with high stereocontrol from a novel stable imine precursor.

### 2.4 Acknowledgments

Acknowledgment. This work was supported by the National Science and Engineering Research of Canada (NSERC), Merck Frosst Canada & Co., Boehringer Ingelheim (Canada), Ltd., and the Université de Montréal.

Supporting Information Available. Experimental procedures and data for each reaction. Characterization spectra for new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## 2.5 Experimental

### General

Unless otherwise stated, reactions were run under argon atmosphere with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques for manipulating air-sensitive compounds.<sup>16</sup> Anhydrous *N,N*-dimethylformamide, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran and benzene were obtained by filtration through drying columns using a GlassContour system (Irvine, CA). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated, glass-backed silica gel (Merck 60 F<sub>254</sub>). Visualization of the developed chromatogram was performed by UV and aqueous potassium permanganate. Flash column chromatographies were performed using 230-400 mesh silica.<sup>17</sup> Melting points are uncorrected. Optical rotations were determined at 589 or 546 nm. Data are reported as follows:  $[\alpha]_{\lambda}^{\text{temp}}$ , concentration (*c* in g/100 mL), and solvent. Chemical shifts for <sup>1</sup>H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the chloroform (7.27 ppm) as the internal standard. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, integration. Chemical shifts for <sup>13</sup>C NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of the deuteriochloroform (77.00 ppm) as the internal standard. Chemical shift for <sup>19</sup>F NMR spectra are recorded in parts per million from trifluorotoluene (-63.9 ppm) as the internal standard. All <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained with complete



proton decoupling. High performance liquid chromatography data are reported as follows: column type, eluent, flow rate, and retention time ( $t_r$ ).

### Reagents

Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  and  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  were purchased from Strem Chemicals,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  was purchased from Akzo Nobel Chemicals, and  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  was purchased from Aldrich. *P,P*-Diphenylphosphinic amide was prepared according to the procedure developed by Stec.<sup>18</sup> Racemic samples for HPLC or SFC analysis were prepared by addition of  $\text{EtMgBr}$  or  $\text{MeMgBr}$  to the hemiaminals **10a-10f** in THF.

### General procedure for the synthesis of hemiaminals 10

To a solution of *P,P*-diphenylphosphinic amide (**8**) (167 mg, 0.770 mmol, 1.10 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) was added the corresponding trifluoromethyl ketone (2.10 mmol, 3.00 equiv) and titanium ethoxide (294  $\mu\text{L}$ , 1.40 mmol, 2.00 equiv). After stirring at rt for 96 h, the reaction was quenched with a mixture of sand (5 g) and  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (2 g).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) was added and the reaction was stirred at rt for 30 min. The suspension was then filtered and washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration and purification by flash chromatography (50% EtOAc:hexanes) gave the corresponding hemiaminal as a colorless solid.

**General procedure for diethylzinc addition to hemiaminals 10**

Anhydrous toluene (2 mL) was added to a mixture of (*R,R*)-MeDuPHOS monoxide (**3**) (6.1 mg, 0.019 mmol, 0.05 equiv) and Cu(OTf)<sub>2</sub> (14 mg, 0.038 mmol, 0.10 equiv). The resulting heterogeneous dark green solution was stirred for 1 h at rt. Neat diethylzinc (117 μL, 1.14 mmol, 3.00 equiv) was then added at rt and the resulting red-brown suspension was stirred for an additional 20 min before cooling to 0 °C. After 10 min of stirring, a cooled solution (0 °C) of the hemiaminal (0.38 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1 mL + 1 mL for washing) was cannulated (using a teflon cannula) into the catalyst suspension. After stirring 16 h at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (7 mL) and the aqueous phase was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and purification by flash chromatography (50% EtOAc:hexanes) gave the corresponding addition product as a colorless solid.

**General procedure for dimethylzinc addition to hemiaminals 10**

Anhydrous toluene (3 mL) was added to (*R,R*)-MeDuPHOS monoxide (**3**) (10.0 mg, 0.030 mmol, 0.05 equiv) and [Cu(OTf)<sub>2</sub>•PhMe] (16 mg, 0.030 mmol, 0.05 equiv). The resulting heterogeneous yellow solution was stirred for 1 h at rt. Neat dimethylzinc (165 μL, 2.38 mmol, 4.00 equiv) was added at rt and the resulting yellow suspension was stirred for an additional 20 min before cooling to 0 °C. After 10 min, a cooled solution (0 °C) of the hemiaminal (0.60 mmol, 1.00 equiv) in toluene (2 mL + 1 mL for washing) was cannulated (using a teflon cannula) into the catalyst suspension. After stirring for 48 h at 0 °C, the reaction was quenched with

saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (7 mL) and the aqueous phase was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration and purification by flash chromatography gave the corresponding addition product as a colorless solid.

#### **Typical procedure for the cleavage of the *P,P*-diphenylphosphinoyl group**

Protected amine **9** (0.446 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in concentrated aqueous HCl (3 mL). The mixture was heated to 90 °C for 9 h. The reaction was cooled to rt and neutralized with aqueous NaOH (1 M). The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 7 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was then evaporated. The amine was precipitated as its hydrochloride salt from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  using a solution of HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 M) (4.46 mmol, 10.0 equiv) to give a colorless solid.

#### ***N*-(1-Ethoxy-2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)-*P,P*-diphenylphosphinic amide (10a)**

The general procedure described above was followed. Yield: 47%; mp 91-92 °C;  $R_f$  0.68 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.95-7.89 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.37-7.24 (m, 5H), 4.06 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.82 (qdd,  $J = 15.1, 7.1, 6.9$  Hz, 1H), 3.73 (qdd,  $J = 15.4, 7.1, 6.9$  Hz, 1H), 1.25 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  134.0, 133.9, 133.5, 132.3, 132.2, 131.8, 131.7, 131.7, 131.7, 131.6, 131.4, 131.2, 129.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 121.4, 89.0, 60.1, 14.7;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)  $\delta$  -77.5;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 120 MHz)  $\delta$  19.3; FTIR (Neat) 3108, 2530, 1265, 1178, 1123, 909,

736, 705, 633  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2\text{P}$   $[\text{M-OEt}]^+$ : 374.1  $m/z$ , Found: 374.0  $m/z$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2\text{P}$ : C, 63.01; H, 5.05; N, 3.34. Found: C, 62.69; H, 5.40; N, 3.21.

***N*-[1-(4-Bromophenyl)-1-ethoxy-2,2,2-trifluoroethyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (10b)**

The general procedure described above was followed. Yield: 56%; mp 112-116 °C;  $R_f$  0.52 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.89-7.84 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.56-7.41 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 5H), 7.35 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.11 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.86 (qdd,  $J = 15.1, 7.1, 6.9$  Hz, 1H), 3.76 (qdd,  $J = 15.1, 7.1, 6.9$  Hz, 1H), 1.26 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  132.9, 132.8, 132.5, 132.4, 131.7, 131.7, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 131.3, 131.2, 130.6, 129.9, 128.2, 128.0, 127.9, 123.7, 122.9, 88.1, 60.1, 14.6;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)  $\delta$  -77.6;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 120 MHz)  $\delta$  19.5; FTIR (Neat) 3080, 2901, 1590, 1479, 1291, 1195, 1067, 980, 824, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{P}$   $[\text{M-OEt}]^+$ : 452.0. Found: 452.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}_2\text{P}$ : C, 53.03; H, 4.05; N, 2.81. Found: C, 53.02; H, 3.76; N, 2.77.

***N*-[1-Ethoxy-2,2,2-trifluoro-1-(3-methylphenyl)ethyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (10c)**

The general procedure described above was followed. Yield: 53%; mp 104 °C;  $R_f$  0.44 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.95-7.88 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.52-7.29 (m, 8H), 7.16 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H),

4.10 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.21 (br s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  137.5, 134.1, 133.7, 133.6, 132.4, 131.9, 131.8, 131.6, 131.6, 131.3, 130.2, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 125.2, 123.2, 89.1, 60.0, 21.3, 14.8;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 282 MHz)  $\delta$  -77.6;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 120 MHz)  $\delta$  18.1; FTIR (Neat) 3058, 2979, 2901, 1591, 1484, 1438, 1268, 1155, 1120, 1068, 893, 722, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2\text{P}$  [M-OEt] $^+$ : 388.1. Found: 388.1. Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2\text{P}$ : C, 63.74; H, 5.35; N, 3.23. Found: C, 63.70; H, 5.28; N, 3.17.

***N*-[1-Ethoxy-2,2,2-trifluoro-1-(4-methylphenyl)ethyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (10d)**

The general procedure described above was followed. Yield: 46%; mp 107-108 °C;  $R_f$  0.32 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.95-7.88 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.15 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.82 (qdd,  $J = 15.4, 8.0, 7.1$  Hz, 1H), 3.68 (qdd,  $J = 15.4, 7.1, 7.1$ , Hz, 1H), 2.24 (br s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  139.2, 133.8, 133.1, 132.5, 131.8, 131.6, 131.5, 131.5, 131.3, 131.1, 131.0, 130.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 123.0, 88.9, 59.8, 20.7, 14.5;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)  $\delta$  -77.6;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 160 MHz)  $\delta$  19.2; FTIR (Neat) 3059, 2979, 1438, 1265, 1172, 1070, 813, 719, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2\text{P}$  [M-OEt] $^+$ : 388.1. Found: 388.1.

***N*-[1-Ethoxy-2,2,2-trifluoro-1-(2-naphthyl)ethyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (10e)**

The general procedure described above was followed. Yield: 51%; mp 134-136 °C;  $R_f$  0.21 (30% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.79-7.67 (m, 6H), 7.53-7.42 (m, 5H), 7.31 (dd,  $J = 7.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 4.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 1.31 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  133.3, 132.2, 131.8, 131.8, 131.7, 131.6, 131.5, 131.5, 131.4, 131.3, 131.1, 131.1, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.2, 126.9, 126.0, 125.0, 123.4, 89.2, 60.4, 14.8;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)  $\delta$  -77.2;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 120 MHz)  $\delta$  19.3; FTIR (Neat) 2919, 2254, 2131, 1455, 1393, 1201, 1180, 1010, 904, 725, 649  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2\text{P}$  [ $\text{M} - \text{OEt}$ ] $^+$ : 424.1. Found: 424.1.

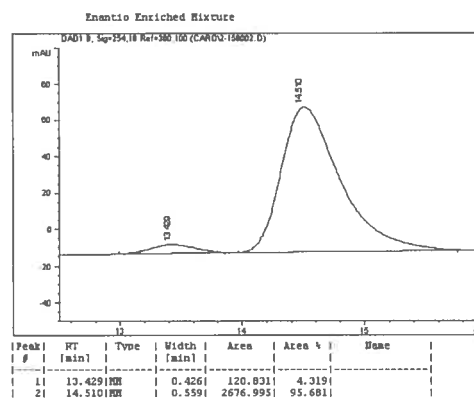
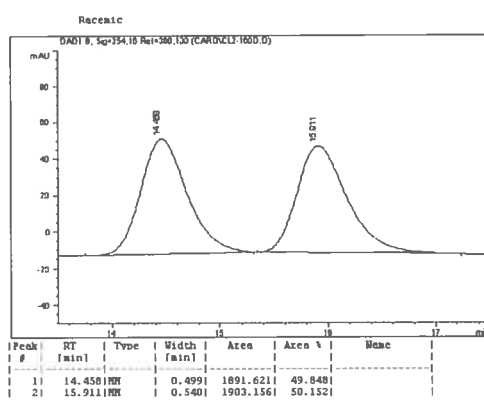
***N*-[1-(4-Chlorophenyl)-1-ethoxy-2,2,2-trifluoroethyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (10f)**

The general procedure described above was followed. Yield: 63%; mp 117-120 °C;  $R_f$  0.42 (50% EtOAc/hexane);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.87-7.83 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.55-7.36 (m, 6H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.29 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.87 (qdd,  $J = 15.4, 7.3, 7.0$  Hz, 1H), 3.77 (qdd,  $J = 15.4, 7.3, 7.0$  Hz, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  135.2, 132.9, 132.8, 132.0, 132.0, 131.7, 131.6, 131.5, 131.4, 131.4, 131.3, 131.3, 131.2, 129.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 122.9, 88.1, 60.0, 14.6;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)  $\delta$  -77.6;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 160 MHz)  $\delta$  20.0; FTIR (Neat) 3079, 2899, 1477, 1290, 1195, 1111, 1068, 827, 725, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) Calcd for

$C_{22}H_{20}ClF_3NO_2P$   $[M-OEt]^+$ : 408.1. Found: 408.0. Anal. Calcd for  $C_{22}H_{20}ClF_3NO_2P$ : C, 58.22; H, 4.44; N, 3.09. Found: C, 58.04; H, 4.24; N, 3.10.

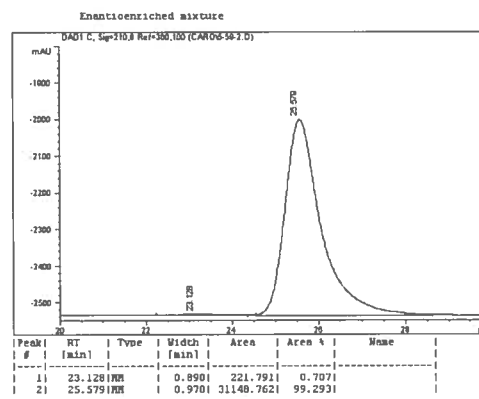
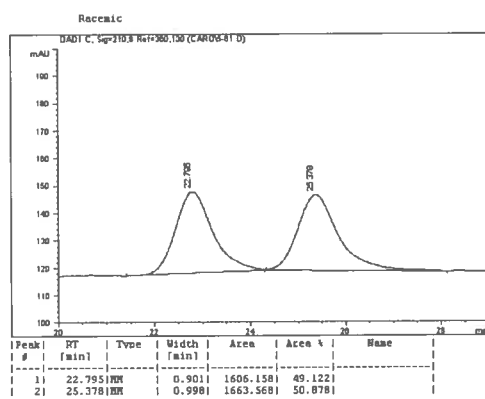
***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*R*)-1-phenyl-1-(trifluoromethyl)propyl]phosphinic amide (11)**

The general procedure described above was followed. Yield: 83%, enantiomeric excess (91%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*S*)  $t_r$  = 13.4 min, (*R*)  $t_r$  = 14.5 min);  $R_f$  0.41 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  = -27.0 ( $c$  0.77,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.03 (dd,  $J$  = 12.4, 6.9 Hz, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.55-7.31 (m, 9H), 3.55 (d,  $J$  = 6.0, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.15 (dq,  $J$  = 14.7, 7.4, 6.4 Hz, 1H), 0.73 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  138.2, 135.5, 134.7, 133.8, 133.0, 132.9, 132.7, 132.4, 132.3, 131.7, 131.5, 129.5, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 127.8, 127.8, 68.3, 27.5, 9.3;  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 282 MHz)  $\delta$  -72.4;  $^{31}P$  NMR ( $CDCl_3$ , 160 MHz)  $\delta$  20.0; FTIR (Neat) 3067, 2253, 1439, 1254, 1122, 905, 727, 651  $cm^{-1}$ ; LRMS (APCI+) Calcd for  $C_{22}H_{21}F_3NOP$   $[M+H]^+$ : 404.1. Found: 404.1. Anal. Calcd for  $C_{22}H_{21}F_3NOP$ : C, 65.51; H, 5.25; N, 3.47. Found: C, 65.46; H, 5.42; N, 3.44.



