

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

**Additions stéréosélectives sur des imines :
Accès aux amines hétérocycliques α -chirales**

par

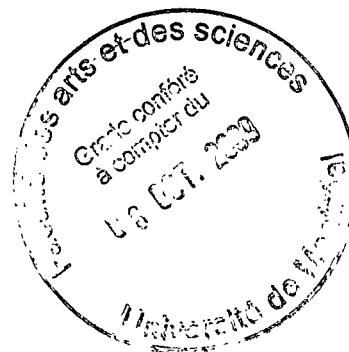
Jad Tannous

Département de Chimie
Faculté des arts et sciences

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

Juin 2009

© Jad Tannous, 2009



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Additions stéréosélectives sur des imines : accès aux amines hétérocycliques α -chirales

présenté par :
Jad Tannous

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

William D. Lubell, président-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
Yvan Guindon, membre du jury

Résumé

Le présent mémoire décrit principalement l'utilisation d'un ligand diphosphine monoxydé, le BozPHOS, en catalyse énantiosélective appliquée sur des imines hétéroaromatiques.

Nous avons d'abord prouvé que l'hétéroatome sur l'imine peut induire une addition racémique de réactifs dialkylzinciques sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines. Aussi, nous avons prouvé que l'utilisation d'un additif du type acide de Lewis (AL) permet d'obtenir de l'énantiosélectivité sur ces substrats.

Nous avons ensuite développé de nouvelles conditions réactionnelles efficaces pour l'obtention d'amines α -chirales hétéroaromatiques. Ainsi, nous avons repoussé les limites de la réaction d'addition du diéthylzinc sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines catalysées par le complexe BozPHOS•CuEt pour accéder à cette classe de substrats.

En terminant, nous nous sommes penchés sur le rôle de chacun des additifs lors de l'alkylation. Nous avons ainsi pu proposer un mécanisme possible pour cette réaction.

Mots-clés : AMINE • CATALYSE • ÉNANTIOSÉLECTIVITÉ • DIORGANOZINCIQUE • DIPHOSPHINE MONOXYDÉE • IMINE HÉTÉROAROMATIQUE • ORGANOCUIVREUX

Abstract

This memoir mainly describes the use of a diphosphine monoxide ligand (BozPHOS) in enantioselective catalysis applied to heteroaromatic imines.

We first demonstrated that the heteroatom present on the imine can induce a racemic addition of dialkylzinc reagents to *N*-(*P,P*-diphenylphosphinoyl)imines. Also, we have established that the use of Lewis acid additives is key for achieving enantioselectivity on those substrates.

We then developed new and efficient reaction conditions to obtain α -chiral heteroaromatic amines. Thus, we stretched the boundaries of the diethylzinc addition to *N*-(*P,P*-diphenylphosphinoyl)imines catalyzed by the BozPHOS•CuEt complex to access this class of substrates.

Finally, we focused our attention on the role of each additive during the reaction. In this manner, we were able to propose a possible mechanism for this reaction.

Keywords : AMINE • CATALYSIS • ENANTIOSELECTIVITY • DIORGANOZINC REAGENTS •
DIPHOSPHINE MONOXIDE • HETEROAROMATIC IMINE • ORGANOCOPPER

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xii
Liste des schémas.....	xiii
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xix

CHAPITRE 1

Amines α-chirales hétéroaromatiques : Cibles d'importance en chimie organique et précédents sur l'alkylation de la liaison C=N.....	1
1.1 Introduction.....	1
1.1.1 Les amines α -chirales dans les produits naturels et pharmaceutiques.....	1
1.1.2 Méthodologies pour la synthèse d'amines α -chirales.....	6
1.2 Précédents.....	8
1.2.1 Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques : alkylation diastéréosélective.....	8
1.2.2 Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques : alkylation énantiosélective.....	12
1.2.3 Formation d'amines α -chirales : méthode développée par le groupe Charette et objectifs de recherche.....	17
1.3 Conclusion.....	22

CHAPITRE 2

Formation d'amines α-chirales hétéroaromatiques : Nouvelles conditions réactionnelles d'alkylation de <i>N</i>-diphénylphosphinoylimines par catalyse asymétrique	23
--	----

2.1	Formation des <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines	23
2.2	Développement des nouvelles conditions réactionnelles pour effectuer la réaction d'addition nucléophile asymétrique	28
2.2.1	Résultats préliminaires et ordre d'addition	31
2.2.2	L'acide sulfinique comme additif (HSO ₂ Tol)	35
2.2.3	L'utilisation de différents acides et acides de Lewis comme additif	41
2.2.4	Les nouvelles conditions réactionnelles	47
2.2.5	Optimisation des nouvelles conditions réactionnelles	51
2.3	Conclusion	56

CHAPITRE 3

Formation d'amines α-chirales hétéroaromatiques : Étendue et limitation des nouvelles conditions réactionnelles d'alkylation par catalyse asymétrique des <i>N</i>-diphénylphosphinoylimines	57
---	----

3.1	Étendue des nouvelles conditions réactionnelles	57
3.1.1	Utilisation de différents substrats dans la réaction d'addition avec le diéthylzinc	57
3.1.2	Méthode de synthèse de différents réactifs diorganozinciques selon une méthode du groupe Charette	61
3.1.3	Utilisation de différents diorganozinciques fraîchement synthétisés dans la réaction d'addition	64
3.1.4	Utilisation de diméthylzinc dans la réaction d'addition	68

3.2	Limitation des nouvelles conditions réactionnelles	73
3.3	Conclusion	78

CHAPITRE 4

Formation d'amines α-chirales hétéroaromatiques : Étude pour déterminer le rôle de chacun des additifs lors de l'alkylation par catalyse asymétrique des <i>N</i>-diphénylphosphinoylimines et perspectives futures.....	80
---	-----------

4.1	Détails mécanistiques du système catalytique	80
4.1.1	Mécanisme réactionnel proposé pour l'addition sur une imine non hétéroaromatique.....	80
4.1.2	Cas des imines hétéroaromatiques	82
4.2	Étude vers l'identification du chemin réactionnel	84
4.2.1	Effet du solvant	84
4.2.2	Importance de l'acide sulfinique.....	86
4.2.3	Utilisation de différents boranes et additifs protiques.....	88
4.2.4	Étude spectroscopique de la réaction	90
4.2.5	Observations visuelles.....	93
4.2.6	Retour sur les hypothèses d'identification du chemin réactionnel.....	93
4.3	Conclusion et perspectives.....	94

CHAPITRE 5

Formation d'amines α-chirales hétéroaromatiques : Partie expérimentale.....	96
--	-----------

Bibliographie.....	99
--------------------	----

Annexe I – Experimental section	I
<i>(2R,5R)</i> -1-{2-[(<i>2R,5R</i>)-2,5-Dimethyl-1-phospholanyl]phenyl}- 2,5-dimethylphospholane 1-oxide.....	I
<i>(2R,5R)</i> -1-{2-[(<i>2R,5R</i>)-2,5-Dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholane 1-oxide	III
[(<i>R,R</i>)-(BozPHOS) ₂]•CuOTf:.....	IV
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -[(<i>1E</i>)-pyridin-3-ylmethylene]phosphinic amide.....	V
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -[(<i>1E</i>)-pyridin-4-ylmethylene]phosphinic amide.....	VI
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -[(<i>1E</i>)-pyridin-2-ylmethylene]phosphinic amide.....	VII
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -[(<i>1E</i>)-thien-2-ylmethylene]phosphinic amide	VIII
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -[(<i>1E</i>)-thien-3-ylmethylene]phosphinic amide	IX
<i>N</i> -[(<i>1E</i>)-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl)methylene]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	X
<i>N</i> -[(<i>1E</i>)-{1-[4-Methylphenyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl}methylene]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	XI
<i>N</i> -[(<i>1E</i>)-(1-Acetyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methylene]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide.....	XII
<i>N</i> -[(<i>1E</i>)-{1-[4-Methylphenyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl}methylene]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	XIII
<i>N</i> -[(<i>1E</i>)-{1-[4-Methylphenyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -indol-5-yl}methylene]- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	XIV
Specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et ₂ Zn to imines : (Conditions A - Tableau 17)	XV
Specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et ₂ Zn to imines : (Conditions B - Tableau 17).....	XVI
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(pyridin-3-yl)propyl)phosphinic amide.....	XVII
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl)propyl)phosphinic amide.....	XVIII
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(thiophen-2-yl)propyl)phosphinic amide	XIX
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(thiophen-3-yl)propyl)phosphinic amide	XX

(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-5-yl)propyl)phosphinic amide	XXI
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propyl)phosphinic amide	XXII
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(pyridin-4-yl)propyl)phosphinic amide.....	XXIII
Procedure to prepare Zn(OMe) ₂ :.....	XXIV
General procedure to prepare R ₂ Zn from Zn(OMe) ₂ and RMgCl:	XXV
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(pyridin-3-yl)undecyl)phosphinic amide	XXVI
(<i>S</i>)- <i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(pyridin-3-yl)propyl)phosphinic amide.....	XXVII
<i>N</i> -(2-Methyl-1-(pyridin-3-yl)propyl)- <i>P,P</i> -diphenylphosphinic amide	XXIX
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(phenyl(pyridin-3-yl)methyl)phosphinic amide	XXX
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(1-(pyridin-2-yl)propyl)phosphinic amide	XXXI
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(pyridin-3-ylmethyl)phosphinic amide.....	XXXII
<i>P,P</i> -Diphenyl- <i>N</i> -(pyridin-2-ylmethyl)phosphinic amide.....	XXXIII
Annexe II - Étude spectroscopique (RMN ³¹P)	XXXIV
Annexe III - Étude spectroscopique (RMN ⁷B)	XXXV

Liste des tableaux

Tableau 1. Préparation d'amines homoallyliques secondaires à partir de 18 selon la méthode de Savoia.	10
Tableau 2. Additions de triorganozincates sur l'imine 18 selon la méthode de Savoia.	12
Tableau 3. Réactions d'additions énantiosélectives selon la méthode de Soai.....	14
Tableau 4. Réactions d'additions énantiosélectives selon la méthode d'Andersson.	15
Tableau 5. Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques par réactions d'additions énantiosélectives catalytiques selon la méthode d'Hoveyda-Snapper.	17
Tableau 6. Formation d'amines α -chirales selon la méthode du groupe Charette.	18
Tableau 7. Formation de divers <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines hétéroaromatiques (41 , 51 à 59).	27
Tableau 8. Effet de la source de cuivre et du ratio cuivre•ligand sur la réaction d'addition.	37
Tableau 9. Manque de reproductibilité de la réaction d'addition.	39
Tableau 10. Variation de l'énantiosélectivité selon l'âge de l'acide <i>p</i> -toluènesulfonique utilisé.....	41
Tableau 11. Utilisation de différents acides de Lewis dans la réaction d'addition.....	43
Tableau 12. Utilisation de différents acides protiques dans la réaction d'addition.	44
Tableau 13. Utilisation d'un alcool et d'un thiol dans la réaction d'addition.....	46
Tableau 14. Effet de la diminution de la quantité d'acide <i>p</i> -toluènesulfonique et du triéthylborane.	52
Tableau 15. Optimisation du protocole expérimental à utiliser.	54
Tableau 16. Effet de la diminution du diéthylzinc.....	55
Tableau 17. Application de l'addition asymétrique du diéthylzinc sur différentes imines.	58
Tableau 18. Optimisation de l'addition asymétrique du diéthylzinc sur un substrat possédant un hétéroatome (78). ⁴⁸	60
Tableau 19. Application de l'addition asymétrique du didécylzinc sur l'imine 41	67

Tableau 20. Optimisation du solvant dans de l'addition asymétrique du diméthylzinc sur l'imine 41	71
Tableau 21. Optimisation de l'addition asymétrique du diméthylzinc sur l'imine 41	72
Tableau 22. Réaction contrôle sur l'effet des additifs de magnésium et de calcium sur la réaction d'addition asymétrique.....	76
Tableau 23. Utilisation de sels de magnésium ou de calcium comme groupes chélatants dans la réaction d'addition asymétrique sur l'imine 52	77
Tableau 24. Importance de l'acide sulfinique dans la réaction d'addition.....	87
Tableau 25. Variation des sources de borane et d'acide dans la détermination des meilleurs additifs pour la réaction d'addition.....	90

Liste des figures

Figure 1. Amines α -chirales isolées de source naturelle.....	2
Figure 2. Amines α -hétéroaromatiques se retrouvant dans la nature.....	4
Figure 3. Amines α -hétéroaromatiques d'intérêt pharmaceutique.	5
Figure 4. Imines retrouvées dans des systèmes d'additions énantiosélectives.	7
Figure 5. Conditions de déprotection de différentes amines <i>N</i> -protégées.	7
Figure 6. Représentation de la 1-pyridyl-méthylamine substituée en 1.....	9
Figure 7. Complexation du Et-Cu par la <i>N</i> -diphénylphosphinoylimine 40 dérivée du 2-furaldéhyde.....	20
Figure 8. Hypothèse sur l'addition nucléophile non-énantiosélective sur la <i>N</i> -diphénylphosphinoylimine dérivée de la 3-pyridinecarboxaldéhyde (41).....	21
Figure 9. Premier acide de Lewis utilisé dans la réaction d'addition.	33
Figure 10. Description visuelle des deux protocoles utilisés.	34
Figure 11. Structures de Lewis possible pour le <i>p</i> -toluènesulfinate d'éthylzinc.	45
Figure 12. Étude de l'effet des radicaux sur la réaction d'addition.	48
Figure 13. Illustration de l'ordre de réaction utilisé dans l'Équation 9.	50
Figure 14. Ordre d'addition des trois protocoles réactionnels étudiés.....	53
Figure 15. Produits possédant une limitation.	73
Figure 16. Solutions envisagées pour favoriser la réaction d'addition sur la réaction de réduction.....	75
Figure 17. Trois intermédiaires possibles dans la réaction d'addition.....	83
Figure 18. Illustration de la compétition entre le produit 41 et le solvant étheré sur l'acide de Lewis.	85
Figure 19. Étude RMN ^1H de l'évolution de l'imine 41 en présence de BEt_3 et HSO_2Tol .	92

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse d'amines chirales basée sur l'utilisation de copules chirales.	8
Schéma 2. Imines chirales utilisées dans la réaction d'allylation diastéréosélective de Savoia.....	9
Schéma 3. Mécanisme proposée par Savoia pour la formation de d'amines homoallyliques secondaires.....	11
Schéma 4. Promoteurs chiraux utilisés par Soai dans les réactions d'additions énantiosélectives.	13
Schéma 5. Application du système catalytique sur les amines α -chirales aliphatiques via les sulfinates 39	19
Schéma 6. Formation de <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines selon la méthode de Stec.....	24
Schéma 7. Tentative de formation de <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines via la formation du sulfinate 48	25
Schéma 8. Addition de diorganozincique sur l'aldéhyde hétéroaromatique 44 selon Knochel.	29
Schéma 9. Approches envisagées pour régler le problème.	30
Schéma 10. Acides de Lewis à base de bore classés selon leur caractère électronique.	49
Schéma 11. Différentes méthodes développées pour synthétiser des diorganozinciques...	62
Schéma 12. Formation du diéthylzinc libre de sels.....	63
Schéma 13. Utilisation de diorganozinciques dans d'autres réactions énantiosélectives. ..	63
Schéma 14. Mécanisme et produit de réduction de l'imine 41	67
Schéma 15. Élimination β -H induite par l'imine 52	74
Schéma 16. Précurseur pouvant servir à contourner la réduction sur l'imine 52	79
Schéma 17. Mécanisme de formation des organocuvreux à partir du CuOTf et du Et ₂ Zn.	81
Schéma 18. État de transition postulé pour l'addition du Et ₂ Zn sur une <i>N</i> -(<i>P,P</i> -diphénylphosphinoyl)imine catalysée par un complexe de cuivre et de BozPHOS.	82

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	angle de rotation optique : raie D du sodium
°C	degré Celsius
Ac	acétyle
acac.....	acétylacétonate
ACS.....	Société américaine de chimie (acronyme anglais d' <i>American Chemical Society</i>)
AL	acide de Lewis
APCI.....	ionisation chimique à pression atmosphérique (acronyme anglais d' <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>)
aq.....	aqueuse ou aqueux
ATR.....	réflexion totale atténuée (acronyme anglais d' <i>Attenuated Total Reflexion</i>)
BozPHOS	Me-DuPHOS monoxydé
Bn.....	benzyle
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyle
Bu.....	butyle
<i>c</i>	<i>cyclo</i>
CAM.....	molybdate de cérium et d'ammonium
cat.	catalytique
CCM.....	chromatographie sur couche mince
cm.....	centimètre
COD	1,4-cyclooctadiène
conc.	concentré
conv.	conversions
CuL ₂ *	complexe CuOTf•BozPHOS ₂
D.....	raie D du sodium (589 nm)

DABCO™	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DCM	dichlorométhane
DMSO	diméthylsulfoxyde
<i>ed</i>	excès diastéréomérique
<i>ee</i>	excès énantiomérique
EI	impact électronique (acronyme anglais d' <i>Electronic Impact</i>)
équiv.	équivalent
ESI	électronébulisation (acronyme anglais d' <i>Electrospray Ionization</i>)
Et	éthyle
FID	détecteur à ionisation de flamme
FT-IR	infra-rouge à transformée de Fourier
g	gramme
GC	chromatographie (ou chromatographe) en phase gazeuse
h	heure
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance (acronyme anglais de <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	spectrométrie (ou spectre) de masse à haute résolution (acronyme anglais de <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>i.e.</i>	<i>id est</i> (c'est-à-dire)
IR	infra-rouge
<i>J</i>	constante de couplage
kJ	kilojoules
L	litre
LRMS	spectrométrie (ou spectre) de masse à basse résolution (acronyme anglais de <i>Low Resolution Mass Spectrometry</i>)
<i>m</i>	<i>méta</i>

MAB.....	bombardement d'atomes métastables (acronyme anglais de <i>Metastable Atom Bombardment</i>)
M.....	molaire
Me.....	méthyle
Me-DuPHOS.....	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)benzène
mg.....	milligramme
MHz.....	mégaHertz
mL.....	millilitre
min.....	minute
mp.....	point de fusion (abréviation anglaise de <i>melting point</i>)
mmol.....	millimole
mol %.....	pourcentage molaire (acronyme anglais de <i>molar percentage</i>)
μL.....	microlitre
μM.....	micromolaire
<i>n</i>	normale (préfixe pour identifier une chaîne linéaire)
N/A.....	non disponible (non utile)
nd.....	non déterminé
Nu.....	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
p.....	page
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph.....	phényle
Pent.....	pentyle
ppm.....	partie par million
Pr.....	propyle
psi.....	livre par pouce carré (acronyme anglais de <i>Pound per Square Inch</i>)
<i>R</i>	<i>rectus</i>

<i>rd</i>	ratio diastéréomérique
<i>rdt</i>	<i>rendement</i>
<i>R_f</i>	rappor frontal (abréviation anglaise de <i>Retarding Factor</i>)
RMN.....	résonance magnétique nucléaire
sec.....	seconde
<i>S</i>	<i>sinister</i>
sat.	saturé
SFC.....	chromatographie à fluide supercritique
T.....	température
<i>t</i>	<i>tert</i>
ta.....	température ambiante (de la pièce)
TBDME.....	éther <i>t</i> -butylméthylique
Tf.....	triflyle
TFA.....	acide trifluoroacétique
THF.....	tetrahydrofurane
TIPS.....	triisopropylsilyle
TMS.....	triméthylsilyle
Tol.....	tolyle
<i>t_r</i>	temps de rétention
Ts.....	tosyle
UV.....	ultraviolet
vs.....	<i>versus</i>
X.....	halogénure

À mes proches,
pour leur soutien et encouragement.

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier le Professeur André B. Charette qui m'a accueilli dans son groupe de recherche. Son dévouement et sa rigueur scientifique ont été une motivation constante tout au long de mes études.

J'aimerais également sincèrement remercier tous les membres du groupe avec qui j'ai eu le privilège d'échanger et travailler au laboratoire. Les nombreux soupers improvisés de fin de soirées ont souvent permis de mettre à jour de nouvelles stratégies et nouvelles expériences à essayer pour l'avancement de ce projet.