***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-1-phenylethyl]phosphinic amide  
(12)**

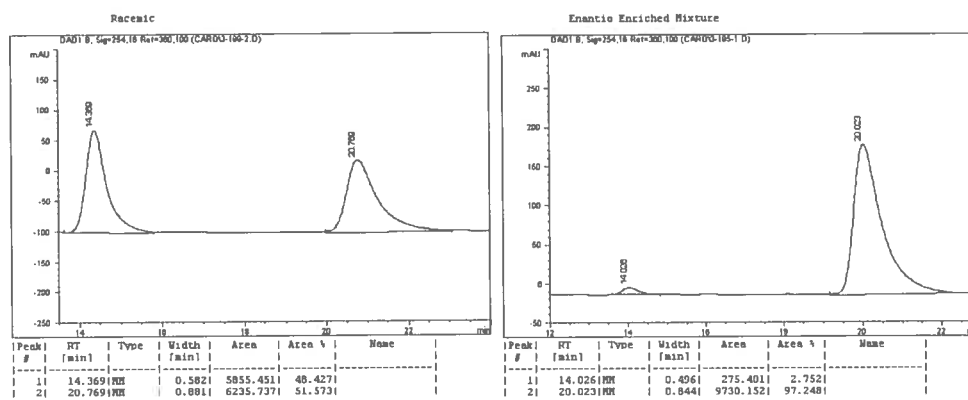
The general procedure described above was followed. Yield: 85%, enantiomeric excess (99%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*S*)  $t_r$  = 23.1 min, (*R*)  $t_r$  = 25.6 min); mp 97-99 °C;  $R_f$  0.27 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  = -51.5 ( $c$  0.81, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.00 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 5H), 3.79 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  139.4, 134.3, 134.1, 133.0, 132.8, 132.0, 131.9, 131.9, 131.8, 131.8, 131.3, 131.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 127.5, 126.4, 62.6, 20.3; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)  $\delta$  -78.6; <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 120 MHz)  $\delta$  20.3; FTIR (Neat) 3169, 3058, 2882, 1438, 1271, 1147, 977, 846, 721, 692 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI+) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NOP [M+H]<sup>+</sup>: 390.1. Found: 390.2.





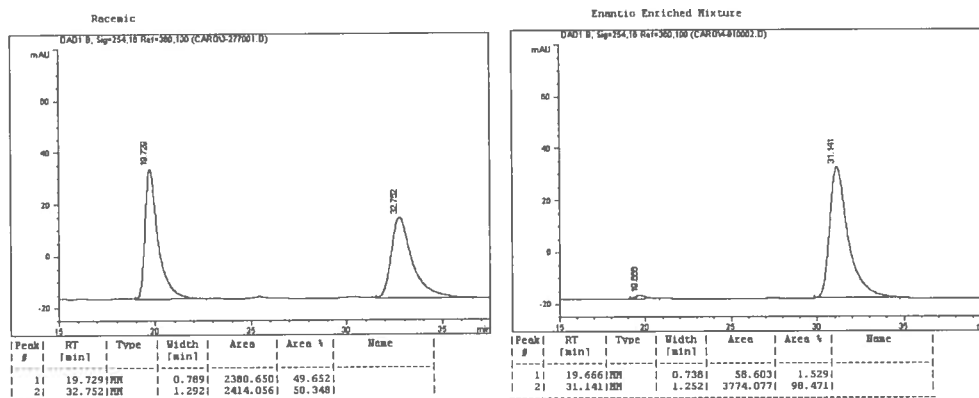
***N*-[(1*R*)-1-(4-Bromophenyl)-1-(trifluoromethyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (13)**

The general procedure described above was followed. Yield: 71%, enantiomeric excess (95%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*S*)  $t_r$  = 14.0 min, (*R*)  $t_r$  = 20.0 min); mp 135-137 °C;  $R_f$  0.55 (60% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  = -6.64 ( $c$  0.71, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.62-7.37 (m, 8H), 3.48 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 0.69 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 136.4, 136.3, 134.1, 133.5, 132.8, 132.2, 132.0, 131.9, 131.6, 131.6, 131.2, 130.8, 130.7, 129.0, 128.4, 128.2, 128.1, 126.0, 122.2, 67.3, 26.9, 8.50; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz) δ -72.4; <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 160 MHz) δ 20.9; FTIR (Neat) 3177, 1438, 1249, 1156, 1121, 1010, 906, 818, 726, 697 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI+) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>3</sub>NOP [M+H]<sup>+</sup>: 482.0. Found: 482.0. Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>3</sub>NOP: C, 54.79; H, 4.18; N, 2.90. Found: C, 54.95; H, 4.14; N, 2.82.



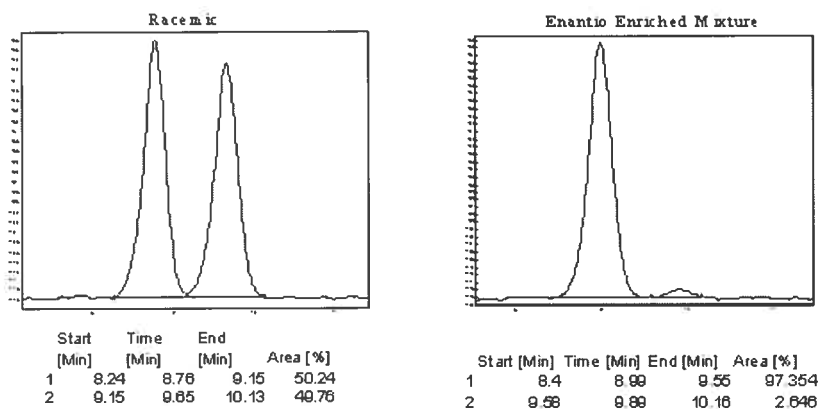
***N*-[(1*R*)-1-(4-Bromophenyl)-2,2,2-trifluoro-1-methylethyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (14)**

The general procedure described above was followed. Yield: 89%, enantiomeric excess (97%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*S*)  $t_r$  = 19.7 min, (*R*)  $t_r$  = 31.1 min); mp 116-120 °C;  $R_f$  0.38 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  = -31.7 ( $c$  0.70, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.01-7.96 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 8H), 7.43-7.39 (m, 2H), 3.70 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  138.4, 134.0, 133.8, 132.7, 132.6, 132.0, 131.9, 131.9, 131.9, 131.4, 131.1, 131.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 126.0, 122.6, 62.6, 20.4; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)  $\delta$  -78.6; <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 160 MHz)  $\delta$  20.3; FTIR (Neat) 3057, 2867, 1438, 1149, 977, 851, 724, 693 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI+) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>3</sub>NOP [M+H]<sup>+</sup>: 468.0. Found: 468.0. Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>3</sub>NOP: C, 53.87; H, 3.87; N, 2.99. Found: C, 53.60; H, 3.67; N, 3.00.



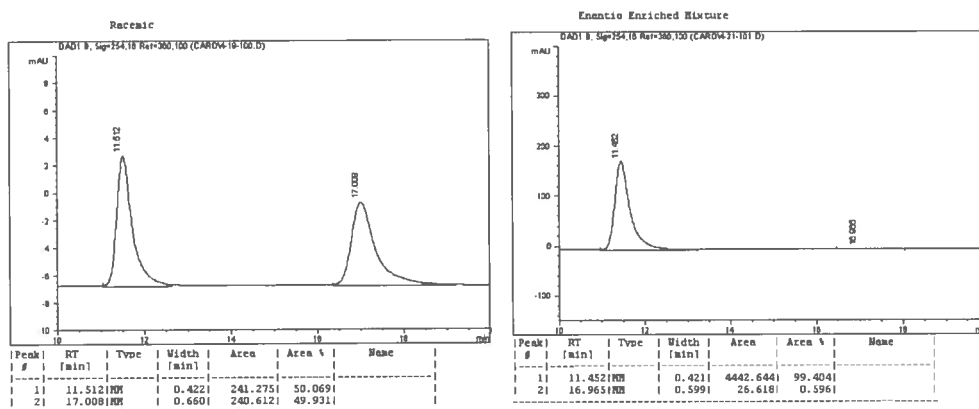
***N*-[(1*R*)-1-(3-Methylphenyl-1-(trifluoromethyl)propyl)]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (15)**

The general procedure described above was followed. Yield: 78%, enantiomeric excess (95%) was determined by SFC analysis (Chiralpak OD, 3% MeOH, 2 mL/min: (*R*)  $t_r$  = 9.0 min, (*S*)  $t_r$  = 9.9 min);  $R_f$  0.35 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  = -18.2 ( $c$  1.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.01-7.97 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.56-7.45 (m, 6H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.49 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 2.63 (dq,  $J$  = 14.5, 7.4, 7.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (dq,  $J$  = 14.6, 7.4, 7.1 Hz, 1H), 0.73 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  137.9, 137.4, 134.7, 134.0, 133.5, 132.7, 132.2, 132.1, 131.7, 131.1, 131.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 126.4, 124.3, 67.6, 26.9, 21.6, 8.7;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)  $\delta$  -72.4;  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 160 MHz)  $\delta$  20.0; FTIR (Neat) 2919, 2253, 1439, 1312, 1152, 814, 727  $\text{cm}^{-1}$ ; LRMS (APCI+) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NOP}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 418.2. Found: 418.1.



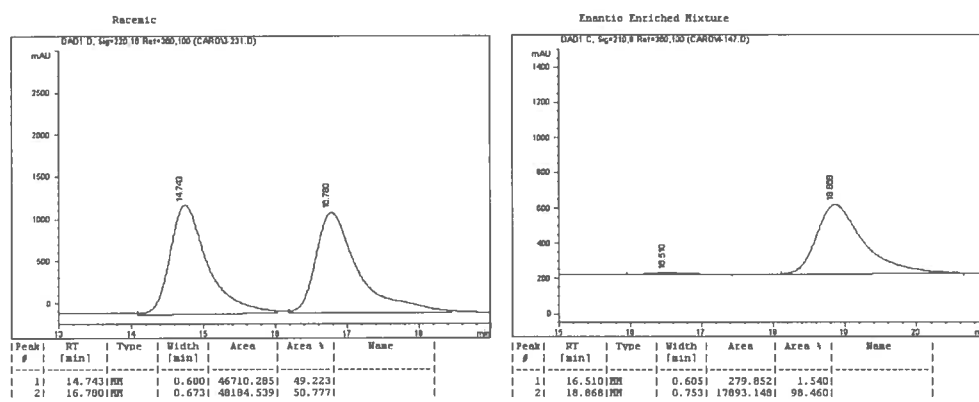
***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-1-(3-methylphenyl)ethyl]phosphinic amide (16)**

The general procedure described above was followed. Yield: 84%, enantiomeric excess (99%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*R*)  $t_r$  = 11.5 min, (*S*)  $t_r$  = 17.0 min);  $R_f$  0.45 (EtOAc/hexane, 50:50);  $[\alpha]_D^{20}$  = -39.7 ( $c$  0.94, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.05-7.97 (m, 2H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.60-7.38 (m, 8H), 7.30 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 3.76 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  139.2, 137.9, 134.3, 134.1, 133.1, 132.8, 131.9, 131.9, 131.8, 131.3, 129.0, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 127.1, 126.1, 123.4, 62.4, 21.5, 20.2; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)  $\delta$  -78.5; <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 160 MHz)  $\delta$  20.2; FTIR (Neat) 3059, 2228, 1439, 1271, 907, 728 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI+) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NOP [M+H]<sup>+</sup>: 404.4. Found: 404.4.



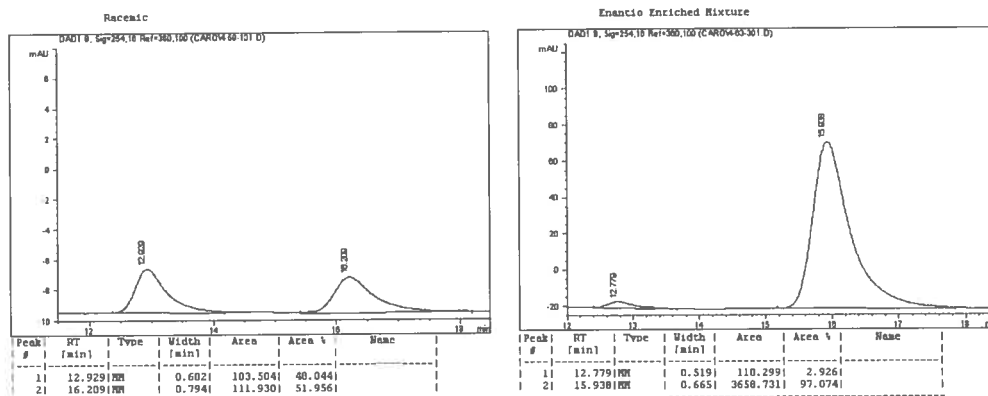
***N*-[(1*R*)-1-(4-Methylphenyl)-1-(trifluoromethyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (17)**

The general procedure described above was followed. Yield: 77%, enantiomeric excess (97%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*S*)  $t_r$  = 16.5 min, (*R*)  $t_r$  = 18.9 min);  $R_f$  0.45 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  = -10.4 ( $c$  0.48, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.04-7.99 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.57-7.47 (m, 4H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 3.50 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 2.71-2.51 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 0.75 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  137.7, 134.5, 134.3, 134.3, 133.7, 133.2, 132.4, 132.0, 131.5, 131.5, 131.5, 130.8, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.0, 126.2, 67.3, 26.6, 20.6, 8.5; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)  $\delta$  -72.6; <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 120 MHz)  $\delta$  20.2; FTIR (Neat) 3057, 1438, 1253, 1121, 1107, 870, 725, 696 cm<sup>-1</sup>; LRMS; (APCI+) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NOP [M+H]<sup>+</sup>: 418.2. Found: 418.1.



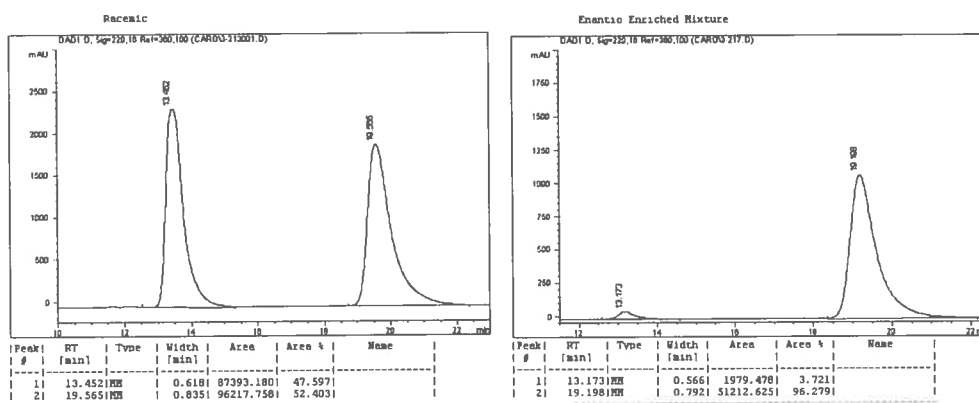
***N*-[(1*R*)-1-(2-Naphthyl)-1-(trifluoromethyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (18)**

The general procedure described above was followed. Yield: 73%, the enantiomeric excess (94%) was determined after hydrogenation of the naphthyl to give the tetrahydronaphthyl using Adam's Catalyst (PtO<sub>2</sub>)<sup>19</sup> by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*S*) *t*<sub>r</sub> = 12.8 min, (*R*) *t*<sub>r</sub> = 15.9 min); mp 166-168 °C; *R*<sub>f</sub> 0.56 (50% EtOAc/hexane); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -13.2 (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.11-8.07 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 3H), 7.91 (s, 1H) 7.89-7.79 (m, 4H), 7.58-7.48 (m, 5H), 7.46-7.34 (m, 3H), 3.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.79 (dq, *J* = 14.6, 7.4, 7.1 Hz, 1H), 2.22 (dq, *J* = 14.6, 7.4, 7.1 Hz, 1H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 134.8, 134.6, 133.9, 133.3, 132.6, 132.6, 132.5, 132.3, 131.8, 131.8, 131.7, 131.0, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 127.1, 126.7, 126.6, 126.4, 126.2, 125.0, 67.9, 26.9, 8.81; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz) δ -71.9; <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 120 MHz) δ 20.3; FTIR (Neat) 3374, 3168, 3059, 2225, 1438, 1250, 1154, 1122, 1036, 908, 726, 698 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI+) Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NOP [M+H]<sup>+</sup>: 454.2. Found: 454.1. Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NOP: C, 68.87; H, 5.11; N, 3.09. Found: C, 68.51; H, 4.73; N, 3.05.