Je voudrais adresser un merci tout particulier à Barbara Bessis pour le travail colossal qu'elle effectue pour nous rendre la vie plus facile. Bien plus que sa fonction d'adjointe administrative l'exige, elle n'hésite pas à mettre de son temps personnel pour nous venir en aide et nous rendre la vie plus agréable à l'intérieur du groupe. J'espère simplement ne pas avoir trop abusé de sa générosité exceptionnelle.

Par ailleurs, je voudrais remercier tout le personnel du Département de chimie qui a été d'une aide précieuse :

- Le Dr. Than Phan-Viet et Sylvie Bilodeau pour leurs conseils en matière de RMN.
- Marie-Christine Tang ainsi que le personnel du Centre de spectrométrie de masse et du Laboratoire d'analyse élémentaire.
- Tous les employés des ateliers mécaniques et électroniques : Julien Del Tesla, Jean-François Myre, Louis Beaumont et Martin Lambert. Ils ont toujours su nous servir rapidement et avec une ingéniosité sans pareille.

J'aimerais aussi remercier tous ceux qui ont pris la peine de participer à la lecture et relecture de cet ouvrage. Un merci spécial pour David Marcoux et Barbara Bessis pour le temps précieux qu'ils ont investi à me relire.

Je suis aussi reconnaissant à l'Université de Montréal et à la société Gaz Métropolitain pour leur soutien financier tout au long de mes études et qui m'a permis de me consacrer à ma recherche.

Enfin, je voudrais remercier mes amis David Ghattas et Rym Aouameur pour leur aide et soutien pendant la rédaction. Aussi, je voudrais remercier ma mère Dolly, mon père Samir, et mon frère Daniel qui ont toujours cru en moi et dont les encouragements ont été très utiles pour finalement aboutir. Finalement, je ne pourrais finir cette section sans mentionner ma tendre moitié, appelons-la Josée, pour son soutien continuel et ses feuilles de vignes.

CHAPITRE 1

Amines α -chirales hétéroaromatiques : Cibles d'importance en chimie organique et précédents sur l'alkylation de la liaison C=N

1.1 Introduction

1.1.1 Les amines α -chirales dans les produits naturels et pharmaceutiques

Durant les dernières décennies, les amines α -chirales ont gagné en importance, particulièrement pour les chimistes organiciens, et ce, dans les domaines de la méthodologie, de la chimie bioorganique et médicinale ainsi qu'en synthèse totale de molécules naturelles. Plus encore, leur synthèse énantiosélective constitue en soi un défi pour les groupes de synthèse organique.¹ Si plusieurs méthodes pour les fabriquer ont été publiées par le passé, il reste néanmoins que très peu ont porté sur la synthèse des amines α -chirales hétéroaromatiques. Dans ce chapitre, nous présenterons quelques exemples de produits naturels et non naturels possédant des amines chirales, plus particulièrement des amines α -chirales hétéroaromatiques afin d'illustrer leur importance. Ensuite, nous consacrerons quelques pages aux méthodes déjà existantes pour former ces amines.

En 1928, une erreur de manipulation en laboratoire a mené à l'une des plus importantes découvertes pour la médecine. En effet, la pénicilline venait d'être découverte. Bien que ce n'était pas la première fois qu'on proposait la pénicilline (**1**) (Figure 1) comme antibiotique, il n'en reste pas moins que c'était la première fois qu'on isolait cette molécule possédant un motif β -lactame.² Elle possède également des propriétés anti-bactériennes très intéressantes, surtout face aux germes gram-positifs. La pénicilline n'a toutefois été utilisée comme traitement que vers 1940 (pour soigner les blessés de guerre contre la gangrène), car elle n'avait servi jusque-là qu'à éliminer les bactéries des boîtes de Pétri. En 1976, l'isolation de la thiénamycine³ (**2**) (Figure 1), à partir du microorganisme *Streptomyces cattleya*, a mené à l'identification de l'unité carbapenam, responsable des propriétés antibactériennes. Cette découverte, réalisée par un groupe de chercheurs de la compagnie pharmaceutique Merck,⁴ a permis de développer une gamme de produits analogues. Depuis, les antibiotiques dérivés de la thiénamycine sont devenus des médicaments de choix pour le traitement des infections bactériennes. Toute cette classe de produits contenait une amine chirale.

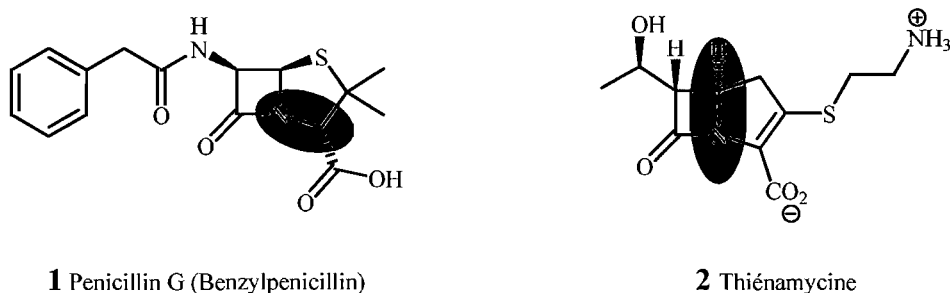


Figure 1. Amines α -chirales isolées de source naturelle.

Un exemple d'amine particulièrement intéressante est la nicotine⁵ (**3**) (Figure 2), ingrédient actif des cigarettes. Fait remarquable, la nicotine est un alcaloïde qui constitue environ 5% du poids des feuilles de tabac. À basse concentration, cette molécule stimule le système nerveux et crée une dépendance, notamment à la cigarette, en stimulant les voies dopaminergiques.^{5f} Il est intéressant de noter qu'un cycle hétéroaromatique est présent en α de l'amine chiral.

Le chromophore de la kédarcidine (**4**)⁶ (Figure 2), quant à lui, est un composé ènediène naturel isolé la première fois en 1992 du filtrat d'un bouillon de *Streptoalloeteichus*. Parmi les agents anti-tumoraux les plus efficaces, il est le composé le plus complexe et le plus instable isolé à ce jour dans cette catégorie. Cet agent anti-tumoral se combine sous la forme d'un complexe 1:1 avec une protéine du corps, lui conférant ainsi de la stabilité *in vivo*. Il est intéressant de noter que, dans sa structure, un cycle hétéroaromatique se trouve à proximité de l'amine chirale. Cette unité est d'ailleurs présentée en rouge.

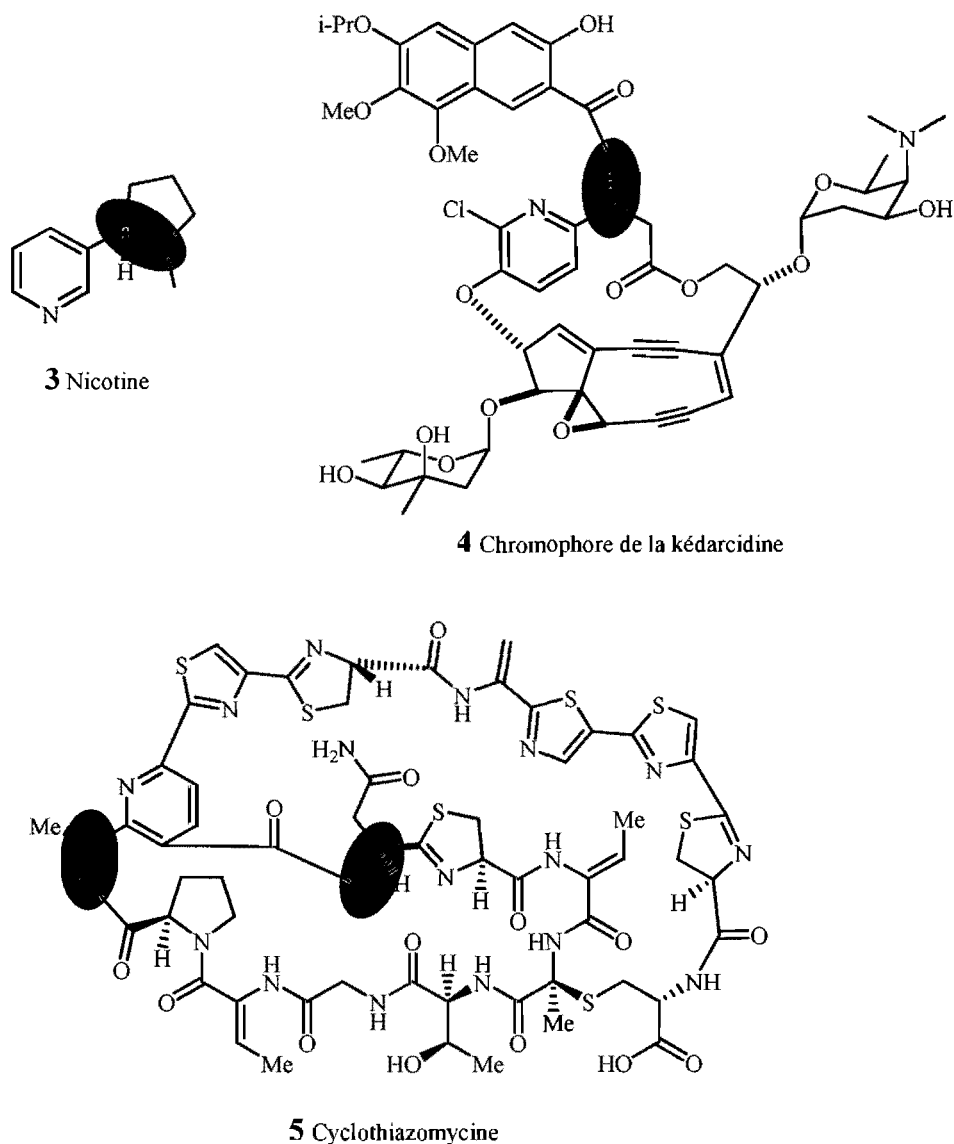


Figure 2. Amines α -hétéroaromatiques se retrouvant dans la nature.

Le macrocycle de la cyclothiazomycine (**5**)⁷ (Figure 2), isolée d'une culture de *Streptomyces sp.NR0516* par extraction et multiples chromatographies, est une molécule unique de par sa structure et sa taille. Composée de liens peptidiques et de polythiazoles,

cette molécule bicyclique possède des propriétés biologiques intéressantes, surtout au niveau de l'inhibition de la rénine dans le plasma humain ($IC_{50} = 1,7 \mu M$). En plus, dans sa structure se retrouvent plusieurs motifs pertinents à la recherche proposée.

Comme il est décrit ci-dessus, les amines α -hétéroaromatiques chirales sont des éléments importants dans la nature. Elles se retrouvent aussi dans une multitude de produits synthétiques, notamment dans des médicaments développés par l'industrie pharmaceutique et dans des ligands chiraux. Le SIB-1508Y (**6**)⁸ (Figure 3), dérivé de la nicotine, est un nouvel agent pouvant potentiellement guérir la maladie de Parkinson. Il semble également être un bon agoniste nicotinique neuronal de récepteur d'acétylcholine.

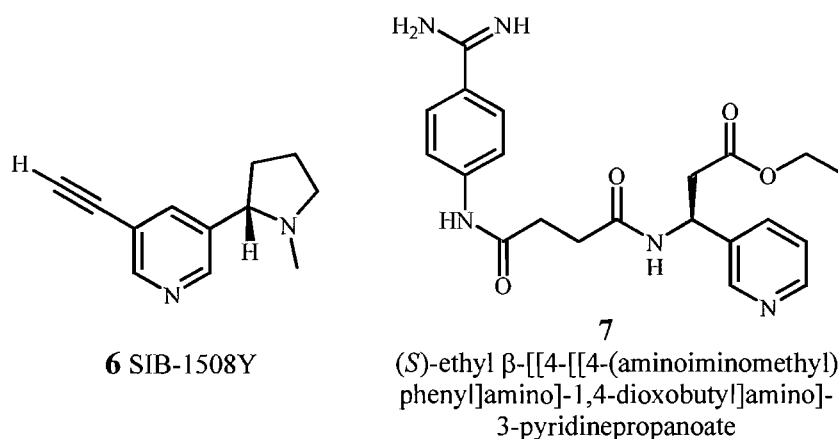


Figure 3. Amines α -hétéroaromatiques d'intérêt pharmaceutique.

Finalement, la molécule **7**,⁹ une séquence peptidomimétique du fibrinogène (Arg-Gly-Asp-Phe), est un agent oralement actif permettant la thérapie des infarctus

myocardiques et la stabilisation des « angines instables ». L'ester éthylique **7** est la pro-drogue dérivée de son acide correspondant et assure l'activité dans les modèles *in vivo*.

1.1.2 Méthodologies pour la synthèse d'amines α -chirales

Le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse d'amines α -chirales a toujours suscité un intérêt très marqué, principalement au cours des huit dernières années. Dans ce contexte, le groupe de recherche du Professeur Charette a concentré ses efforts sur la conception d'un système d'addition énantiosélectif de diorganozinciques sur différents électrophiles (particulièrement sur les *N*-diphénylphosphinoylimines **12**), qui avaient la particularité d'avoir de bons rendements et de bonnes sélectivités. Cette nouvelle méthodologie devait posséder deux qualités importantes : l'imine devait être suffisamment électrophile (sélection appropriée du groupe activant), et le groupe activant devait être facilement clivé une fois l'addition effectuée.

Il existe deux façons d'obtenir des amines α -chirales par l'addition de nucléophiles sur des imines. La première se fait par l'addition énantiosélective^{10,11,12} sur des substrats décrits dans la Figure 4 en présence d'un additif ou d'un catalyseur chiral. La seconde implique l'utilisation d'une copule chirale (Schéma 1)

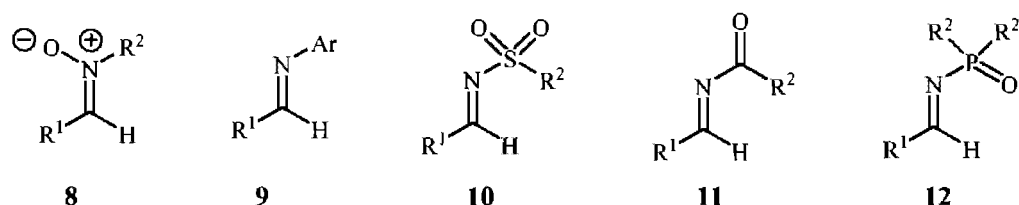


Figure 4. Imines retrouvées dans des systèmes d'additions énantiosélectives.

L'utilisation des *N*-diphénylphosphinoylimines **12** dans un système catalytique asymétrique d'addition nucléophile est devenue de plus en plus répandue au fil des ans. En effet, la principale lacune des méthodologies utilisant les imines **8**, **9** et **10** réside dans le clivage des groupes protecteurs ou activants (Figure 5), alors qu'il est possible de cliver quantitativement le groupe phosphinoyl dans des conditions acide douce. ¹³

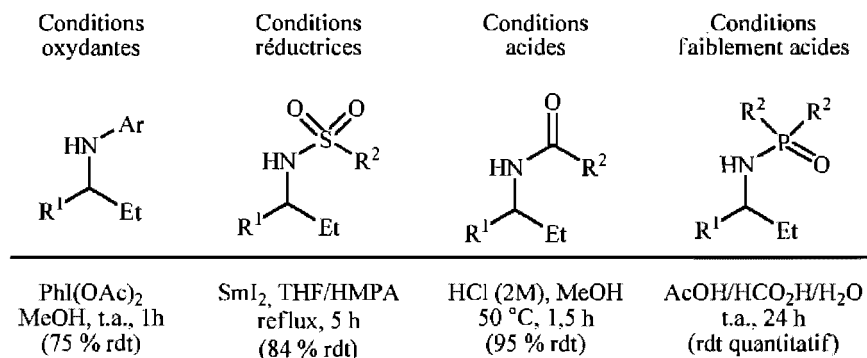


Figure 5. Conditions de déprotection de différentes amines *N*-protégées.

D'autre part, l'utilisation des éthers d'oximes,¹⁴ des alcools α -chiraux¹⁵ et des hydrazones chirales^{16,17} en tant que copule chirale a mené à l'obtention des amines α -chirales par le clivage et la récupération de la copule correspondante (Schéma 1). Les excès

diastéréomères varient de 5-95% *de* et ce à l'intérieur d'un même système. Il n'en demeure pas moins que ces travaux ont pavés la voie vers l'obtention de ces amines α -chirales.

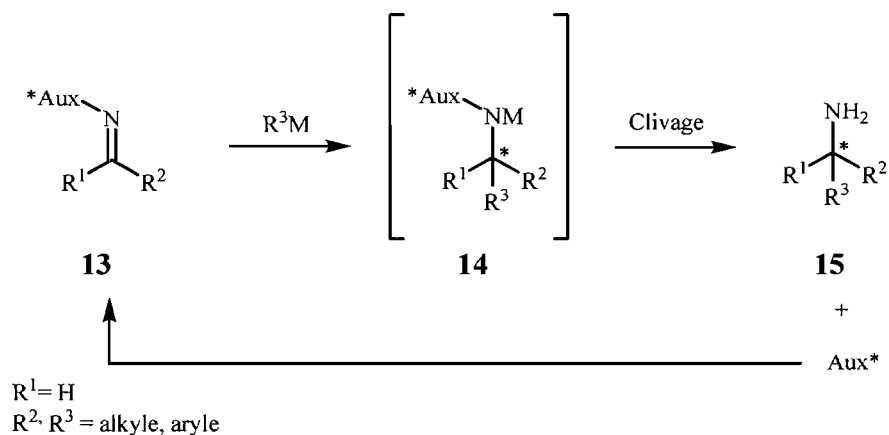


Schéma 1. Synthèse d'amines chirales basée sur l'utilisation de copules chirales.

1.2 Précédents

1.2.1 Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques : alkylation diastéréosélective

La synthèse stéréosélective de la 1-pyridyl-méthylamine substituée en 1 **16** (Figure 6)¹⁸ peut être accomplie par la cyclotrimérisation d'un 2-aminonitrile chiral avec l'acétylène,¹⁹ par réduction d'imines ou d'énamines²⁰ et par des réactions de Diels-Alder.²¹ L'accès à cette classe de produit par l'addition de réactifs organométalliques sur des imines chirales dérivés de pyridinecarboxaldéhydes est connu (Schéma 2). Il s'agit là des méthodes développées par le groupe de recherche du Professeur Savoia²² et du Professeur Davis.²³

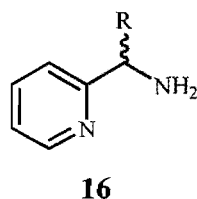


Figure 6. Représentation de la 1-pyridyl-méthylamine substituée en 1.

Le groupe de recherche du Professeur Savoia s'est intéressé à la réaction d'allylation diastéréosélective d'imines chirales **17** et **18** (Schéma 2) provenant de la 2-pyridine-2-carboxaldéhyde et de l' α -méthylbenzylamine.

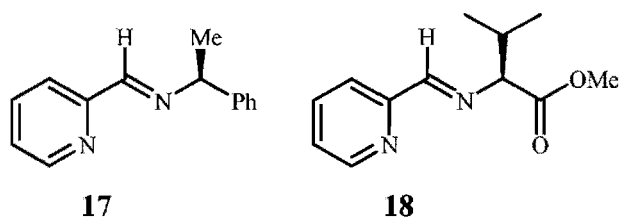
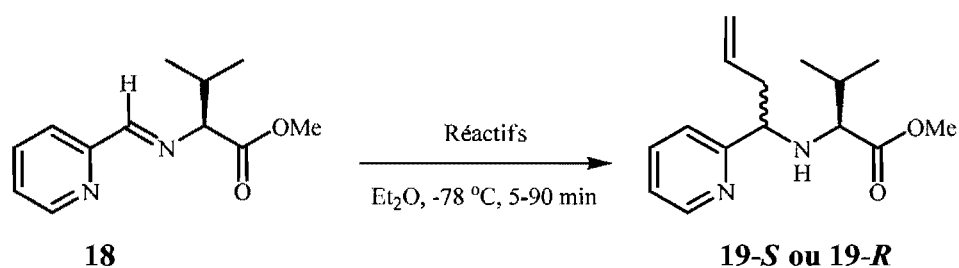


Schéma 2. Imines chirales utilisées dans la réaction d'allylation diastéréosélective de Savoia.