***N*-[(1*R*)-1-(4-Chlorophenyl)-1-(trifluoromethyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (19)**

The general procedure described above was followed. Yield: 71%, enantiomeric excess (93%) was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, 90:10 hexane: *i*-PrOH, 1 mL/min: (*S*)  $t_r$  = 13.2 min, (*R*)  $t_r$  = 19.2 min);  $R_f$  0.50 (50% EtOAc/hexane);  $[\alpha]_D^{20}$  = -10.8 ( $c$  0.78, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.00-7.95 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.55-7.34 (m, 6H), 7.30 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 3.53 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 1H), 0.69 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  136.0, 134.4, 134.2, 133.8, 133.1, 132.4, 132.2, 132.1, 131.9, 131.8, 131.8, 131.0, 130.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 126.3, 67.4, 27.2, 8.64; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)  $\delta$  -72.4; <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 160 MHz)  $\delta$  20.9; FTIR (Neat) 3180, 2980, 1438, 1246, 1154, 1102, 1013, 907, 822, 726, 630 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI+) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 438.1. Found: 438.1.



**1-bromo-4-[(1S)-1-methyl-1-(trifluoromethyl)propyl]benzene (20)**

The general procedure described above was followed. Yield: 84%; mp 196-198 °C;  $R_f$  0.22 (MeOH/DCM, 20:80);  $[\alpha]_D^{20} = +15.4$  ( $c$  1.08, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.70 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 1H), 0.78 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)  $\delta$  132.0, 132.0, 128.1, 123.7, 123.5, 64.3, 23.9, 5.37; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)  $\delta$  -76.6; FTIR (Neat) 2806, 1607, 1520, 1273, 1165, 1109, 610 cm<sup>-1</sup>; LRMS (APCI+) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrClF<sub>3</sub>N [M-HCl]<sup>+</sup>: 281.0. Found: 281.2. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrClF<sub>3</sub>N: C, 58.22; H, 4.44; N, 3.09. Found: C, 58.04; H, 4.24; N, 3.10.



## 2.6 References

- (1) (a) *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Hiyama, T., Ed.; Springer: New York, 2000. (b) *Fluorine-Containing Molecules. Structure, Reactivity, Synthesis, and Applications*; Liebman, J. F.; Greenberg, A.; Dolbier, W. R., Eds.; VCH: Weinheim, 1988.
- (2) (a) Bravo, P.; Capelli, S.; Meille, S. V.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2009. (b) Bravo, P.; Capelli, S.; Meille, S. V.; Seresini, P.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2321. (c) Bravo, P.; Crucianelli, M.; Vergani, B.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7771. (d) Ishii, I.; Miyamoto, F.; Higashiyama, K.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1199. (e) Bravo, P.; Fustero, S.; Guidetti, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8731. (f) Crucianelli, M.; Bravo, P.; Arnone, A.; Corradi, E.; Meille, S. V.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2965. (g) Asensio, A.; Bravo, P.; Crucianelli, M.; Farina, A.; Fustero, S.; Soler, J. G.; Meille, S. V.; Panzeri, W.; Viani, F.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1449. (h) Enders, D.; Funabiki, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1575. (i) Surya Prakash, G. K.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 589. (j) Surya Prakash, G. K.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2847. (k) Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Lazzaro, F.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 573. (l) Gosselin, F.; Roy, A.; O'Shea, P. D.; Chen, C.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 641. (m) Wang, H.; Zhao, X.; Li, Y.; Lu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1379.

- (3) For a catalytic asymmetric reduction of trifluoroketimines: Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Roy, S.; Reamer, R. A.; Chen C.; Volante R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355.
- (4) (a) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055. (b) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976. (c) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409. (d) Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940.
- (5) (a) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260. (b) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692.
- (6) Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1982**, 270.
- (7) (a) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634. (b) Lipshutz, B. H.; Shimizu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228.
- (8) See also: Jennings, W. B.; O'Shea, J. H.; Schweppe, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 101.
- (9) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5405.
- (10) Trifluoromethyl ketones 6c and 6e were prepared according to literature procedures: (a) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026. (b) Chong, J. M.; Mar, E. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 893. Other ketones were commercially available.

- (11)  $\text{TiCl}(\text{OEt})_3$ : 22% yield of ethanol adduct;  $\text{Ti}(\text{OMe})_4$ : 8% yield of methanol adduct;  $\text{TiCl}_4$ : 23% yield of ketimine.
- (12)  $\text{Si}(\text{OEt})_4$ , an efficient reagent for the preparation of N-tosylimines led to a 15% yield of the hemiaminal: Love, B. E.; Raje, P. S.; Williams II, T. C. *Synlett* **1994**, 7, 493.
- (13) General procedure for the synthesis of the hemiaminal. To a solution of P,P-diphenylphosphinic amide (167 mg, 0.77 mmol, 1.1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) was added the trifluoromethyl ketone (2.1 mmol, 3.0 equiv) and titanium ethoxide (294  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol, 2.0 equiv). After stirring at rt for 96 h, the reaction was quenched with a mixture of  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (2 g) and sand (5 g). Then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) was added, and the reaction was stirred at rt for 30 min. The suspension was filtered and washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). The organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration and purification by flash chromatography gave the hemiaminal as a colorless white solid. The residual ketone could be isolated in the first few fractions of the chromatography.
- (14) General procedure for the addition reaction. Anhydrous toluene (2 mL) was added to (R,R)-BozPHOS (6.1 mg, 0.019 mmol, 0.05 equiv) and  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (14 mg, 0.038 mmol, 0.10 equiv). The resulting heterogenous dark green solution was stirred for 1 h at rt. Neat diethylzinc (117  $\mu\text{L}$ , 1.14 mmol, 3.0 equiv) was added at rt and the resulting red-brown suspension was stirred for an additional 20 min, before cooling to 0 °C. After 10 min, a cooled solution (0 °C) of the hemiaminal (0.38 mmol, 1.00 equiv) in toluene (1 mL + 1mL for

washing) was cannulated (using a teflon cannula) into the catalyst suspension. After stirring 16 h at 0 °C, the reaction was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl (7 mL) and the aqueous phase was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography to give the corresponding addition product as a white solid.

- (15) Representative procedure for the cleavage of the phosphinoyl group. 13 (0.446 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 3 mL of concentrated aqueous HCl. The mixture was heated to 90 °C for 9 h. The reaction was cooled to rt and neutralized with aqueous NaOH (1 M). The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 7 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The mixture was concentrated and to give the free amine. The amine was crystallized as its hydrochloride salt from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> using a solution of HCl in Et<sub>2</sub>O (1 M) (4.46 mmol, 10.0 equiv) to give a white solid.
- (16) *The manipulation of air-sensitive compounds*; Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. 2<sup>nd</sup> Edition; Ed. Wiley: New York, 1986.
- (17) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- (18) Stec, W. J.; Krzyzanowska, B. *Synthesis*, **1978**, 521.
- (19) Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koja, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, G. D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930.

# CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE D'ALCOOLS SECONDAIRES CHIRAUX PAR L'ADDITION ÉNANTIOSÉLECTIVE DE DIALKYLZINCIQUES CATALYSÉE PAR UN COMPLEXE DE CUIVRE

## 3.1 Introduction

Les alcools secondaires chiraux sont retrouvés dans un bon nombre de composés biologiquement actifs. La spirastrellolide A (71) est un exemple d'une molécule contenant plusieurs alcools secondaires chiraux (Figure 3.1). Cette molécule a été isolée en 2003 d'une éponge marine, la *Spirastrella coccinea*,<sup>1</sup> et elle présente une activité biologique en présence de la protéine phosphatase 2A (PP2A).

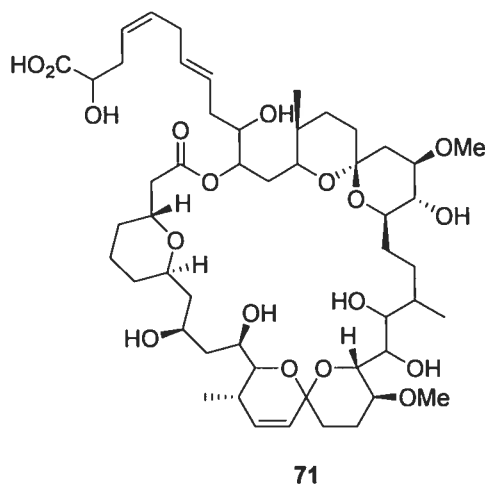
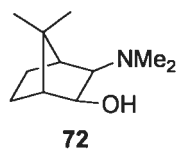


Figure 3.1 : Spirastrellolide A, inhibiteur de la protéine phosphatase 2A

## 3.2 Exemples de ligands chiraux utilisés pour catalyser l'addition de diorganozinciques sur les aldéhydes

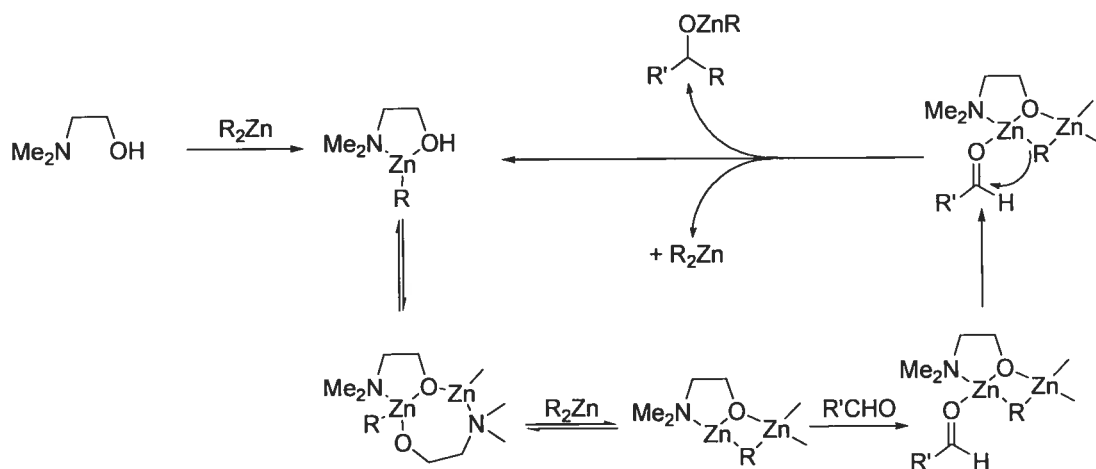
Un grand nombre d'amino-alcools chiraux catalysent l'addition énantiosélective d'organozinciques sur divers aldéhydes. Le groupe de recherche du professeur

Noyori a rapporté cette réaction en utilisant le (-)-3-*exo*-diméthylaminoisobornéol (72), [(-)-DAIB] (Figure 3.2).<sup>2</sup>



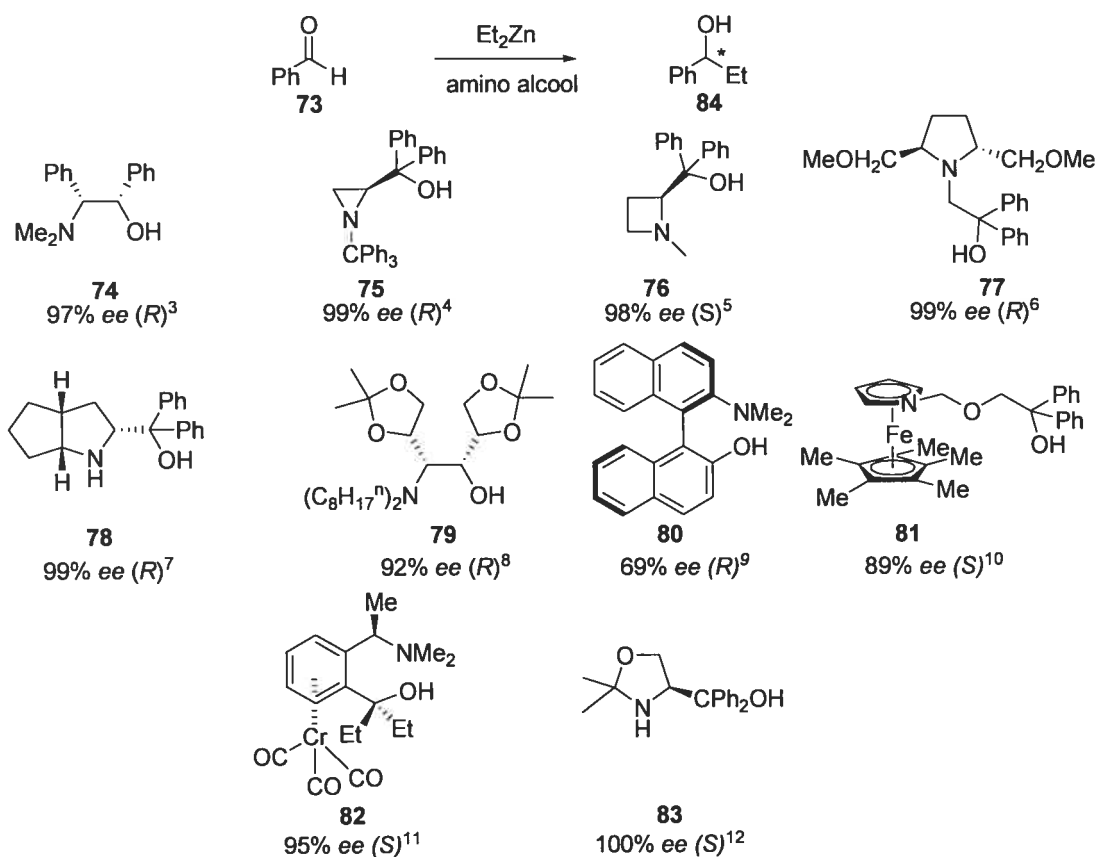
**Figure 3.2 :** (-)-3-*exo*-diméthylaminoisobornéol, [(-)-DAIB]

Les dérivés d'amino-alcools réagissent avec le diorganozincique et forment un dimère qui n'est pas réactif. Ce dernier, en présence d'un excès de diorganozincique, donne un complexe possédant une HOMO plus élevée due à une complexation intramoléculaire de l'amine et de l'oxygène de l'amino-alcool. Ensuite, il y a complexation du zinc sur l'oxygène de l'aldéhyde pour abaisser la LUMO et finalement le groupement alkyle est délivré sur l'aldéhyde (Schéma 3.1).



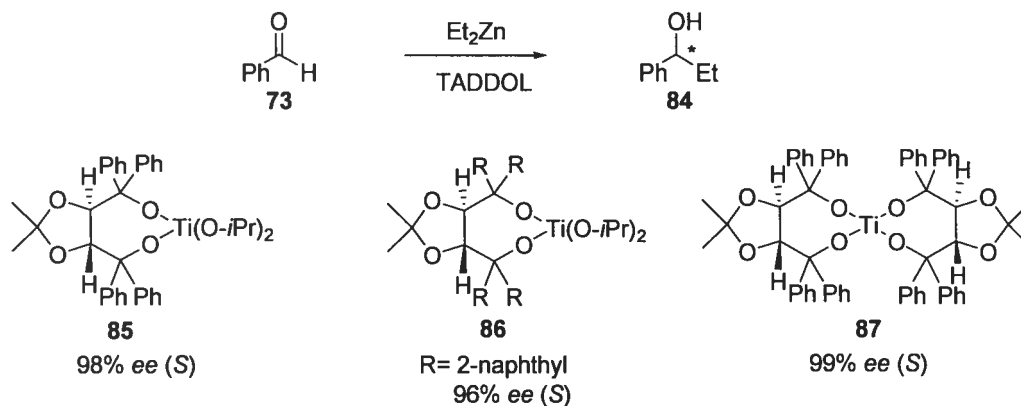
**Schéma 3.1 :** Mécanisme d'activation d'amino-alcool pour l'addition d'un diorganozincique sur un aldéhyde

L'équation 3.1 montre les excès énantiomériques obtenus après l'addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant divers amino-alcools.



**Équation 3.1 :** Exemples des plus importants amino-alcools chiraux utilisés pour l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur le benzaldéhyde

Les diols chiraux ont également été largement utilisés pour catalyser l'addition de dialkylzinc sur un aldéhyde. La classe des  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-1,3-dioxolanes (TADDOLs) est une famille de ligands qui a été étudiée par Seebach.<sup>13</sup> L'équation 3.2 montre des complexes taddolates de titane utilisant différents ligands. La source de titane habituellement utilisée est le tétraisopropoxyde de titane, ( $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ).



**Équation 3.2 :** Exemples de ligands de type TADDOLs pour l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur le benzaldéhyde

Le système catalytique au cuivre développé par le groupe du professeur Charette, présenté au chapitre 1, a été appliqué à l'addition de diéthylzinc, mais en utilisant le DIOP, DIOP-oxydé et bis-oxydé comme ligand.