Ayant déjà réussi la préparation d'amines homoallyliques avec d'excellents rendements et diastéréosélectivités, ces chercheurs se sont demandés s'ils pouvaient moduler le sens d'addition selon les conditions réactionnelles en profitant du fait que l'imine **18** peut servir de ligand monodendate (N, N, O), bidendate (N-N, N-O) ou

tridendate (N-N-O). Ils ont été en mesure d'obtenir l'un ou l'autre des deux diastéréoisomères dans de bons rendements et sélectivités en modulant les conditions réactionnelles (entrées 7 et 10, Tableau 1).

Tableau 1. Préparation d'amines homoallyliques secondaires à partir de **18** selon la méthode de Savoia.



Entrée	Réactifs	Rendement (%)	<i>rd</i> (19-S:19-R)
1	allylCu-MgICl	92	90:10
2	(allyl) ₂ CuMgCl-MgICl	98	93:7
3	allylZnBr	90	86:14
4	allylZnBr, CeCl ₃	99	78:22
5	allylZnBr, SnCl ₂	98	80:20
6	allylPbBr-MgBrCl	98	96:4
7	allylSnCl ₃	100	13:87
8	allylSnICl ₂	90	3:97
9	allylSnICl ₂ , SnCl ₂	98	7:93
10	allylMgCl	70	83:17
11	allylMgCl, SnCl ₄	80	65:35

Ils ont rationalisé les résultats obtenus en proposant un état de transition cyclique où il y a minimisation des interactions stériques après la complexation de l'imine sur le métal (Schéma 3). Ainsi, les métaux formant un complexe tridendate avec l'imine **18** (Mg, Zn, Pb) ont donné accès aux amines homoallyliques secondaires de configuration *S* (**19-S**). L'étain, par contre, a tendance à former un complexe bidendate (N-N) avec l'imine **18**, donnant accès aux amines homoallyliques de configuration *R* (**19-R**).

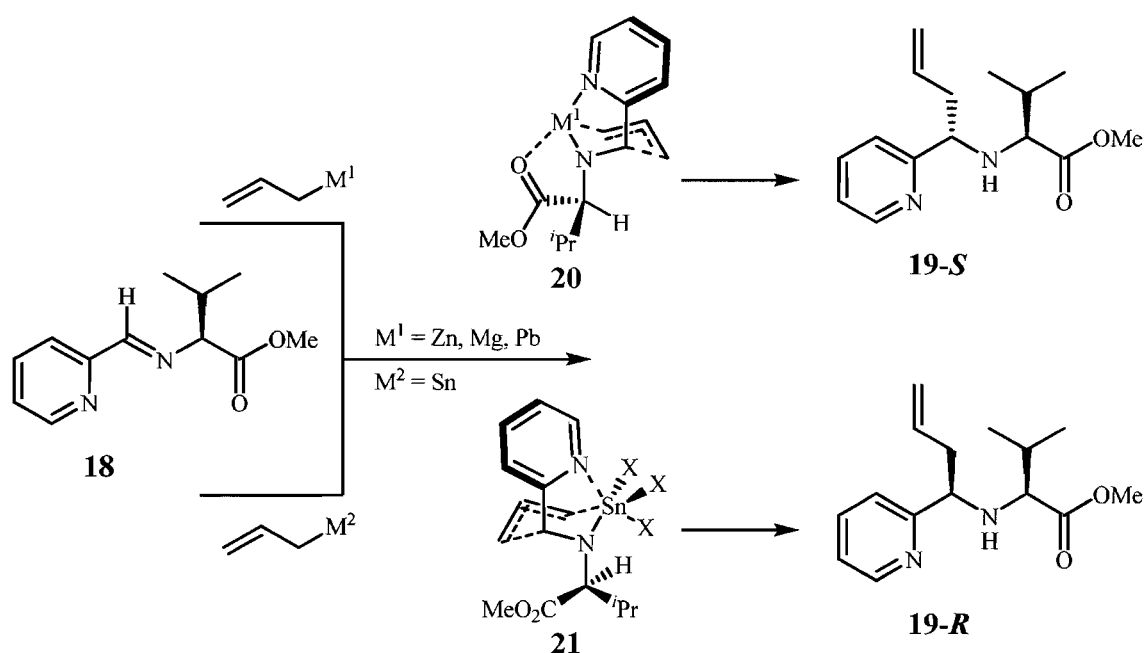
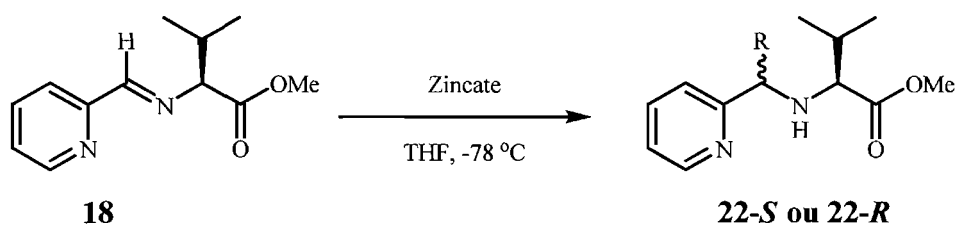


Schéma 3. Mécanisme proposée par Savoia pour la formation de d'amines homoallyliques secondaires.

Ces travaux les ont menés à étudier les triorganozincates (Tableau 2) comme source de nucléophiles de type alkyle et allyle. La réaction d'addition a donné de très bons rendements et des excès diastéréomériques atteignant les 98% *ed*. Les sélectivités étaient

toutefois dépendantes de la nature du groupement R et décroissaient dans l'ordre suivant :
vinyle > Et, ⁱPr, ⁿBu, Me > ^tBu, allyle.

Tableau 2. Additions de triorganozincates sur l'imine **18** selon la méthode de Savoia.



Entrée	Zincate	R	Rendement (%)	<i>rd</i> (<i>S</i> : <i>R</i>)
1	Me ₃ ZnMgCl	Me	50	92:8
2	Et ₂ MeZnMgCl	Et	90	96:4
3	ⁿ BuMe ₂ ZnMgCl	ⁿ Bu	86	94:6
4	ⁱ PrMe ₂ ZnMgCl	ⁱ Pr	90	95:5
5	^t BuMe ₂ ZnMgCl	^t Bu	80	57:43
6	BnMe ₂ ZnMgCl	Bn	88	88:12
7	allylMe ₂ ZnMgBr	allyle	91	73:27
8	vinylMe ₂ ZnMgBr	vinyle	95	>99:1

1.2.2 Formation d'amines α-chirales hétéroaromatiques : alkylation énantiosélective

Bien qu'il y ait un engouement depuis le début des années 2000 pour la synthèse asymétrique catalytique d'amines chirales (pensons notamment aux systèmes développés

par Tomioka,²⁴ Hoveyda et Snapper,²⁵ Bräse²⁶ et Denmark²⁷), peu d'articles ont fait état de la formation d'amines α -chirales substituées par des dérivés hétérocycliques. En fait, nous en dénombrons deux impliquant un promoteur chiral stœchiométrique de type amino-alcool (Soai,²⁸ Andersson²⁹) et un dont la source chirale est utilisée en quantités catalytiques (Hoveyda³⁰). Nous verrons ces trois systèmes en détail afin de les comparer au nôtre.

En 1997, Soai²⁸ a utilisé la *N*-diphénylphosphinoylimine **27**, dérivée de la quinoline-3-carboxaldéhyde, pour former la *N*-diphénylphosphinoylamine correspondante **28** par addition d'un diorganozincique en présence des amino-alcools **23-26** (Schéma 4). Par contre, cette réaction a été rapportée en utilisant seulement deux diorganozinciques, soit le diéthylzinc (II) et le dipentylzinc (II). Les produits ont ainsi été obtenus (Tableau 3) dans des rendements faibles à acceptables, alors que leurs excès énantiomères étaient modestes (70-75% *ee*). Ces travaux ont pavé la voie à l'autre méthode d'additions énantiosélectives d'organozinciques.

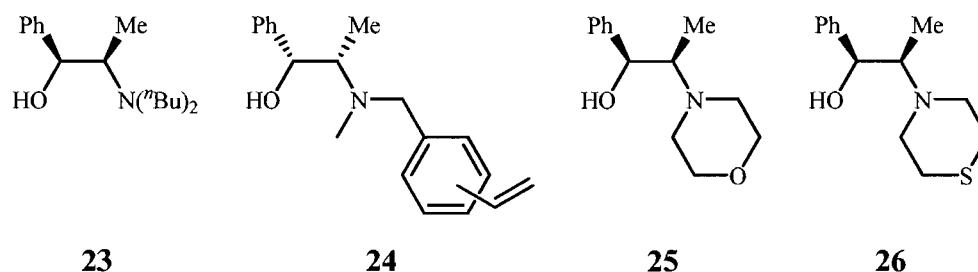
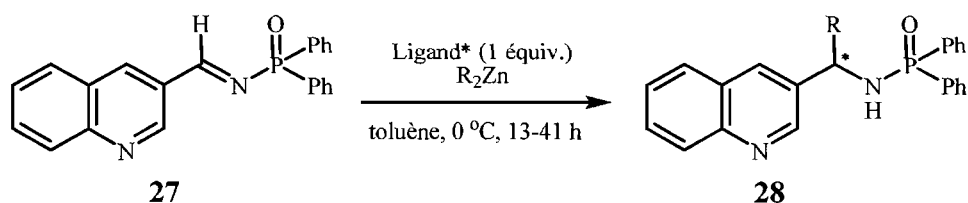


Schéma 4. Promoteurs chiraux utilisés par Soai dans les réactions d'additions énantiosélectives.

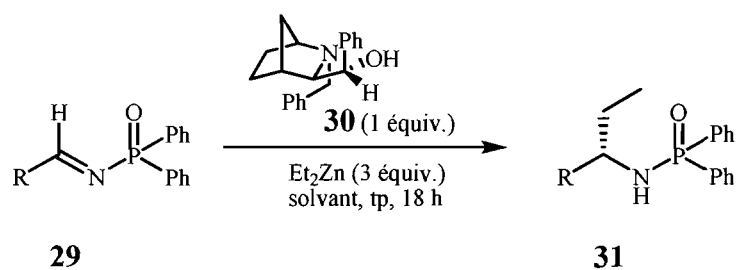
Tableau 3. Réactions d'additions énantiosélectives selon la méthode de Soai.