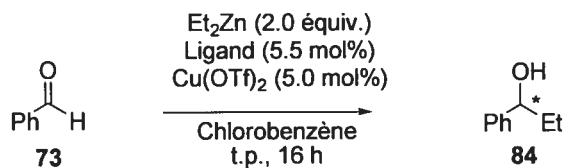
### 3.3 Addition énantiosélective sur le benzaldéhyde en utilisant divers ligands

#### 3.3.1 Ligand : DIOP

Développer l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur le benzaldéhyde *via* le système catalytique au cuivre était l'objectif de Sébastien Francoeur, un étudiant au doctorat dans le groupe de recherche du professeur Charette. À cet effet, plusieurs ligands ont été étudiés (Tableau 3.1).



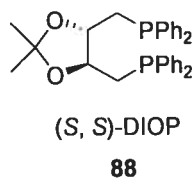
**Tableau 3.1 : Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant divers ligands**



Ligand	ee (%)
( <i>S,S</i> )-DIOP ( <b>88</b> )	84
( <i>R</i> )-Binap ( <b>89</b> )	20
( <i>S,S</i> )-Chiraphos ( <b>90</b> )	3
( <i>S</i> )-Josiphos ( <b>91</b> )	49
( <i>R,R</i> )-Me-Duphos ( <b>92</b> )	24
( <i>R,R</i> )- <i>i</i> Pr-Duphos ( <b>93</b> )	1
( <i>R,R</i> )-Me-BPE ( <b>94</b> )	11

ee déterminé par GC (colonne cyclodex  $\beta$ )

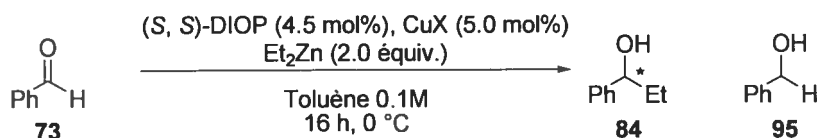
Selon les résultats obtenus représentés au tableau 3.1, le DIOP,<sup>14</sup> est le ligand donnant les meilleurs excès énantiomères. Les deux énantiomères du DIOP (**88**) sont disponibles commercialement (Figure 3.3).



**Figure 3.3 : Ligand (*S,S*)-DIOP**

Des conditions similaires au système catalytique au cuivre développé dans le groupe et présentées au chapitre 2 ont premièrement été testées, mais avec le (*S,S*)-DIOP comme ligand (Tableau 3.2).

**Tableau 3.2 : Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde utilisant le DIOP comme ligand**

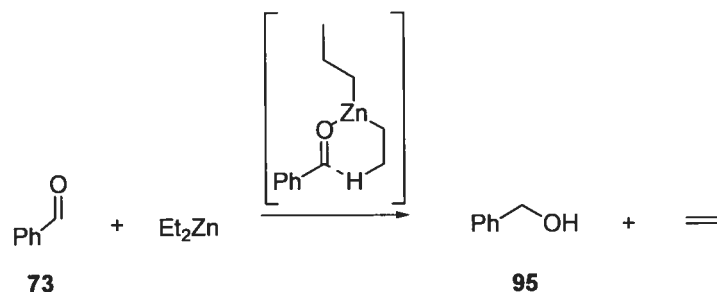


Entrée	CuX	84			95 (%)
		73 (%)	(%)	ee (%)	
1	(CuOTf) <sub>2</sub> Tol	19	60	13	21
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	53	32	13	15

Résultats déterminés par GC (colonne cyclodex β)

Pour ce qui est du protocole expérimental des résultats présentés au tableau 3.2, le diéthylzinc et le cuivre sont mis en solution pendant 15 minutes à  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$  dans le but de former l'espèce éthylcuivre, issue de la transmétallation cuivre-zinc. Ensuite, le ligand est canulé dans une solution de toluène toujours à  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$  et finalement, après 45 minutes le benzaldéhyde est additionné et la température du mélange réactionnel est remontée à  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  et celui-ci est agité pendant 16 heures. Le choix de  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$  comme température de départ est pour éviter la décomposition de l'éthylcuivre. En effet, l'éthylcuivre peut exploser à une température plus élevée que  $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>15</sup> Comme le montre le Tableau 3.2, le produit de réduction du benzaldéhyde est obtenu en quantité appréciable, ceci peut être expliqué par une hétéroène à partir du diéthylzinc (Équation 3.3.).

Dans les deux cas (entrées 1 et 2 du Tableau 3.2), compte tenu des faibles excès énantiomères observés, nous avons envisagé d'utiliser le ligand mono-oxydé.

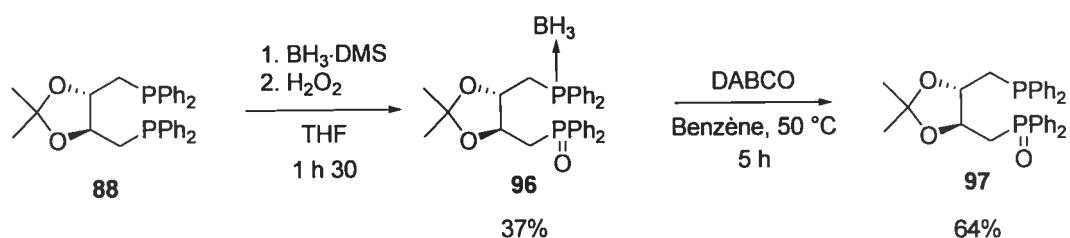


**Équation 3.3 :** Hypothèse expliquant la réduction du benzaldéhyde

### 3.3.2 Ligand : DIOP mono-oxydé

Selon les résultats rapportés par notre groupe de recherche, la bis-phosphine mono-oxydée est le ligand qui donne les meilleures énantiosélectivités dans les réactions impliquant les organocuvivres.<sup>16</sup> C'est pourquoi le DIOP mono-oxydé a été testé.

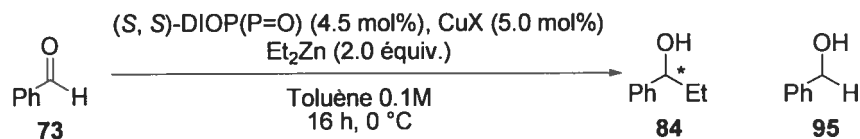
La synthèse du DIOP mono-oxydé a été effectuée selon la méthode de synthèse du Boz-PHOS développée dans le groupe,<sup>17</sup> c'est-à-dire par une séquence de mono-protection, oxydation et de déprotection de la bis-phosphine (Schéma 3.2).



**Schéma 3.2 :** Synthèse du ligand DIOP mono-oxydé

Le rendement pour la séquence de mono-protection et de mono-oxydation est faible, soit de 37%. Ceci s'explique par l'obtention d'un mélange statistique de la phosphine mono et bis-oxydée.

**Tableau 3.3 : Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant le DIOP mono-oxydé comme ligand**



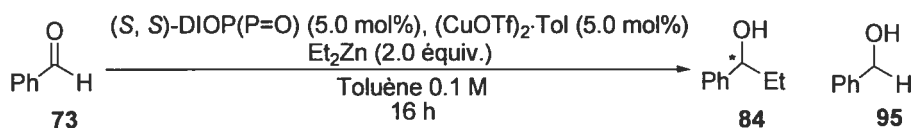
Entrée	CuX	84			95 (%)
		73 (%)	(%)	ee (%)	
1	(CuOTf) <sub>2</sub> -Tol	18	53	40	30
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	33	23	50	28

Résultats déterminés par GC (colonne cyclodex β)

Les expériences contrôles d'addition ont été effectuées en utilisant le DIOP mono-oxydé, (Tableau 3.3). Les résultats présentés au tableau 3.3 rapportent la différence obtenue lorsque la transmétallation se fait à 0 °C en utilisant le cuivre (I) ou (II). Ensuite, dans les deux cas, le ligand est canulé dans une solution de toluène à 0 °C et finalement, après 45 minutes, le benzaldéhyde est additionné et la solution demeure à 0 °C et est agitée pendant 16 heures. Les conversions sont meilleures en utilisant le cuivre (I), mais les excès énantiomères sont plus faibles.

L'effet de la température de la réaction a alors été étudié. Les températures -40 °C, -18 °C et la température ambiante ont été étudiées avec le cuivre (I) (Tableau 3.4). La raison qui a motivé le choix du cuivre (I) est le résultat obtenu à l'entrée 1 du tableau 3.3, où les conversions étaient supérieures en utilisant le cuivre (I).

**Tableau 3.4 : Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde à différentes températures en utilisant le DIOP mono-oxydé**

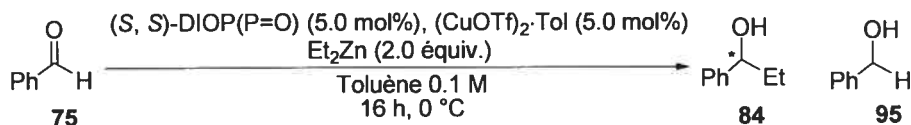


Entr\u00e9e	T (°C)	<b>84</b>			
		<b>73 (%)</b>	<b>(%)</b>	<b>ee (%)</b>	<b>95 (%)</b>
1	-40	95	5	58	0
2	-18	38	45	51	7
3	t.p.	18	25	30	57

Conversions et ee d\u00e9termin\u00e9s par GC (colonne cyclodex  $\beta$ )

Comme on peut le constater \u00e0 m\u00eame les r\u00e9sultats du tableau 3.4, les exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8res sont l\u00e9g\u00e8rement meilleurs \u00e0 basse temp\u00e9rature, mais les conversions diminuent drastiquement. De plus, en augmentant la temp\u00e9rature, il y a beaucoup plus de r\u00e9duction, car l'abstraction d'un hydrog\u00e8ne via une h\u00e9t\u00e9ro\u00e8ne est probablement favoris\u00e9e. Le protocole exp\u00e9rimental a alors \u00e9t\u00e9 modifi\u00e9. En effet, la pr\u00e9-complexation du cuivre et du ligand a alors \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e \u00e0 diff\u00e9rentes temp\u00e9ratures. Apr\u00e8s 15 minutes de complexation, l'ald\u00e9hyde a \u00e9t\u00e9 additionn\u00e9 et finalement, apr\u00e8s 45 minutes, le di\u00e9thylzinc a \u00e9t\u00e9 additionn\u00e9 et la temp\u00e9rature est remont\u00e9e \u00e0 0 °C (Tableau 3.5).

**Tableau 3.5 : Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde à différentes températures de pré-complexation du cuivre et du ligand**



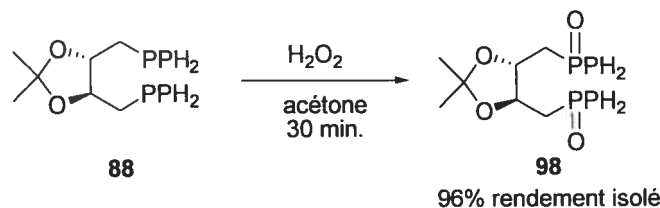
Entrée	T (°C)	84			95 (%)
		75 (%)	(%)	ee (%)	
1	-60	95	5	37	0
2	-40	82	18	45	0
3	-20	21	68	55	11

Conversions et ee déterminés par GC (colonne cyclodex  $\beta$ )

Lorsque le cuivre est pré-complexé au ligand et que la réaction se fait à 0 °C, plus la température de pré-complexation diminue et plus les excès et les conversions diminuent. L'entrée 3 du tableau 3.5 rapporte donc le meilleur résultat soit en pré-complexant à -20 °C le cuivre (I) au DIOP mono-oxydé. Étant donné que, lorsqu'un ligand bis-phosphine mono-oxydé est utilisé, il y a toujours des traces de la phosphine bis-oxydée, le DIOP bis-oxydé a été testé pour vérifier son activité.

### 3.3.3 Ligand : DIOP bis-oxydé

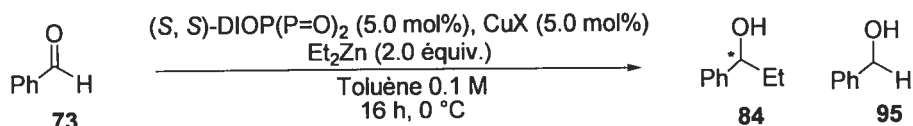
La synthèse du DIOP bis-oxydé<sup>17, 18</sup> a été effectuée selon la méthode de synthèse du Boz-PHOS développée dans le groupe, c'est-à-dire en traitant le DIOP avec le peroxyde d'hydrogène (Équation 3.4).



**Équation 3.4 : Synthèse du ligand DIOP bis-oxydé**

Le ligand DIOP bis-oxydé a été testé en pré-complexant le cuivre et le ligand (Tableau 3.6).

**Tableau 3.6 : Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant le DIOP bis-oxydé comme ligand**



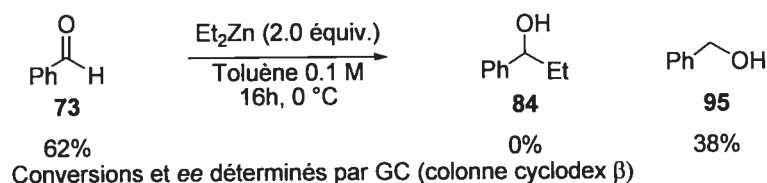
Entrée	CuX	84			95 (%)
		75 (%)	(%)	ee (%)	
1	(CuOTf) <sub>2</sub> -Tol	76	6	0	18
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	0	4	0	96

Conversions et ee déterminés par GC (colonne cyclodex β)

Comme le montrent les résultats obtenus au tableau 3.6, le ligand DIOP bis-oxydé n'induit aucun excès énantiomère. Ceci peut être expliqué par le fait que le ligand n'a aucun site pour coordonner le cuivre, puisque les deux phosphines sont oxydées et que le complexe potentiellement formé serait trop facilement dissocié.

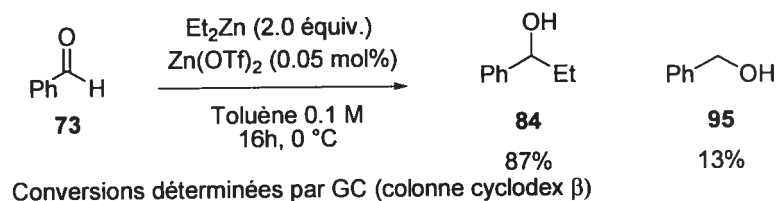
### 3.4 Réactions contrôlées

De façon générale, l'addition de diéthylzinc ne donne pas de bonnes conversions et de bons excès énantiomères. À cet effet, une réaction contrôlée a été effectuée en traitant le benzaldéhyde avec diéthylzinc seul (Équation 3.5).



**Équation 3.5 :** Réaction contrôlée d'addition de diéthylzinc seul

Les résultats obtenus à l'équation 3.5 montrent que le diéthylzinc sans catalyseur de cuivre n'additionne pas sur le benzaldéhyde. À ce point-ci du projet, aucune conclusion ne peut être tirée sans vérifier la réactivité du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en utilisant le triflate de zinc comme additif (Équation 3.6).



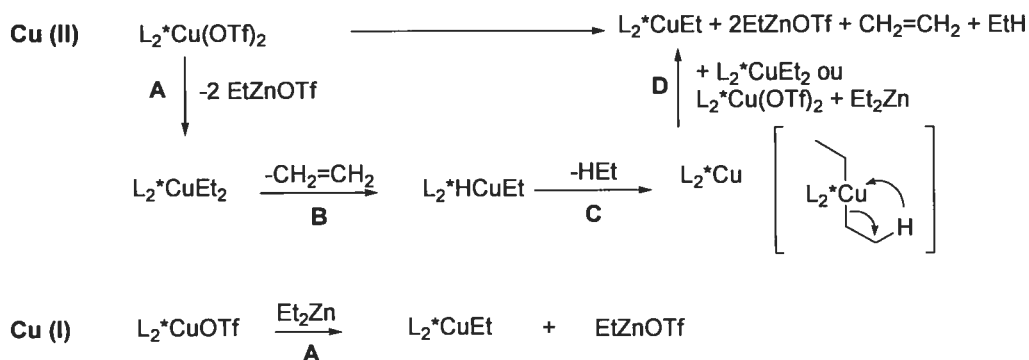
**Équation 3.6 :** Réaction contrôlée d'addition de diéthylzinc en utilisant le triflate de zinc

Les résultats des équations 3.5 et 3.6 montrent qu'il y a une importante réaction compétitrice dans le système. À cet effet, le mécanisme proposé dans la thèse du Dr.