Entrée	Ligand*	R	Rendement (%)	ee %
1	23	Et	54	54
2	24	Et	60	64
3	25	Et	63	70
4	26	Et	44	54
5	23	Pent	12	75

Curieusement, l'utilisation des amino-alcools chiraux pour l'addition de diorganozinciques sur des imines n'est pas aussi simple que pour l'addition sur des aldéhydes. Ce n'est qu'en 2000 que l'équipe du Professeur Andersson a rapporté une méthode d'addition de diéthylzinc (II) sur des *N*-diphénylphosphinoylimines **29**, incluant deux exemples d'imines hétéroaromatiques (entrées 3 et 4, Tableau 4).²⁹ Il faut toutefois considérer que plusieurs méthodes incluent le substituant furyle comme cycle hétéroaromatique, mais celui-ci est souvent moins problématique que les cycles azotés à cause de la plus faible basicité de Lewis de l'atome d'oxygène par rapport aux atomes d'azote. Nous rediscuterons de la réactivité de ces deux types d'imines lorsque nous présenterons la méthode développée dans le cadre de ce mémoire. Le Tableau 4 montre les résultats qu'ils ont obtenus où il y a formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques dans de bons rendements et de bons excès énantiomères par alkylation énantiosélective. Il est à

noter que le chlorobenzène accroît l'énantiosélectivité dans le cas de l'imine dérivée de la pyridine-3-carboxaldéhyde (entrée 4). Il reste, toutefois, que les substrats hétérocycliques donnent de moins bonnes sélectivités que celles qui ont été observées sur les autres substrats.

Tableau 4. Réactions d'additions énantiosélectives selon la méthode d'Andersson.

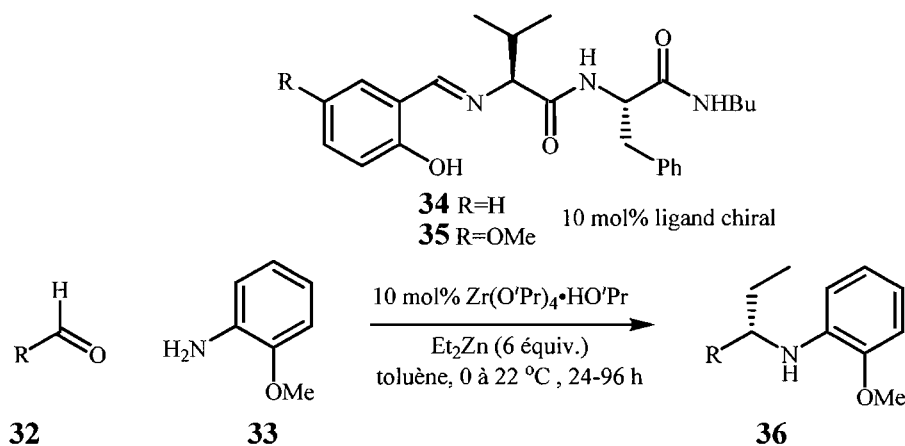


Entr\u00e9e	R	Rendement (%)	ee (%)	
			tolu\u00e8ne	chlorobenz\u00e8ne
1	Ph	75	97	98
2	^t Bu	-	-	-
3	2-furyle	72	91	89
4	3-pyridyle	70	77	87
5	4-MeO-Ph	91	98	98
6	4-NO ₂ -Ph	-	-	-
7	4-Cl-Ph	67	95	95
8	1-naphtyle	65	96	92
9	4-Me-Ph	70	85	97
10	biphenyle	70	90	96
11	4-Br-Ph	65	90	94

Les auteurs se sont aussi intéressés à rendre la méthode catalytique énantiosélective par l'ajout d'additifs, mais la sélectivité chutait aussitôt qu'une quantité sous-stœchiométrique en ligand chiral était utilisée. De même, l'utilisation de TIPSCl, de MeOH, ou de NEt_3 dans le mélange réactionnel nuisait tant aux rendements de la réaction qu'à la sélectivité observée.

Finalement, Hoveyda *et al.*³⁰ ont rapporté l'unique méthode d'addition catalytique énantiosélective, connue à ce jour, pour synthétiser des amines α -chirales hétéroaromatiques (Tableau 5). Ils ont utilisé un peptide chiral (**34** ou **35**) complexé au zirconium pour catalyser l'addition du diéthylzinc (**II**) sur un imine généré *in situ*. Ils ont ainsi obtenu des amines α -chirales aromatiques **36** dans de bons rendements (>90%) et de bons excès énantiomères (83-91% *ee*).

Tableau 5. Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques par réactions d'additions énantiosélectives catalytiques selon la méthode d'Hoveyda-Snapper.



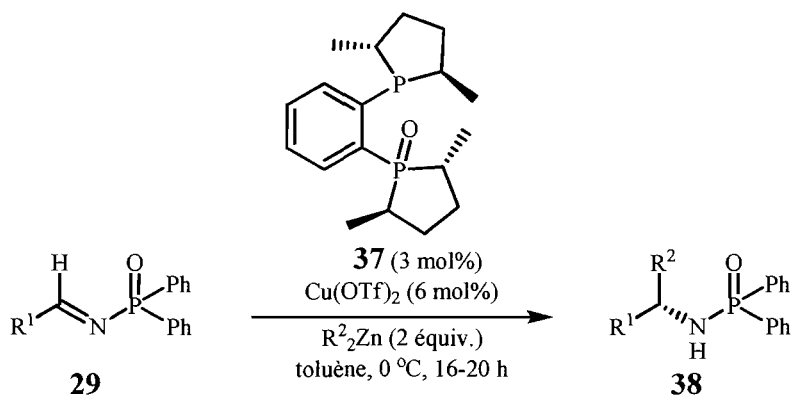
Entrée	R	Ligand*	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	35	92	91
2	2-furyle	35	96	83
3	3-pyridyle	34	98	85

1.2.3 Formation d'amines α -chirales : méthode développée par le groupe Charette et objectifs de recherche

En 2003, le groupe de recherche du Professeur Charette a rapporté une nouvelle méthode pratique énantiosélective catalytique pour synthétiser des amines α -chirales par

l'addition de diorganozinciques sur les *N*-diphénylphosphinoylimines.³¹ Le Tableau 6 illustre les premiers résultats de la méthode développée.

Tableau 6. Formation d'amines α -chirales selon la méthode du groupe Charete.



Entrée	R ¹	R ²	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Et	96	98
2	4-Me-Ph	Et	94	98
3	3-Me-Ph	Et	96	97
4	4-Cl-Ph	Et	97	97
5	4-MeO-Ph	Et	91	98
6	2-naphtyle	Et	96	97
7	2-furyle	Et	97	96
8	2-MeO-Ph	Et	98	98
9	2-Cl-Ph	Et	96	92
10	2-Me-Ph	Et	97	99
11	Ph	Me	87	97
12	2-furyle	Me	90	89

Non seulement il est possible d'obtenir des amines α -chirales aromatiques dans d'excellents rendements (>80%) et excès énantiomères (>89% *ee*), mais la méthode était

aussi applicable pour la formation d'alkylamines³² via l'intermédiaire sulfinate **39** (Schéma 5).

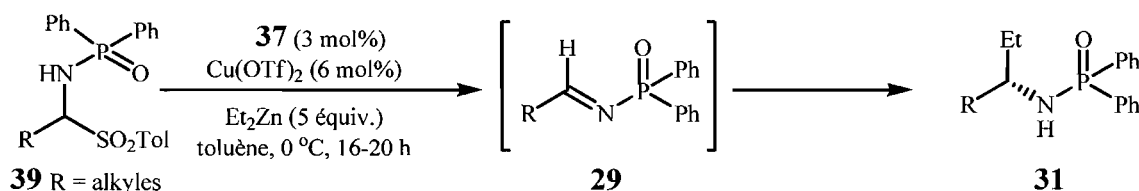


Schéma 5. Application du système catalytique sur les amines α -chirales aliphatiques via les sulfinate **39**.

Il n'en demeure pas moins que l'imine **40** dérivée du 2-furaldéhyde avait été problématique, puisqu'elle donnait de faibles sélectivités (64%*ee*) en utilisant les conditions initialement développées.³³ Le problème a été résolu par l'utilisation d'un léger excès de ligand par rapport au triflate de cuivre (II), à savoir un rapport de 1:1,1 Cu(OTf)₂:BozPHOS (**37**) (entrée 12, Tableau 6). Ces conditions ont été développées selon l'hypothèse suivante : pour avoir des énantiosélectivités optimales, il fallait minimiser la quantité d'éthylcuivre non complexé par le ligand chiral, car le substrat électrophile pouvait agir comme un complexant compétitif et conduire à une réaction non énantiosélective (Figure 7).

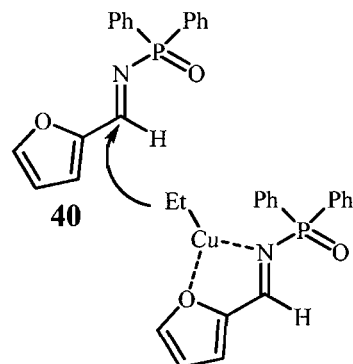


Figure 7. Complexation du Et-Cu par la *N*-diphénylphosphinoylimine **40** dérivée du 2-furaldéhyde.

De même, l'amine α -chirale hétéroaromatique **31** racémique a été formée à partir de l'imine **41** dérivée de la pyridine-3-carboxaldéhyde, et ce, même en présence d'un léger excès de ligand chiral (Équation 3, p.31). L'addition non sélective effectuée sur cet électrophile peut s'expliquer par l'une des hypothèses suivantes : d'une part, le motif pyridine présent sur l'imine catalyserait l'addition du diéthylzinc (II) sur l'imine sans impliquer une espèce EtCu•BozPHOS (Figure 8); d'autre part, le motif pyridine pourrait venir inhiber le catalyseur actif et l'empêcher de participer dans la réaction.