Alessandro Boezio peut alors expliquer ces résultats.<sup>19</sup> L'explication qui suit montre comment on obtient l'espèce EtZnOTf dans le système catalytique qui vient probablement agir comme acide de Lewis pour promouvoir l'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde et donc conduire au produit racémique.

Selon le schéma 3.3, la première étape générant l'organocuiivre (I) complexé au ligand chiral ( $L_2^*CuEt$ ) peut être obtenue par l'utilisation du triflate de cuivre (I) ou (II). La différence majeure entre ces deux sources de cuivre est la génération d'un équivalent supplémentaire de EtZnOTf. Deux cycles mécanistiques complémentaires peuvent être élaborés selon la source de cuivre initialement utilisée. Il est important de mentionner qu'il est préférable d'utiliser le cuivre (II) à cause de sa grande stabilité à l'oxygène et de sa moins grande hygroscopicité. Par ailleurs, lorsque le triflate de cuivre (II) est utilisé comme réactif de départ, une étape initiale de réduction par le diéthylzinc (II) est postulée. En effet, la transmétallation (A) initiale conduit au diéthylzinc (II) ( $L_2^*CuEt_2$ ) et à deux équivalents de triflate d'éthylzinc (II). L'organocuiivre (II) peut ensuite effectuer une élimination de  $\beta$ -hydrure (B) pour conduire à de l'éthylène ( $CH_2=CH_2$ ) et à l'hydrure d'éthylcuiivre (II) ( $L_2^*HCuEt$ ). Une élimination réductrice (C) générant de l'éthane (EtH) et du cuivre (0) conduit au complexe ( $L_2^*Cu$ ). Ce dernier peut ensuite se disproportionner (D) avec une source de cuivre (II) ( $L_2^*CuEt_2$  ou  $L_2^*Cu(OTf)_2$ ) pour conduire à l'espèce réactive (I) ( $L_2^*CuEt$ ).



**Schéma 3.3 : Accès à l'éthylcuivre (I) à partir du Cu(OTf)<sub>2</sub> ou du (CuOTf)<sub>2</sub>·PhMe et du Et<sub>2</sub>Zn**

Par ailleurs, le traitement du triflate de cuivre (I) par diéthylzinc (II) conduit directement par transmétallation (A) à l'organocuivre (I) désiré (L<sub>2</sub>\*CuEt) en libérant un équivalent de triflate d'éthylzinc (II). Le triflate d'éthylzinc peut donc agir comme acide de Lewis et conduire à l'adduit racémique tel que rapporté à l'équation 3.6.

### 3.5 Conclusions générales sur l'utilisation du DIOP, DIOP mono et bis-oxydé

Les meilleures conversions ont été obtenues en pré-complexant à -20 °C le DIOP mono-oxydé et le cuivre I, soit (CuOTf)<sub>2</sub>·Tol. Les excès énantiomères alors obtenus sont de 55%. Il est à noter qu'une réaction compétitrice importante dans le système fait en sorte que les excès énantiomères ne sont pas très élevés. Les excès énantiomères sont nuls en ce qui concerne l'utilisation du DIOP bis-oxydé.

### 3.6 Partie expérimentale

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée à la flamme sous argon. Les solvants (THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , benzène et méthanol) ont été séchés par un système de filtration de solvants GlassContour constitué de deux colonnes zéolites sous pression d'argon. La triéthylamine est distillée sur de l'hydrure de calcium. Les autres produits sont de qualité réactif.

La nomenclature utilisée afin d'établir les noms des molécules compris dans la partie expérimentale a été obtenue à partir du logiciel ACD/Name 5.05. La nomenclature anglaise a été utilisée afin de faciliter la compréhension et enlever toute ambiguïté sur la terminologie à employer.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (MERCK GF-UV254, 0.25mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après l'élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : UV, solution aqueuse de permanganate de potassium. Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still et utilise un gel de silice MERCK 9385 ou Silicycle (40-63  $\mu\text{m}$ ; 230-240 mesh).

Les spectres de résonances magnétiques nucléaires  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , DEPT 135, ont été enregistrés sur les appareils Bruker AV-300 (300MHz, 75 MHz, 120 MHz), AV-

400 (400 MHz, 100 MHz, 160), AMX-300 (300 MHz, 75 MHz, 120 MHz), ARX-400 (400 MHz, 100 MHz, 160). Les déplacements chimiques pour les spectres  $^1\text{H}$  sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres est présentée en spécifiant le déplacement chimique, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage en Hz, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés comme étant du premier ordre.

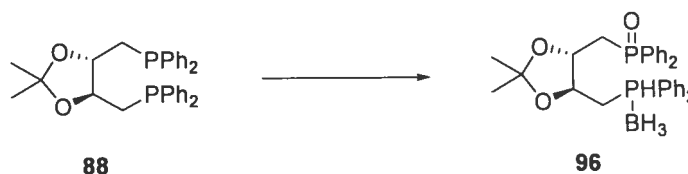
Les chromatographies analytiques en phase liquide haute performance (HPLC) sont effectuées à l'aide d'un HPLC HP 1100 muni d'un détecteur UV à plage de diodes. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention ( $t_r$ ). Les chromatographies analytiques en phase supercritique (SFC) sont effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à plage de diodes. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention ( $t_r$ ).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption majeures sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les points de fusion ont été déterminés sur appareil Buchi et n'ont pas été corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante et la concentration est exprimée en g/100 mL, dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés purifiés par chromatographie avec des solvants de qualité HPLC et séchés sous vide pendant au moins 24 heures. La résolution de structure par diffraction des rayons X a été réalisée à l'aide des appareils Ebraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au laboratoire des rayons X de l'Université de Montréal.

**(2-{(4*S*,5*R*)-5-[diphénylphosphoryl)méthyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl}éthyl)(trihydrido)borate (**96**)**



À une solution de **88** (100 mg, 0.20 mmol, 1.0 équiv.) dans le tétrahydrofurane (2 mL), est ajoutée à -78 °C, BH<sub>3</sub>·DMS (une solution 0.20 M dans le tétrahydrofurane, 100 μL, 0.20 mmol, 1.0 équiv.). Le milieu réactionnel remonte à température ambiante sur 1 heure. Ensuite, le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (160 μL, 1.60 mmol, 8.0 équiv.) est additionné. Après avoir laissé agiter à température ambiante pendant 30 minutes, le milieu réactionnel est alors parachevé avec une solution saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (6 mL). La phase organique est extraite trois fois avec du dichlorométhane (10 mL) et les phases organiques combinées sont séchées à l'aide de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solution est concentrée sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur

silice (100% AcOEt) pour donner 39 mg (37% rend.) du produit **96** sous forme d'un solide blanc.

Solide blanc; T. fus. 140-143 °C;  $R_f = 0.55$  (70 :30 AcOEt :hexanes);  $[\alpha]_D^{20} +3.58$  ( $c$  0.48, CHCl<sub>3</sub>) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76-7.62 (m, 8H), 7.50-7.34 (m, 12H), 4.12 (m, 2H), 2.71-2.39 (m, 4H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133.7, 132.9, 132.7, 132.5, 132.4, 132.0, 131.9 (2 C), 131.8, 131.6, 131.0, 130.9, 130.5, 130.4, 130.0, 129.4, 129.3, 128.7 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 109.1, 77.1, 76.1, 33.2, 28.6, 26.7, 26.5; RMN <sup>31</sup>P (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  29.8, 15.4; IR (film) 2983, 2375, 1438, 1185, 908, 732 cm<sup>-1</sup>; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>BO<sub>3</sub>P<sub>2</sub>: C, 70.33; H, 6.85 trouvée: C, 70.34; H, 6.86.

**{{4*R*,5*R*}-5-[diphénylphosphoryl)méthyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl} méthyl(diphényl)(phosphine oxyde) (97)**

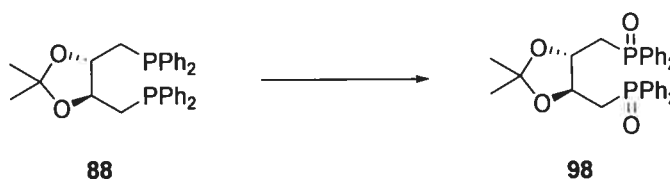


À une solution de **96** (360 mg, 0.681 mmol, 1.0 équiv.) dans le benzène (5 mL), est ajouté à température ambiante DABCO (153 mg, 1.36 mmol, 2.0 équiv.) et le milieu réactionnel est alors chauffé à 50 °C pendant 5 heures. La réaction est alors concentrée sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur

silice (100% AcOEt dégazée) pour donner 224 mg (64% rend.) du produit **97** sous forme d'un solide blanc.

Solide blanc; T. Fus. 124-126 °C;  $R_f = 0.53$  (50 :50 AcOEt :hexanes);  $[\alpha]_D^{20} -6.21$  ( $c$  0.47, CHCl<sub>3</sub>) RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.85-7.60 (m, 6H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.21-6.96 (m, 12H), 4.44 (qn,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.20 (dq,  $J = 7.7, 4.3$  Hz, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.64-2.27 (m, 3H), 2.71-2.39 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.4, 140.2, 139.8, 139.6, 136.4, 135.1 (2C), 134.1, 133.8, 133.5, 133.3, 131.6 (2C), 131.5, 131.2, 131.1, 128.9 (2C), 128.8, 128.7 (3C), 128.5, 128.4, 109.0, 80.8, 77.4, 35.3, 34.4, 31.9, 27.4; RMN <sup>31</sup>P (120 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  26.0, -23.0; IR (film) 2280, 2375, 1331, 1185, 812, 746 cm<sup>-1</sup>; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>P<sub>2</sub>: C, 72.36; H, 6.27 trouvée: C, 72.33; H, 6.19.

**({4*R*,5*R*)-5-[(diphenylphosphoryl)methyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl)(diphenyl)phosphine oxide (**98**)**

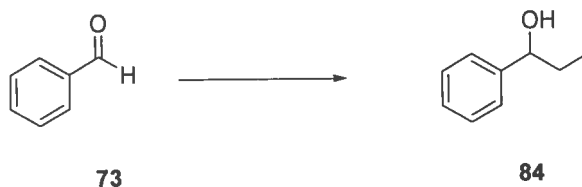


À une solution de **88** (100 mg, 0.20 mmol, 1.0 équiv.) dans l'acétone (2mL), est ajouté H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (160  $\mu$ L, 1.60 mmol, 8.0 équiv.). La réaction est alors agitée pendant 1 heure à température ambiante. La réaction est alors parachevée avec une solution saturée en Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (6 mL). La phase organique est extraite trois fois avec du

dichlorométhane (10 mL) et les phases organiques combinées sont séchées à l'aide de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solution est concentrée sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 103 mg (96% rend.) du produit **98** sous forme d'un solide blanc. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>18</sup>

Solide blanc; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81-774 (m, 8H), 7.52-7.42 (m, 12H), 4.16 (m, 2H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.17 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.7, 132.4, 131.8, 131.7, 131.0 (2C), 130.9 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 109.2, 76.3 (2C), 33.1 (2C), 26.7 (2C).

#### 1-phenylpropan-1-ol (**84**)



Dans un même ballon, le ligand (*S, S*)-DIOP (8.5 mg, 0.017 mmol, 0.05 équiv.) ainsi que le  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (13 mg, 0.030 mmol, 0.10 équiv.) sont dissous dans le toluène (1mL). La solution hétérogène verte est agitée pendant une heure à température ambiante. Par la suite, le diéthylzinc (71  $\mu\text{L}$ , 0.688 mmol, 2.0 équiv.) est additionné à température ambiante et la réaction est agitée pendant 20 minutes. La réaction est alors refroidie à 0 °C et, après 10 minutes à cette température, le benzaldéhyde, **73**, (35  $\mu\text{L}$ , 0.344 mmol, 1.0 équiv.) est additionné. Après une agitation à 0 °C pendant



16 heures, la réaction est parachevée avec une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane (15 mL). Les phases organiques sont combinées et séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre. La solution est concentrée sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur silice (30 :70 AcOEt : Hexane) pour donner 44 mg (94% rend.) du produit **84** sous forme d'une huile incolore. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>20</sup>

Huile incolore; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (m, 5H), 4.75 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.81 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.0, 128.8, 127.9, 126.4, 76.4, 32.2, 10.6.

### 3.7 Références

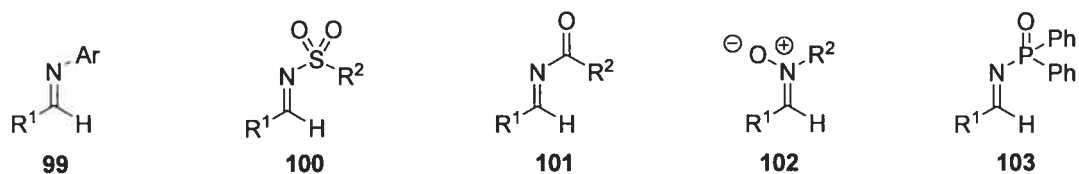
- (1) Williams, D. E.; Roberge, M.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5296.
- (2) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
- (3) Li, S.; Jiang, Y.; Mi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1467.
- (4) Lawrence, C. F.; Nayak, S. K.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Synlett* **1999**, 1571.
- (5) Behnen, W.; Mehler, T.; Martens, L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 1413.
- (6) (a) Shi, M.; Satoh, Y.; Makihara, T.; Masaki, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2109, (b) Shi, M.; Satoh, Y.; Masaki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2547.
- (7) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 637.
- (8) Cho, B. T.; Chun, Y. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1489.
- (9) Vyskocil, S.; Jaracz, S.; Smrcina, M.; Sticha, M.; Hanus, V.; Polasek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727.
- (10) Dosa, P.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
- (11) Uemura, M.; Miyake, R.; Nakayama, K.; Shiro, M.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1238.
- (12) Falorni, M.; Collu, C.; Conti, S.; Giacomelli, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 293.
- (13) (a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 99. (b) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1321.
- (14) Dang, T. P.; Poulin, J. C.; Kagan, H. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, 105.

- (15) *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N. Wiley-VCH: New York, 2002.
- (16) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6525.
- (17) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260.
- (18) Bianchet, S.; Potvin, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2256.
- (19) Thèse du Dr. Alessandro Boezio : Additions stéréosélective sur des imines : du développement d'un auxiliaire à la catalyse asymétrique, **2003**.
- (20) Lutz, C. Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7895.

## CHAPITRE 4 : INTRODUCTION AUX DIFFÉRENTES MÉTHODOLOGIES DE SYNTHÈSE DONNANT ACCÈS AUX *N*-PHOSPHINOYLIMINES

### 4.1 Introduction

Différents types d'imines ont été utilisés dans divers systèmes d'addition catalytique énantiosélective de réactifs organométalliques. Dans ces méthodologies, on retrouve les *N*-arylimines<sup>1</sup> **99**, les *N*-sulfonylimines<sup>2</sup> **100**, les *N*-acylimines<sup>3</sup> **101**, les nitrones<sup>4</sup> **102** ou encore les *N*-phosphinoylimines<sup>5</sup> **103** (Figure 4.1).

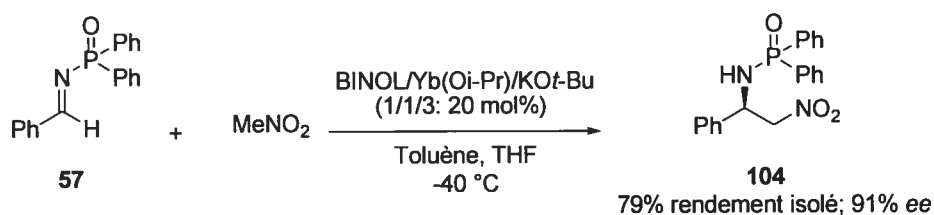


**Figure 4.1 :** Différents types d'imines utilisés dans la littérature

Les différents groupements protecteurs des imines présentées à la Figure 4.1 font énormément varier la stabilité et la réactivité de l'imine. En effet, les *N*-arylimines **99** sont faciles à préparer, mais pas très réactives, contrairement aux *N*-acylimines **101**, qui sont très réactives, mais difficiles à isoler. Les *N*-sulfonylimines **100** sont moins réactives que les *N*-acylimines et peuvent être isolées. Le choix du groupement phosphinoyl est un bon compromis entre la réactivité et la stabilité. Les *N*-phosphinoylimines **103** présentent l'avantage d'être clivées sous des conditions douces (une solution de HCl 1M dans le méthanol à température ambiante pendant une heure). Dans notre groupe, nous avons développé un système catalytique au cuivre permettant l'addition sur des *N*-phosphinoylimines.<sup>6</sup>

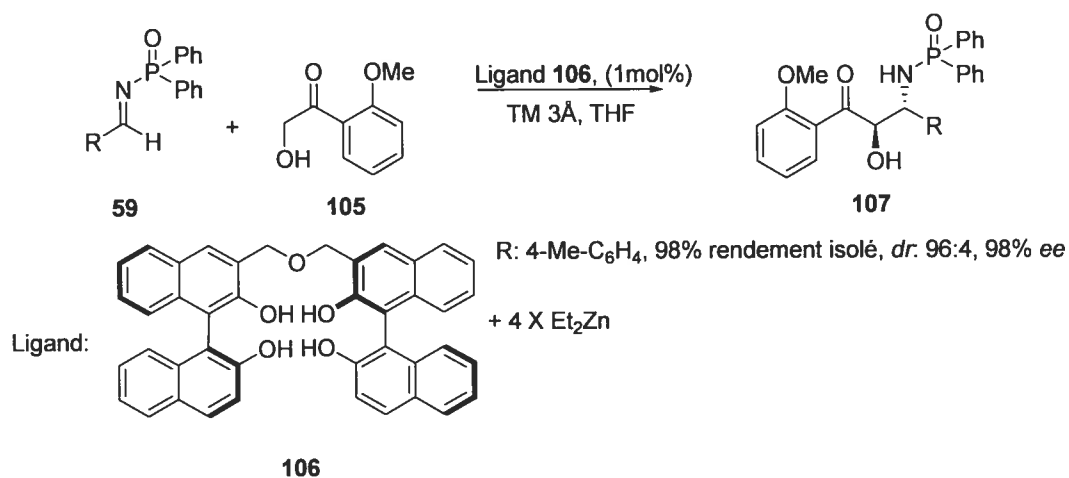
## 4.2 Résumé des applications des *N*-phosphinoylimines en synthèse asymétrique

Au cours des dernières années, les *N*-phosphinoylimines ont été utilisées dans différents types de réaction : Mannich, nitro-Mannich, aza-Baylis-Hillman, réduction et hydrogénation.<sup>7</sup> Le groupe de Shibasaki a rapporté l'addition de type nitro-Mannich sur ces imines (Équation 4.1).<sup>8</sup>



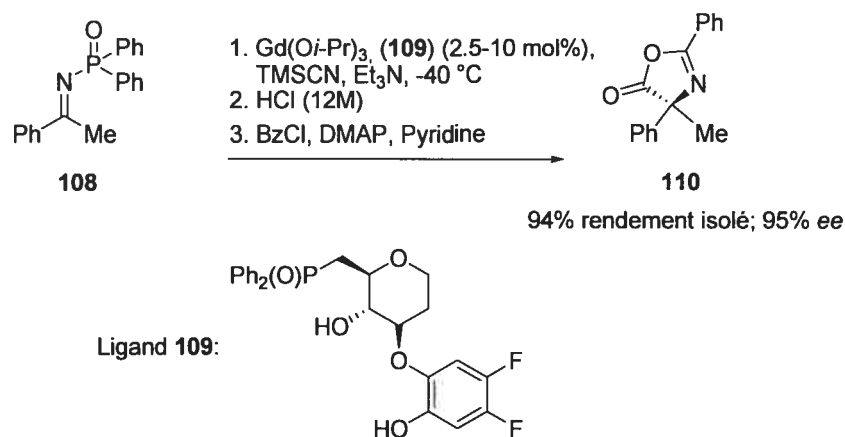
### Équation 4.1 : Réaction de nitro-Mannich catalytique

La réaction de Mannich est également une autre application développée par Shibasaki.<sup>9</sup> Le ligand alors utilisé est le dérivé du BINOL **106** (Équation 4.2).



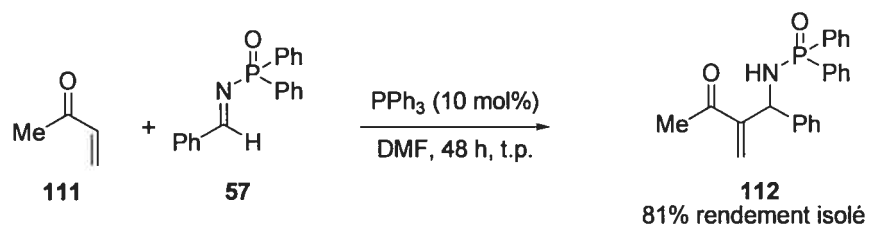
### Équation 4.2 : Réaction de Mannich catalytique asymétrique

La réaction de Strecker catalytique asymétrique développée par Shibasaki utilise aussi les *N*-diphénylphosphinoylimines comme précurseurs (Équation 4.3).<sup>10</sup> Le ligand **109** alors utilisé est un oxyde de phosphine.



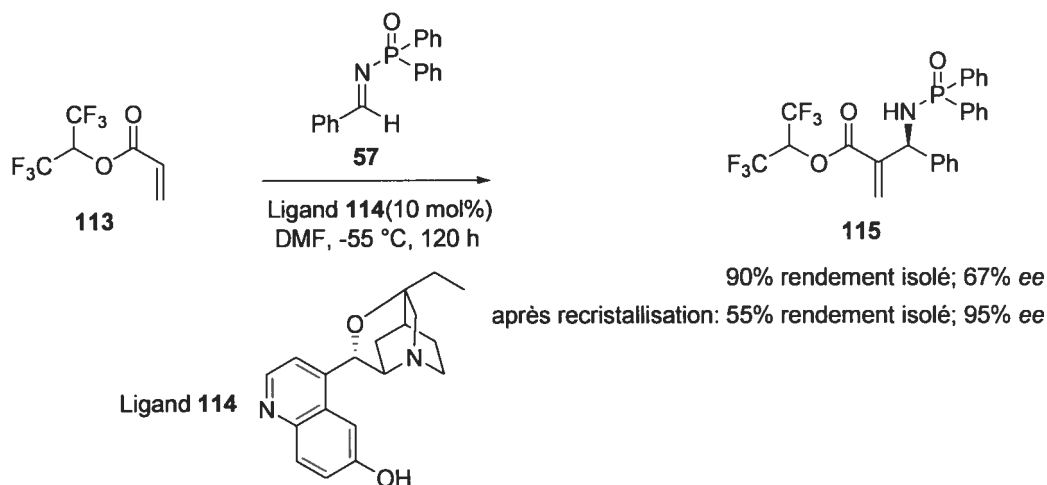
**Équation 4.3 : Réaction de Strecker catalytique asymétrique suivie d'une cyclisation selon la procédure de Shibasaki**

La réaction de aza-Baylis-Hillman est également appliquée aux *N*-phosphinoylimines. Le professeur Shi a rapporté une réaction de type aza-Baylis-Hillman racémique avec la triphénylphosphine comme catalyseur (Équation 4.4).<sup>11</sup>



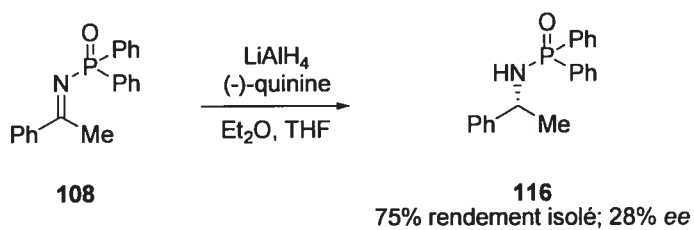
**Équation 4.4 : Réaction de type aza-Baylis-Hillman racémique rapportée par Shi**

La version asymétrique a été rapportée par le groupe du professeur Hatakeyama (Équation 4.5).<sup>12</sup>



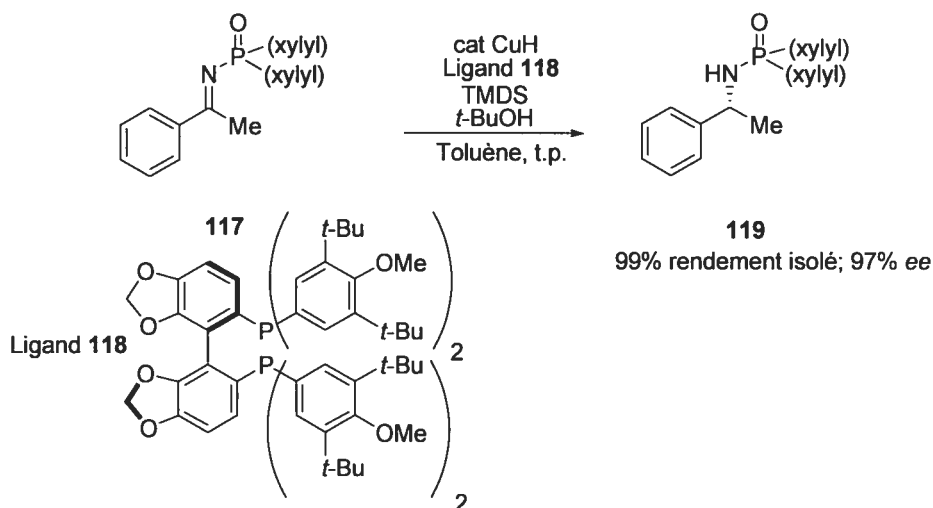
**Équation 4.5 : Réaction de type Baylis-Hillman asymétrique rapportée par Hatakeyama**

Finalement, de nombreux groupes de recherche se sont intéressés à la réduction énantiosélective des *N*-phosphinoylimines. Les premiers travaux sur la réduction d'imines ont été rapportés par Krzyzanowska et Stec.<sup>13</sup> Le lithium aluminat (LAH) était alors la source d'hydrure et la (-)-quinine était utilisée en quantité équimolaire. Les excès énantiomériques étaient de 28% pour la cétimine de l'acétophénone (Équation 4.6).



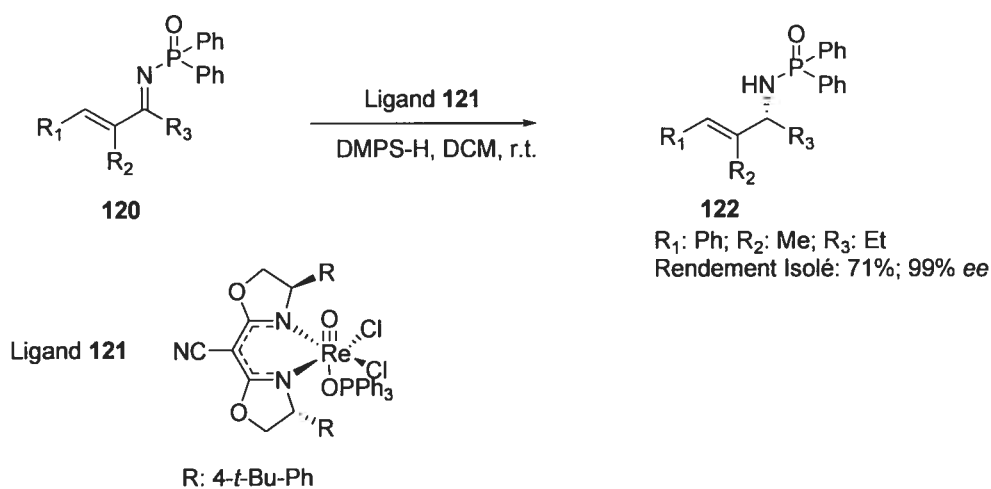
**Équation 4.6 : Réduction énantiosélective de la *N*-phosphinoylcétimine de l'acétophénone utilisant LAH**

Un des systèmes de réduction des *N*-phosphinoylcétimines les plus connus est celui de Lipshutz.<sup>14</sup> L'agent réducteur est alors un hydrure de cuivre (Équation 4.7).



**Équation 4.7 :** Réduction énantiosélective de la *N*-phosphinoylcétimine de l'acétophénone utilisant un hydrure de cuivre

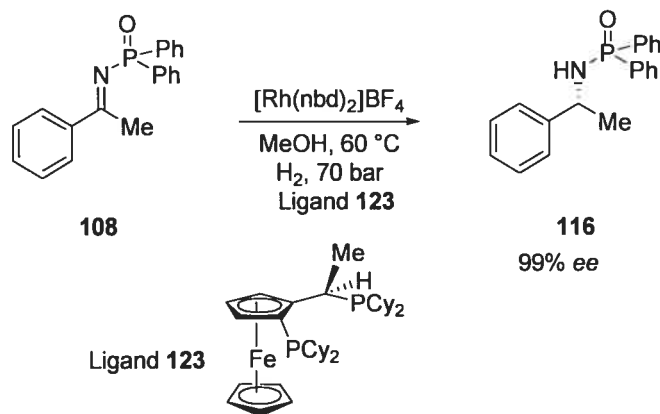
Récemment, le groupe de recherche du professeur Toste, a mis au point la réduction énantiosélective des *N*-phosphinoylcétimines (Équation 4.8).<sup>15</sup> En fait, l'auteur rapporte la réduction de cétimines  $\alpha,\beta$ -insaturés **120**.



**Équation 4.8 :** Réduction catalytique énantiosélective de *N*-phosphinoylcétimine  $\alpha,\beta$ -insaturé développé par Toste

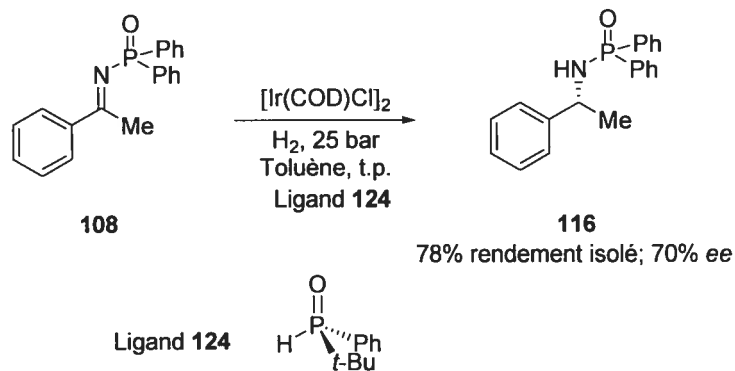


En 2001, Splinder a rapporté la première hydrogénation de la *N*-phosphinoylcétimine de l'acétophénone utilisant un complexe du rhodium et le ligand chiral **123** (Équation 4.9).<sup>16</sup>



**Équation 4.9 :** Première hydrogénation catalytique énantiosélective de la *N*-phosphinoylcétimine de l'acétophénone

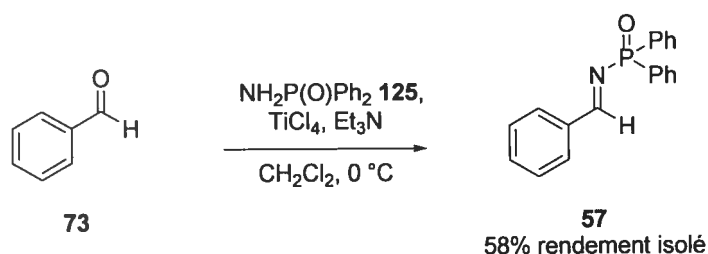
Par la suite, DeVries a rapporté une hydrogénation sur le même substrat. Cependant, le métal alors utilisé est l'iridium.<sup>17</sup> Le ligand utilisé est un oxyde de phosphine, **124** (Équation 4.10)