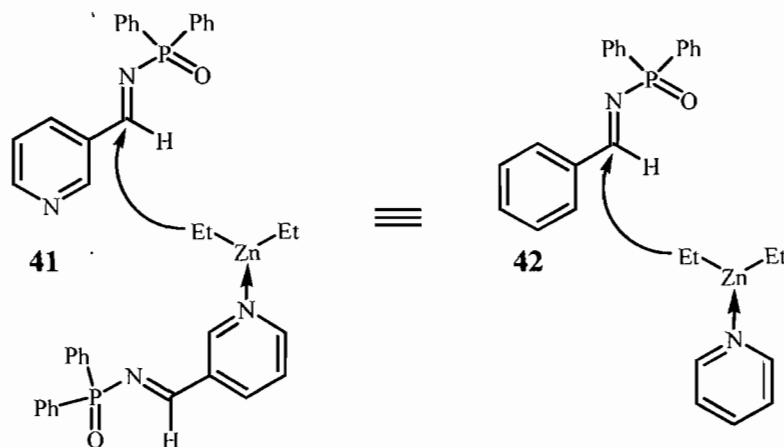
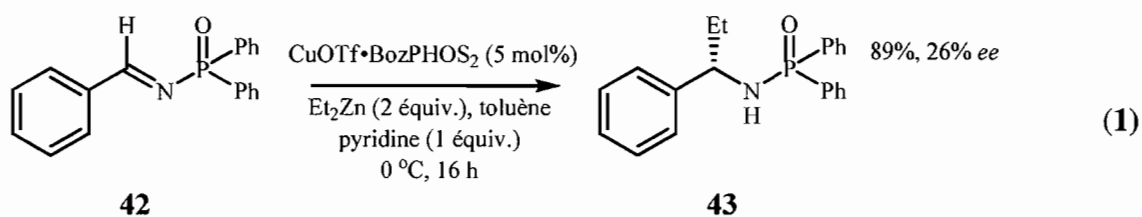


Figure 8. Hypothèse sur l'addition nucléophile non-énantiosélective sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée de la 3-pyridinecarboxaldéhyde (**41**).

Une expérience contrôle plaçant l'imine dérivée du benzaldéhyde (**42**) avec un équivalent de pyridine mène au produit d'addition, et ce, avec une chute de l'énantiosélectivité de 98% à 26% *ee* (Équation 1). L'unité pyridine peut donc activer le diéthylzinc (II) pour promouvoir la réaction d'addition (Figure 8).³⁴ Il est toutefois impossible de dire, suite à cette observation, laquelle des deux hypothèses joue un rôle prépondérant. Par contre, il en sera question dans le Chapitre 2.



Le but que nous nous sommes fixés dans ce mémoire est d'étendre la méthodologie du groupe Charette à cette classe de substrat, à savoir les amines α -chirales hétéroaromatiques, en développant de nouvelles conditions réactionnelles compatibles avec ces dérivés et de mesurer l'étendue de la réaction en utilisant ces nouvelles conditions réactionnelles.

1.3 Conclusion

En somme, les réactions d'allylations,³⁵ d'alcynylations,³⁶ de Mannich,³⁷ de Strecker,³⁸ d'aza-Diels-Alder,³⁹ d'aziridinations,⁴⁰ de Friedel-Crafts,⁴¹ d'aminations réductrices,⁴² ainsi que les réactions radicalaires⁴³ constituent des approches méthodologiques viables pour la formation d'amines α -chirales. Par contre, celle qui nous intéresse plus particulièrement est l'addition d'un diorganozincique sur des imines. C'est dans l'optique d'étendre la méthodologie du groupe Charette à la formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques que nous discuterons dans le Chapitre 2 du développement de nouvelles conditions réactionnelles conduisant aux produits désirés avec de bonnes énantiosélectivités.

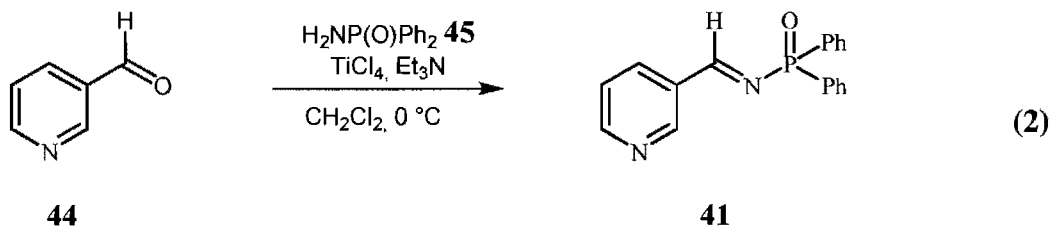
CHAPITRE 2

Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques : Nouvelles conditions réactionnelles d'alkylation de *N*-diphénylphosphinoylimines par catalyse asymétrique

Dans le présent chapitre, il sera question de notre cheminement vers le développement de nouvelles conditions réactionnelles qui seront développées pour permettre l'addition énantiosélective de dérivés diorganozinciques sur les *N*-diphénylphosphinoylimines dérivés d'aldéhydes substitués par des hétéroaryles. La préparation des *N*-diphénylphosphinoylimines de départ sera discutée, car les méthodes standard pour la formation de cette classe de produits ont dû être légèrement modifiées.

2.1 Formation des *N*-diphénylphosphinoylimines

Plusieurs méthodes de synthèse sont disponibles pour accéder à cette classe d'imines. La première implique la condensation de l'amide *N*-diphénylphosphinique **45** avec l'aldéhyde **44** en présence du tétrachlorure de titane (IV) et de la triéthylamine (Équation 2).^{44,45}



La seconde méthode, très populaire, est celle qui a été développée par le groupe du Professeur Stec⁴⁶ et qui permet l'obtention de *N*-diphénylphosphinoylimines à partir de l'oxime correspondante. Cette dernière, sous l'action de la chlorodiphénylphosphine, conduit au produit désiré via un réarrangement impliquant une paire de radicaux (Schéma 6). Toutefois, lorsque cette méthode a été appliquée à la pyridine 3-carboxaldéhyde, un mauvais rendement du produit voulu a été obtenu. Aussi, la purification et l'isolement du produit ont été fastidieux.

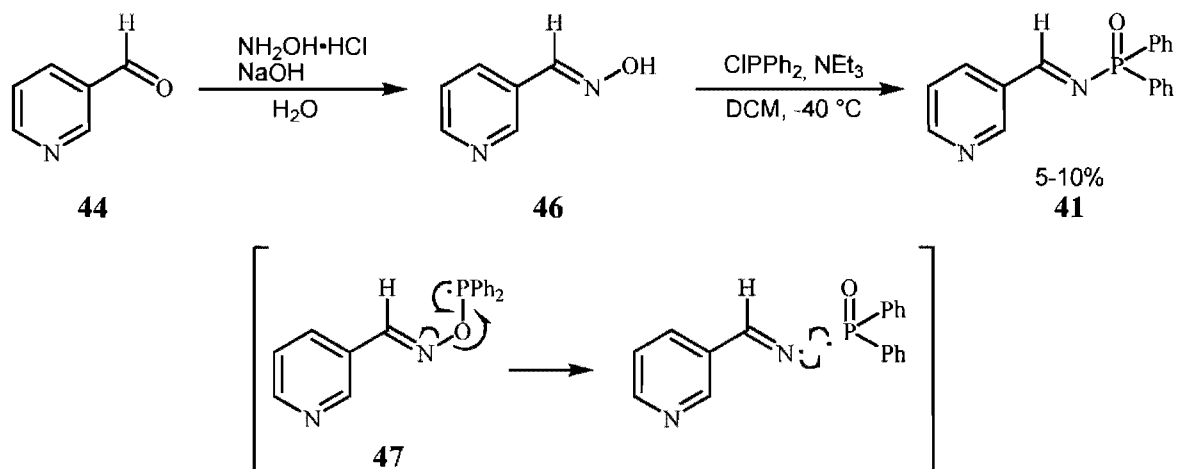


Schéma 6. Formation de *N*-diphénylphosphinoylimines selon la méthode de Stec.

Notre groupe de recherche a développé une méthode de formation des *N*-diphénylphosphinoylimines via un intermédiaire sulfinate insoluble **48**. Ce dernier est transformé dans une seconde réaction en imine correspondante par traitement avec le K_2CO_3 dans l'acétonitrile. Toutefois, la présence d'atomes basiques sur l'aldéhyde de départ entraînait une réaction de compétition acido-basique dans laquelle un sel insoluble **49** et non réactif empêchait la formation du sulfinate **48** (Schéma 7).