**Équation 4.10 :** Hydrogénation catalytique énantiosélective de la *N*-phosphinoylcétimine de l'acétophénone

### 4.3 Précédents pour la synthèse des *N*-phosphinoylimines

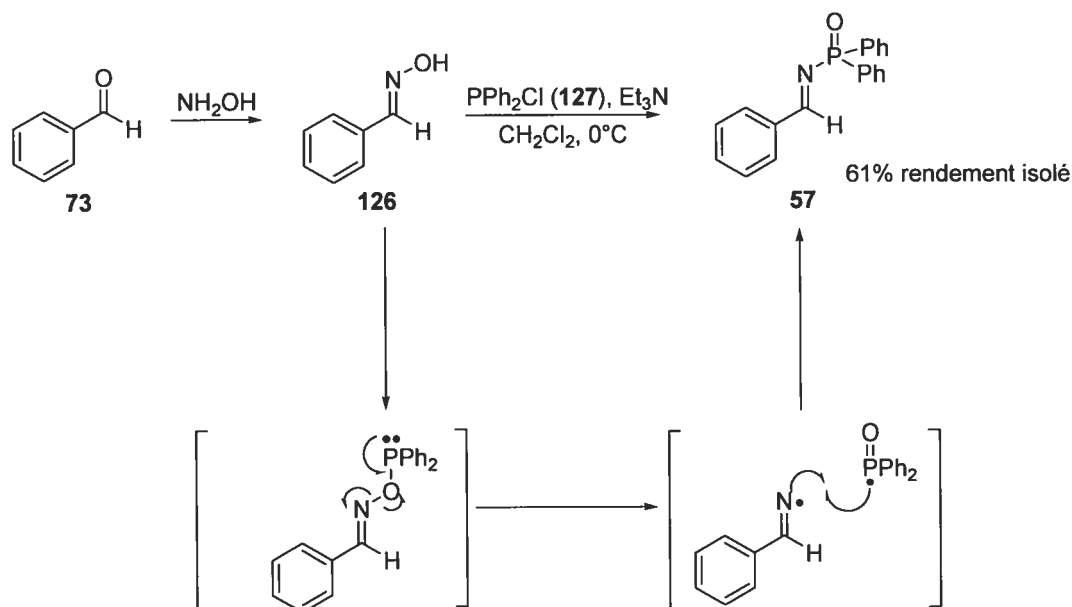
Différentes voies de synthèse des *N*-phosphinoylimines sont rapportées dans la littérature. De façon classique, la synthèse de ces imines s'effectue par la condensation de l'amide phosphinique **125** et d'un aldéhyde ou d'une cétone électrophile. Cette approche nécessite toutefois l'utilisation de  $\text{TiCl}_4$  en tant qu'acide de Lewis et d'agent déshydratant (Équation 4.11).<sup>18</sup>



**Équation 4.11 :** Synthèse de *N*-phosphinoylimine par condensation en utilisant le tétrachlorure de titane

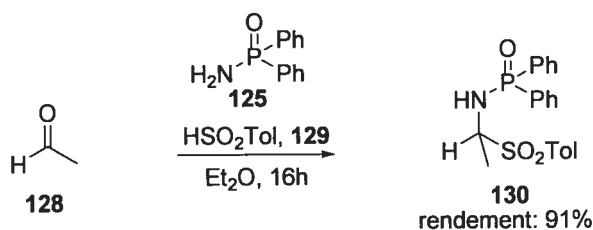
Le réarrangement radicalaire est une voie alternative développée par Stec.<sup>19</sup> L'oxime **126** est traitée avec la chlorodiphénylphosphine **127** (Schéma 4.1).

Dans le cas du benzaldéhyde, le rendement est de 61% par réarrangement radicalaire, comparativement à 58% si le tétrachlorure de titane est utilisé. L'approche utilisant le titane donne une réaction beaucoup plus propre que la voie radicalaire, mais les sels de titane demeurent un inconvénient majeur. En effet, plusieurs lavages à l'eau sont nécessaires pour se débarrasser de ces sels de titane. Il est à noter également que les *N*-phosphinoylimines s'hydrolysent facilement.



**Schéma 4.1 : Synthèse de *N*-phosphinoylimine par la méthode de Stec**

À l'heure actuelle, en utilisant les deux méthodologies présentées ci-dessus, il est impossible de synthétiser les alkyles imines protégés par un groupement phosphinoyle. Dans le groupe de recherche du professeur Charette, la synthèse de l'adduit sulfinate des *N*-phosphinoylimines permet d'obtenir les alkyles imines *in situ* en traitant l'adduit avec une base, comme le diéthylzinc (Équation 4.12).<sup>20</sup>



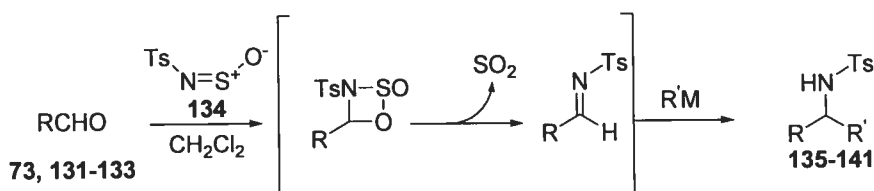
**Équation 4.12 : Synthèse de l'adduit sulfinate de l'acétaldéhyde**

En parallèle, une autre voie de synthèse des *N*-phosphinoylimines a été développée *via* la réaction de Kresze.

#### 4.4 La réaction de Kresze

La réaction de Kresze,<sup>21</sup> décrite comme étant la réaction d'un aldéhyde et d'une *N*-sulfinylamine (RNSO) **134** est connue pour la synthèse des *N*-tosylimines.<sup>22</sup> Le premier groupe à avoir utilisé cette méthodologie est celui du professeur Weinreb. Il a rapporté l'addition d'un organométallique sur la *N*-tosylimine générée *in situ* (Tableau 4.1).

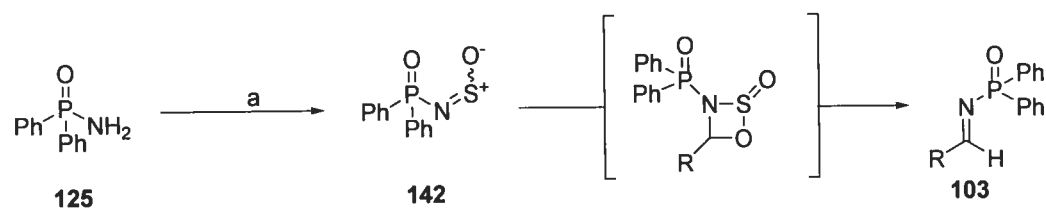
**Tableau 4.1 : Application de la réaction de Kresze pour la synthèse de *N*-tosylimines**



Entrée	R	R'M	Produit	rendement (%)
1	Et ( <b>131</b> )	MeMgBr	<b>135</b>	76
2	Et ( <b>131</b> )	MeLi	<b>135</b>	32
3	Me <sub>2</sub> CH ( <b>132</b> )	MeMgBr	<b>136</b>	73
4	Me <sub>2</sub> CH ( <b>132</b> )	PhMgBr	<b>137</b>	75
5	Ph ( <b>73</b> )	BuMgBr	<b>138</b>	93
6	Ph ( <b>73</b> )	MeLi	<b>139</b>	78
7	Me ( <b>128</b> )	H <sub>2</sub> C=CHMgBr	<b>140</b>	90
8	naphthyle ( <b>133</b> )	H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> MgBr	<b>141</b>	85

Cette réaction consiste en une cycloaddition de type [2+2] suivie par l'exclusion d'une molécule de SO<sub>2</sub>. Le fait que le sous-produit de la réaction soit un gaz présente

un grand avantage. En effet, aucun sous produit ne demeure dans le mélange réactionnel et par conséquent ceci facilite le parachèvement de la réaction. Appliquant la même stratégie, la synthèse de *P,P*-diphényle *N*-sulphinylphosphoramidate a été effectuée pour ainsi obtenir *via* la réaction de Kresze divers *N*-phosphinoylimines (Schéma 4.2).<sup>23</sup>



(a) Imidazole (2 équiv.), SOCl<sub>2</sub> (2 x 0.5 équiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C à t.p., ensuite NH<sub>2</sub>P(O)Ph<sub>2</sub> (1 équiv.)  
 (b) RCHO (1.35 équiv.), t.p., 16 h, toluène

#### Schéma 4.2: Synthèse de *N*-phosphinoylimines par la réaction de Kresze

Au cours du chapitre 5, un article rapportant des résultats détaillés de la synthèse de différentes *N*-phosphinoylimines utilisant cette réaction sera présenté.

## 4.5 Références

- (1) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409.
- (2) (a) Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 131; (b) Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 8.
- (3) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- (4) Frantz, D. E.; Fassler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373.
- (5) (a) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634; (b) Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097.
- (6) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692.
- (7) Weinreb, S. M.; Orr, R. K. *Synthesis* **2005**, 1205.
- (8) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.
- (9) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712.
- (10) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634.
- (11) (a) Shi, M.; Zhao, G.-L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4499; (b) Shi, M.; Zhao, G.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1205.

- (12) Kawahara, S.; Nakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103.
- (13) Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1982**, 270.
- (14) Lipshutz, B. H.; Shimizu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228.
- (15) Nolin, K. A.; Anh, R. W.; Toste, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12462.
- (16) Splindler, F.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 68.
- (17) Jiang, X.; Minnaard, A. J.; Hessen, B.; Feringa, B. L.; Duchateau, A. L. L.; Andrien, J. G. O.; Boogers, J. A. F.; deVries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1503.
- (18) (a) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725; (b) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561; (c) Hayase, T.; Osanai, S.; Shibata, T.; Soai, K. *Heterocycles* **1998**, *48*, 139.
- (19) Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1978**, 521.
- (20) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, *101*, 5405.
- (21) (a) Albrecht, R.; Kresze, G.; Mlakar, B. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 483; (b) Albrecht, R.; Kresze, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1431; (c) Kresze, G.; Wucherpfennig, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 109.
- (22) Sisko, J.; Weinreb S. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *55*, 393.
- (23) Kim, Y. H.; Shin, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3821.

**CHAPITRE 5 : SYNTHESIS OF *N*-DIPHENYLPHOSPHINOYLIMINES USING  
THE KRESZE REACTION**

**Caroline Lauzon, Jean-Nicolas Desrosiers and André B. Charette\***

Département de Chimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Downtown,  
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Article publié dans: *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *70*, 10579



## 5.1. Abstract

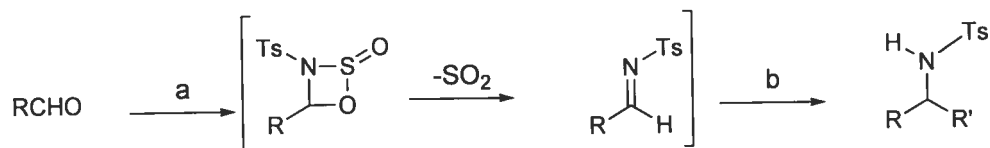
The synthesis of *N*-diphenylphosphinoylimines involving the treatment of aldehydes with *P,P*-diphenyl *N*-sulfinylphosphoramidate ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{NSO}$ ) is described. The reagent is prepared from *P,P*-diphenylphosphinic amide, thionyl chloride and imidazole.

## 5.2 Results and discussion

In the past few years, *N*-phosphinoylimines have been extensively exploited in many reactions<sup>1</sup>. Shibasaki has reported the first catalytic asymmetric nitro-Mannich-type,<sup>2</sup> Mannich<sup>3</sup> and Strecker<sup>4</sup> reactions using these good electrophiles. The phosphinoyl group is also used as a protecting group for amines owing to its facile cleavage under mild acidic conditions.<sup>5</sup> Although the direct condensation of phosphinic amides with highly electrophilic aldehydes constitute a viable entry to *N*-phosphinoylimines, titanium tetrachloride and titanium tetra-isopropoxide are usually used as dehydrating reagents to facilitate this condensation.<sup>6,7</sup> In this last procedure, however, the removal of titanium salts can be tedious, and long reaction times (up to one day) are sometimes required. Heating the reaction mixture to shorten the reaction times generally lead to some degradation of the imines. Stec described the reaction of ketoximes or aldoximes with chlorodiphenylphosphine at low temperature to produce unstable *O*-phosphinyloximes that undergo a rearrangement to give *N*-phosphinoylimines.<sup>8</sup> Our group has reported a method involving the preparation of the sulfinic acid adduct of the imine that decomposes to the imine under basic

treatment.<sup>9</sup> This method is particularly effective for the preparation of *N*-diphenylphosphinoylimines derived from alkyl-substituted aldehydes. Inspired by the Kresze reaction,<sup>10</sup> this note will describe a new approach for the synthesis of *N*-phosphinoylimines.

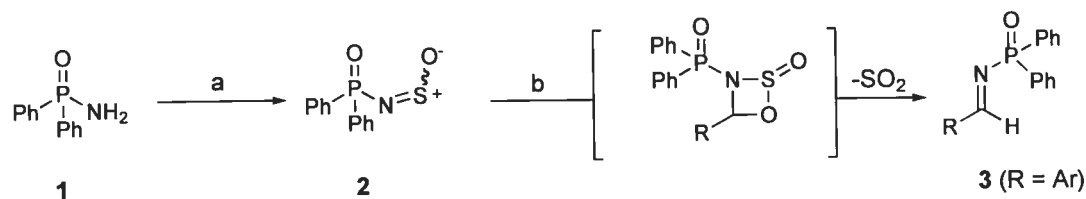
The Kresze reaction is described as the reaction of aldehydes with *N*-sulfinylamines (RNSO)<sup>11</sup> in presence of a Lewis acid to generate *N*-tosylimines. Using this methodology, Weinreb<sup>12</sup> has reported that the addition of Grignard and organolithium reagents to *in situ* generated *N*-tosylimines led to protected  $\alpha$ -chiral amines (Scheme 5.1). This transformation involves a [2+2] cycloaddition process followed by a SO<sub>2</sub> extrusion.



(a) TsNSO (1.5 equiv), RCHO (1.0 equiv), 1-2 h; (b) R'M (3.0 equiv), 1 h (32-93%)

### Scheme 5.1 Application of the Kresze Reaction Towards the Preparation of $\alpha$ -Chiral Amines

Given this precedent, we envisioned that this approach should be perfectly amenable to the synthesis of *N*-phosphinoylimines. The Kresze reaction is now applied to the synthesis of *N*-phosphinoylimines **3** using *in situ* generated *P,P*-diphenyl *N*-sulfinylphosphoramidate<sup>13</sup> **2** and an aldehyde as starting materials (Scheme 5.2).



(a) Imidazole (2 equiv),  $\text{SOCl}_2$  (2 x 0.5 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$  to rt, then  $\text{NH}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$  (1 equiv);  
 (b)  $\text{RCHO}$  (1.35 equiv), rt, 16 h, toluene

### Scheme 5.2 Synthesis of *P,P*-Diphenylphosphinoyl Imines **3** from Arylaldehydes

The solvent and reaction temperature were optimized using benzaldehyde as starting material (Table 5.1). Although several solvents can be used for this reaction, toluene provided the best conversions (entry 3).

**Table 5.1 Optimization for the Synthesis of *N*-Phosphinoylimine **3a** (R = Ph)**

Entry	Solvent	Temp. ( $^\circ\text{C}$ )	Conv. <sup>a</sup> (%)
1	THF	rt	57
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	rt	52
3	Toluene	rt	64
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	55	60

<sup>a</sup> Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR and are based on aldehyde consumption

The methodology was then applied to a variety of aryl-substituted aldehydes. The significant advantage of this procedure is its simplicity: imidazole and freshly distilled thionyl chloride were mixed at  $-10^\circ\text{C}$  and then stirred at  $20^\circ\text{C}$  for 10 min

and then the imidazolium chloride was filtered off through a fritted glass funnel.<sup>11</sup> A second treatment with thionyl chloride and *P,P*-diphenylphosphinic amide **1**/filtration led to a filtrate that was concentrated to give the crude *N*-sulfinylphosphoramidate. The *N*-sulfinylphosphoramidate was dissolved in toluene and the aldehyde was added. The solution was stirred typically for 16 h, evaporation followed by a quick filtration over a small plug of silica gel led to the corresponding *N*-phosphinoylimine with a purity higher than 95% by <sup>1</sup>H NMR. The work-up is straightforward and the starting materials are readily available. This procedure is particularly advantageous over the TiCl<sub>4</sub> (or Ti(OEt)<sub>4</sub>) method that requires removal of the titanium derived by-products through tedious extractions. As shown in Table 5.2, the reaction occurs well with several aryl-substituted aldehydes. Thus far, we have not been able to extend that reaction to alkyl-substituted aldehydes.

**Table 5.2 Application of Kresze's Reaction to the Synthesis of Different *N*-Phosphinoylimines **3****

R	Yield (%)	R	Yield (%)
Ph ( <b>3a</b> )	52	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>3f</b> )	58
1-naphthyl ( <b>3b</b> )	48	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>3g</b> )	58
2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>3c</b> )	44	2-furyl ( <b>3h</b> )	48
3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>3d</b> )	54	2,4,6-MeC <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ( <b>3i</b> )	52
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>3e</b> )	61	-----	-----

(a) RCHO (1.35 equiv), Toluene, 16 h, rt

### 5.3 Conclusions

In summary, a new methodology for the synthesis of *N*-phosphinoylimines has been developed. The isolated yields are similar to the methodologies previously developed for the preparation of these compounds. The main advantage of this new procedure is that a straightforward work-up is required to isolate the corresponding imine.

### 5.4 Experimental

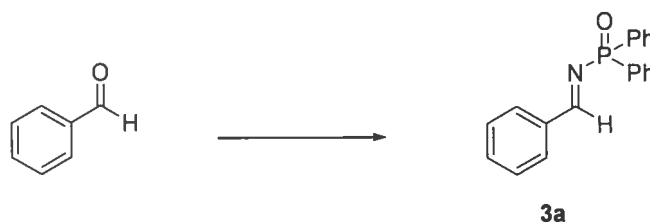
#### **Procedure for the Preparation of *P,P*-Diphenyl *N*-Sulfinylphosphoramidate (2).**

It was prepared according to the literature.<sup>13</sup> Thionyl chloride (134  $\mu$ L, 219 mg, 1.84 mmol) was added to a solution of imidazole (501 mg, 7.36 mmol) in dichloromethane (7.5 mL) at -10 °C. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 10 min to form imidazolium chloride, which was filtered off through a fine fritted glass funnel. A second portion of thionyl chloride (134  $\mu$ L, 219 mg, 1.84 mmol) was added to the filtrate at -10 °C and the mixture was stirred at 20 °C for 10 min. This solution of *N*-(chlorosulfinyl)imidazole (3.68 mmol) was added via cannula to a solution of *P,P*-diphenylphosphinic amide **1** (800 mg, 3.68mmol) in dichloromethane (5 mL) at -40 °C. After the reaction was stirred at 20 °C for 6 h, imidazolium chloride was removed by filtration through a fine fritted glass funnel and the filter cake was washed with dichloromethane (2.0 mL). The filtrate was concentrated to give the crude *N*-sulfinylphosphoramidate **2** as a brown oil which is thermally unstable and moisture sensitive so it was used without further purification.

### General Procedure for the Preparation of *N*-Phosphinoylimines **3a** to **3i**.

The *P,P*-diphenyl *N*-sulfinylphosphoramidate **2** (3.68 mmol) was dissolved in toluene (7.5 mL) and the aldehyde (4.97 mmol) was added. After the solution was stirred at 20 °C for 16 h, the solvent was removed under reduced pressure and the residue filtered through silica gel eluting with 100% AcOEt to afford **3** as a solid, with a purity greater than 95% (<sup>1</sup>H NMR).

#### *P,P*-diphenyl-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]phosphinic amide (**3a**)

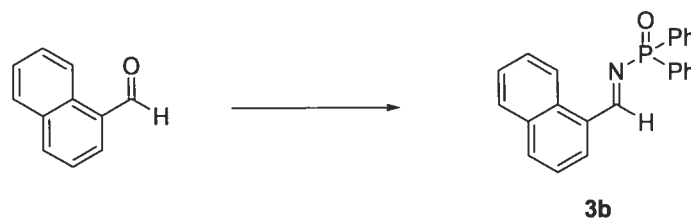


Le chlorure de thionyle (134  $\mu$ L, 1.84 mmol, 1.0  $\text{equiv.}$ ) est additionné a une solution d'imidazole (501 mg, 7.36 mmol, 4.0  $\text{equiv.}$ ) dans le dichlorométhane (7.5 mL) à -10 °C. Le milieu réactionnel est alors agité à 20 °C pour une période de 10 min. Le chlorure d'imidazolium est filtré. Un second équivalent de chlorure de thionyle (134  $\mu$ L, 1.84 mmol, 1.0  $\text{equiv.}$ ) est ajouté à -10 °C et le milieu réactionnel est agité à 20 °C pour une période de 10 min. Cette solution de *N*-(chlorosulfinyl)imidazole (3.68 mmol, 2.0  $\text{equiv.}$ ) est canulée à une solution de l'amide phosphinique **125** (800 mg, 3.68 mmol, 2.0  $\text{equiv.}$ ) dans le dichlorométhane (5 mL) à -40 °C. La réaction est ensuite agitée à 20 °C pour 6 h et le chlorure d'imidazolium est filtré et rincé avec du dichlorométhane (2.0 mL). La solution est concentrée sous pression réduite. Le *P,P*-diphenyl *N*-sulfinylphosphoramidate (3.68 mmol, 2.0  $\text{equiv.}$ ) est ensuite dissous dans

le toluène (7.5 mL) et le benzaldéhyde (505  $\mu\text{L}$ , 4.97 mmol, 2.7 équiv.) est ajouté. La réaction est alors agitée à 20 °C pendant 16 h et finalement la réaction est concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 292 mg (52% rend.) du produit **3a** sous forme d'un solide blanc. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>14</sup>

Solide blanc; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.34 (d,  $J = 31.9$  Hz, 1H), 8.01 (dt,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 2H), 7.95 (ddt,  $J = 12.0, 6.3, 1.8$  Hz, 4H), 7.56 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 136.0, 133.8, 133.1, 131.9, 131.7, 130.3, 129.1, 128.6.

***N*-[(1*E*)-1-naphthylmethylene]-*P,P*-diphénylphosphinic amide (**3b**)**

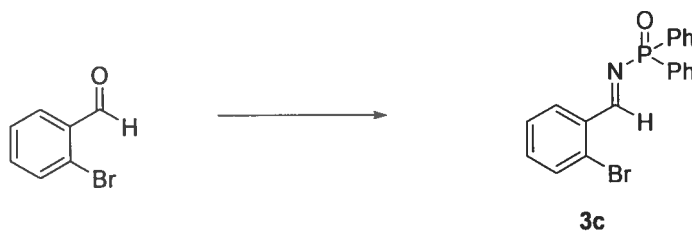


La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 314 mg (48% rend.) du produit **3b**. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>15</sup>

Solide blanc; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.93 (d,  $J = 33.1$  Hz, 1H), 9.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 6 H), 7.91 (d (br),  $J = 8.4$

Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J = 8.9, 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 5H);  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 134.5, 133.7, 133.4, 132.9, 131.7, 131.5,  
 130.7, 130.5, 128.8, 128.5, 128.3, 126.5, 125.1, 124.0.

***N*-[(1*E*)-(2-bromophenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (3c)**

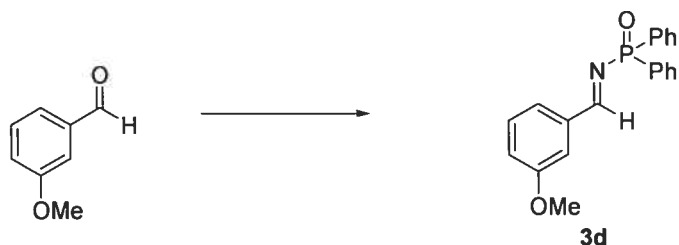


La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 310 mg (44% rend.) du produit **3c**. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>16</sup>

Solide blanc; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  9.91 (d,  $J = 31.9$  Hz, 1H), 8.15-8.03 (m, 5H), 8.00-7.98 (dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.05 (m, 6H), 6.82 (m, 1H), 6.69 (m, 1H);  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  169.8, 134.4, 132.5, 132.1, 131.8, 131.4, 131.2, 127.0  
 128.5, 128.4, 124.8.



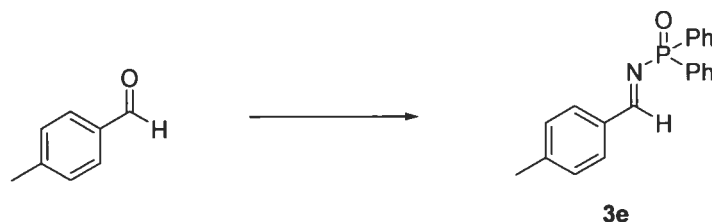
***N*-[(1*E*)-(4-methoxyphenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (3d)**



La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 333 mg (54% rend.) du produit **3d**. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>17</sup>

Solide blanc; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 9.62 (d, *J* = 31.5 Hz, 1H), 8.31-8.22 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 6H), 7.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 3.32 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 174.6, 160.7, 138.3, 135.7, 134.1, 132.4, 130.3, 129.0, 123.8, 120.6, 114.2, 55.3.

***N*-[(1*E*)-(4-methylphenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (3e)**

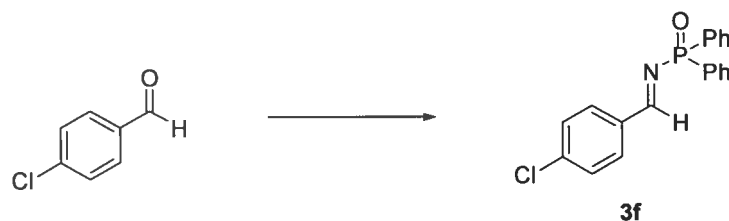


La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100%

AcOEt) pour donner 358 mg (61% rend.) du produit **3e**. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>18</sup>

Solide blanc; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (d, *J* = 31.5 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 1.6, 1H), 7.94 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 6H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.3, 144.5, 133.3, 133.0, 131.6, 131.4, 130.1, 129.5, 128.3, 21.7.

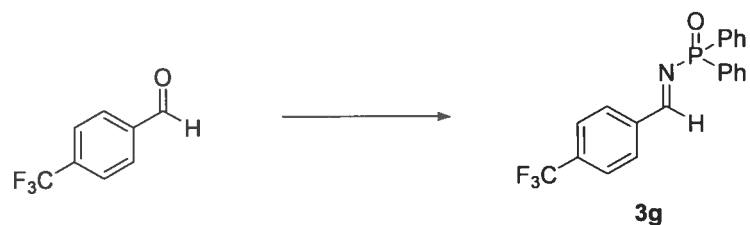
***N*-[(1*E*)-(4-chlorophenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**3f**)**



La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 362 mg (58% rend.) du produit **3f**. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>15</sup>

Solide blanc; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.28 (d, *J* = 33.6 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 6H), 7.53-7.42 (m, 8H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.1, 139.8, 134.0, 132.5, 131.8, 131.4, 131.1, 129.2, 128.4.

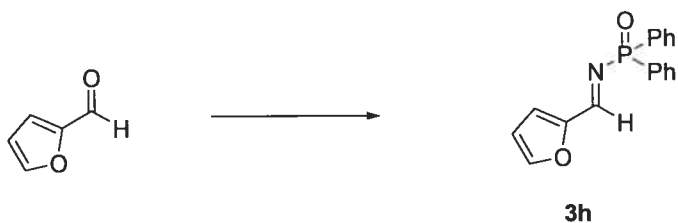
***N*-[(1*E*)-(4-trifluoromethyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (3g)**



La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 398 mg (58% rend.) du produit **3g**. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>15</sup>

Solide blanc; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.41 (d, *J* = 31.9 Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 8.01-7.91 (m, 4H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 6H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.2, 137.4, 134.2, 131.8, 131.4, 130.7, 130.4, 129.2, 128.8, 122.4.

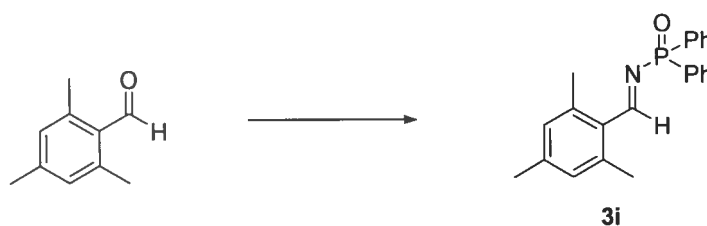
***N*-[(1*E*)-(4-methylphenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (3h)**



La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 261 mg (48% rend.) du produit **3h**. Le produit obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.<sup>19</sup>

Solide blanc; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 (d,  $J = 32.9$  Hz, 1H), 7.89 (ddt,  $J = 12.1, 6.7, 1.6$  Hz, 4H), 7.65 (s(br), 1H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.14 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 152.2, 147.8, 132.4, 131.7, 131.4, 128.3, 121.6, 112.8.

***N*-(mesitylmethylene)-*P,P*-diphenylphosphinic amide (3i)**



La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. Un solide blanc est obtenu après purification par chromatographie sur silice (100% AcOEt) pour donner 332 mg (52% rend.) du produit **3i**.

Solide blanc; T. Fus. 156.0–157.0 °C;  $R_f$  0.43 (100% EtOAc); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (d,  $J = 34.9$  Hz, 1H), 7.94–8.00 (m, 4H), 7.43–7.54 (m, 6H), 6.95 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.34 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 143.4, 142.1, 133.9, 132.0, 131.9, 131.0, 128.9, 22.3, 21.9; RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.3; IR (film) 3071, 2961, 2916, 1659, 1596, 1442, 1434, 1200, 1122, 1105, 827, 727, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse élémentaire calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NOP}$ : C, 76.06; H, 6.38; N, 4.03; O, 4.61; P, 8.92 trouvée: C, 75.93; H, 6.21; N, 4.01.

## 5.5 Acknowledgement

This work was supported by NSERC, Astra Zeneca R&D Montréal, Boehringer Ingelheim (Canada), Merck Frosst Canada, and the Université de Montréal. J.N.D. is grateful to NSERC, SSHRC and CIHR (CGS D) for graduate fellowship.

**Supporting Information Available.** General information and NMR spectra for compounds described in this work. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>

## 5.6 References

- (1) Weinreb, S. M.; Orr, R. K. *Synthesis* **2005**, 1205.
- (2) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.
- (3) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712.
- (4) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634.
- (5) Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1982**, 270.
- (6) a) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725. b) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561.
- (7) Hayase, T.; Osanai, S.; Shibata, T.; Soai, K. *Heterocycles* **1998**, *48*, 139.
- (8) Krzyzanowska, B. Stec, W. J. *Synthesis* **1978**, 521.
- (9) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5405.
- (10) a) Albrecht, R.; Kresze, G.; Mlakar, B. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 483. b) Albrecht, R.; Kresze, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1431. c) Kresze, G.; Wucherpfennig, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 109.
- (11) Kim, Y. H.; Shin, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3821.
- (12) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 393.
- (13) Zhang, Y.; Flann, C. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1372.
- (14) Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1978**, 521.

- (15) Boyd, D. R.; Malone, J. F.; McGuckin, R. M.; Jennings, W. B.; Rutherford, M.; Saket, B. M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1988**, 1145.
- (16) Shi, M.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 971.
- (17) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761.
- (18) Pinho, P.; Andersson, P. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1615.
- (19) Suzuki, T.; Shibata, T.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1997**, 2757-2760.

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Dans la première partie de cet ouvrage, nous avons vu qu'il était possible de catalyser l'addition de diorganozinciques sur des trifluorométhylcétimines. Le développement d'un précurseur a dû être effectué, puisque les trifluorométhylcétimines protégés d'un groupement phosphinoyl ne sont pas stables. L'avantage de l'hémiaminal développé est qu'il est un solide stable, donc facilement manipulable. Les rendements de ce précurseur sont de l'ordre de 47-63%. L'addition de diéthylzinc et de diméthylzinc s'effectue de façon efficace (Rdt. 71-89%) et les excès énantiomères sont excellents (91-99%). De plus, la stéréochimie absolue du produit d'addition a été confirmée par rayons X.

Ce même système a été appliqué à la catalyse de diéthylzinc sur le benzaldéhyde, mais en utilisant la DIOP comme ligand. Les ligands DIOP, DIOP mono-oxydé et bis-oxydé ont été étudiés. Malheureusement, aucun résultat concluant n'a pu être tiré de cette étude. Une réaction compétitrice importante dans le système fait en sorte que les excès énantiomères ne sont pas très élevés.

Dans la seconde partie de cet ouvrage, nous avons vu qu'il était possible d'effectuer la synthèse de *N*-phosphinoylimines en utilisant la réaction de Kresze. L'avantage de cette méthodologie est qu'elle est plus simple tout en obtenant des rendements comparables à ceux rapportés dans la littérature.