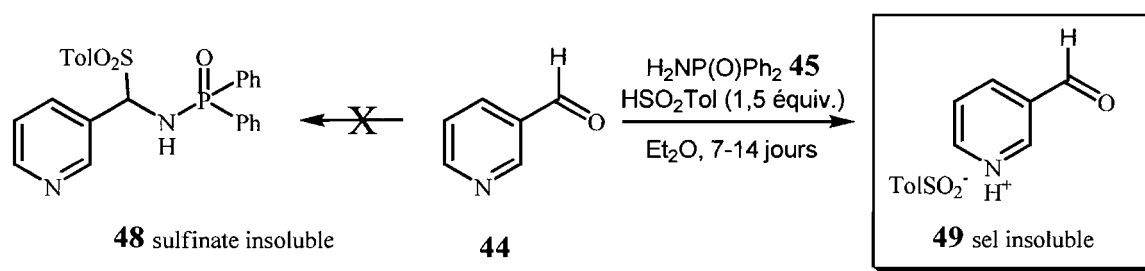
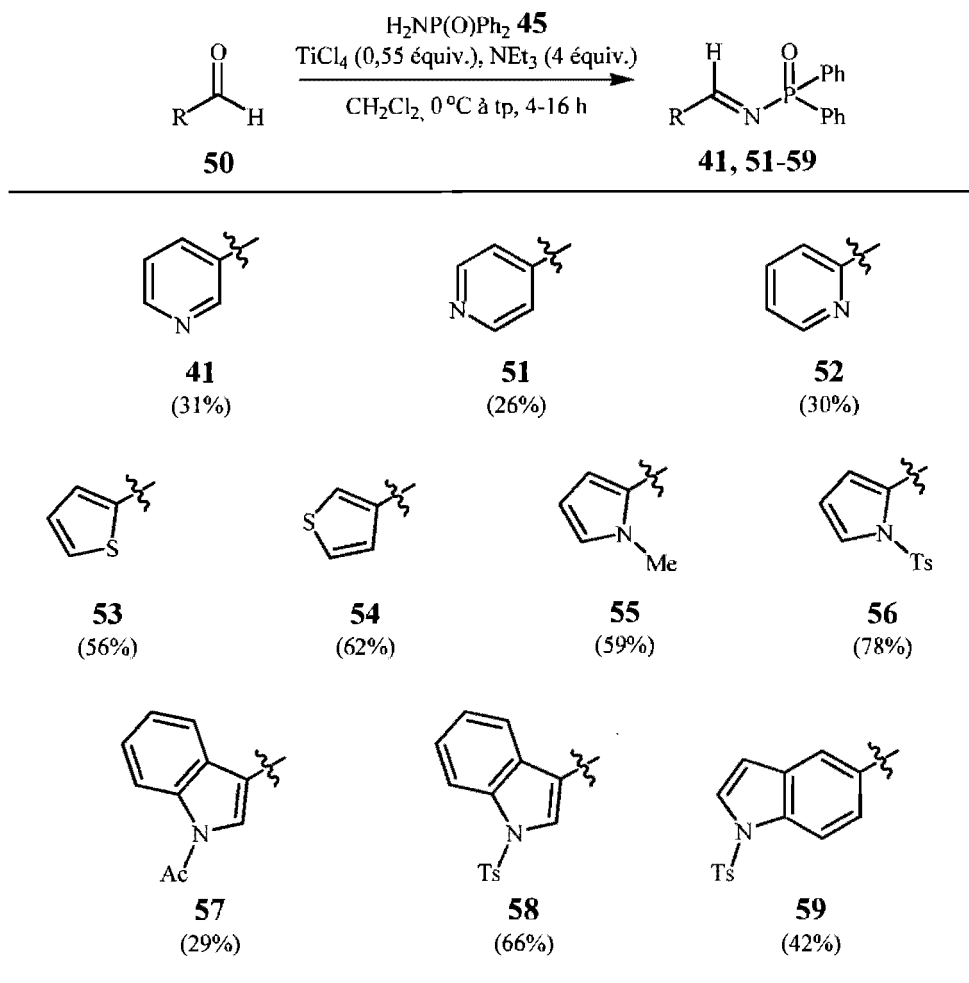


Schéma 7. Tentative de formation de *N*-diphénylphosphinoylimines via la formation du sulfinate **48**.

La condensation directe entre un aldéhyde et l'amide *N*-diphénylphosphinique **45** en présence de plusieurs agents déshydratants, dont le sulfate de magnésium (II), le sulfate de cuivre (II), le bisulfate de potassium (I) ou le tétraéthoxyde de titane (IV), a mené soit à des traces de l'imine désirée (dans le cas du sel de titane (IV)), soit à aucune réaction. L'isolation de la *N*-diphénylphosphinoylimine **41** a été alors très laborieuse, et toutes les tentatives de purification ont mené à sa dégradation.

Finalement, une modification du protocole de Jennings⁴⁵ s'est avérée très efficace pour générer les produits désirés. En effet, les *N*-diphénylphosphinoylimines (**41**, **51-59**) ont été obtenus dans des rendements allant de faibles à excellents (26-78%) en utilisant 2,0 équivalents d'arylaldehydes (**50**) en présence de 1,0 équivalent de l'amide *N*-diphénylphosphinique **45**, de 4,0 équivalents de triéthylamine et de 0,55 équivalent de chlorure de titane (IV) (Tableau 7). Par contre, il était nécessaire, dans certains cas, d'effectuer la réaction pendant plusieurs heures pour atteindre ces rendements. L'utilisation d'un excès d'aldéhyde permettait d'avoir des rendements plus élevés.

Tableau 7. Formation de divers *N*-diphénylphosphinoylimines hétéroaromatiques (**41**, **51** à **59**).



Les imines pures ont généralement été obtenues soit par précipitation, soit par cristallisation, ou encore, par chromatographie éclairée dans les cas où les imines ne s'hydrolysaient pas sur la silice.

2.2 Développement des nouvelles conditions réactionnelles pour effectuer la réaction d'addition nucléophile asymétrique

À la fin du précédent chapitre, nous avons discuté des imines pour lesquelles l'addition asymétrique d'organozinciques catalysée par le cuivre donnait des excès énantiomères inférieurs à 30%. Pour pallier ce problème, il était donc nécessaire de développer les conditions réactionnelles afin de contourner, voire d'éliminer la réaction secondaire d'addition de diorganozincique non catalysée par le catalyseur chiral. Une recherche dans la littérature a démontré que Knochel⁴⁷ avait eu à faire face à un problème similaire lors de l'addition de diorganozincique sur l'aldéhyde hétéroaromatique **44** (Schéma 8). Il a pu résoudre le problème en ajoutant le triéthylborane comme acide de Lewis pour passer par l'intermédiaire **62** et obtenir le produit d'addition **61** avec un excès énantiomère de 88%.

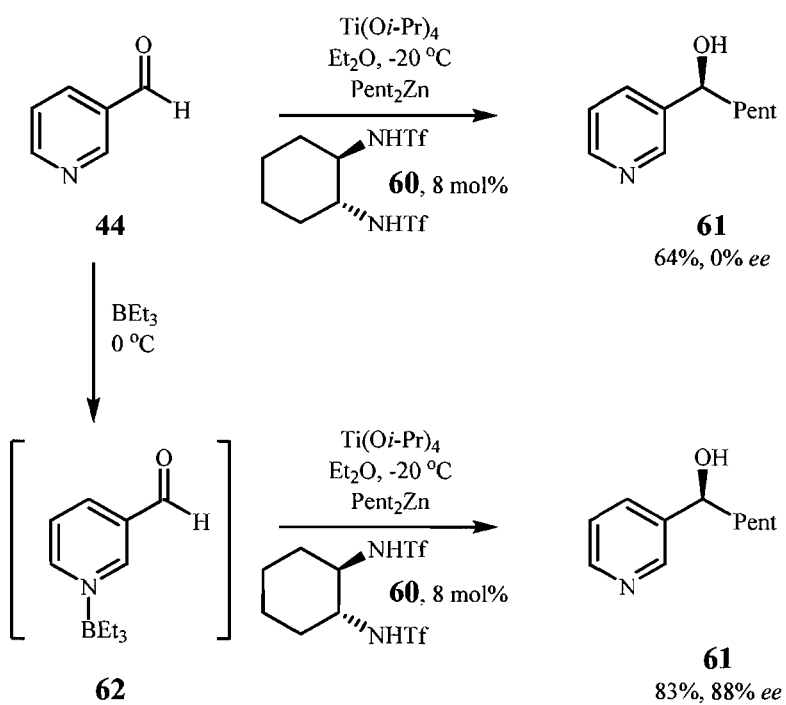


Schéma 8. Addition de diorganozincique sur l'aldéhyde hétéroaromatique **44** selon Knochel.

Bien que plusieurs solutions puissent être envisagées pour résoudre le problème, seule la protection temporaire par un acide de Lewis sera discutée dans ce mémoire (Schéma 9).

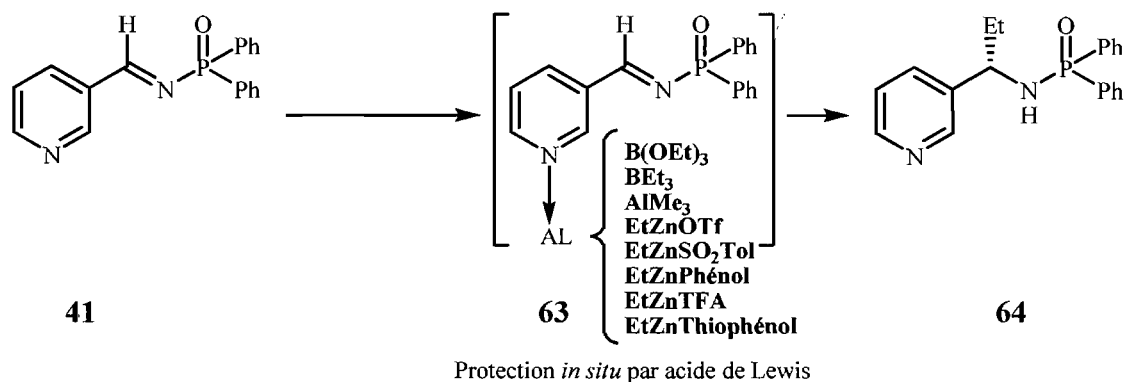
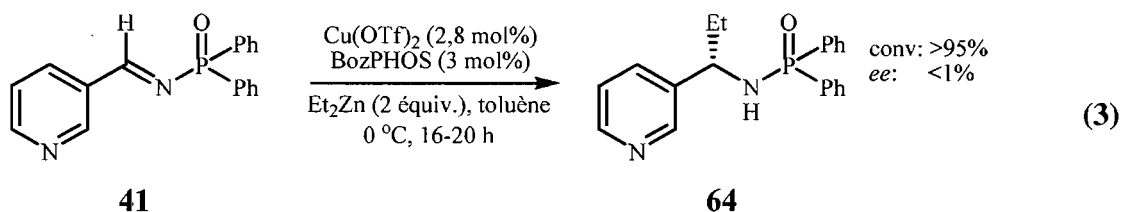


Schéma 9. Approches envisagées pour régler le problème.

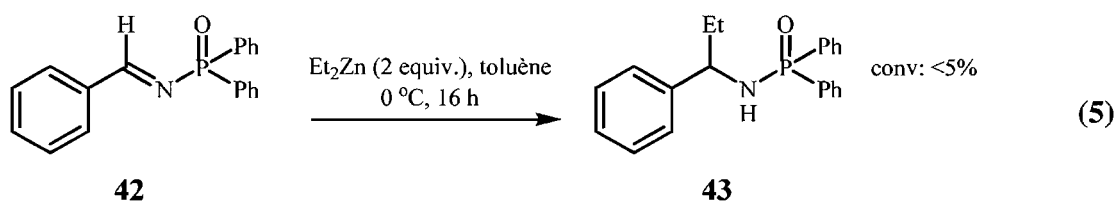
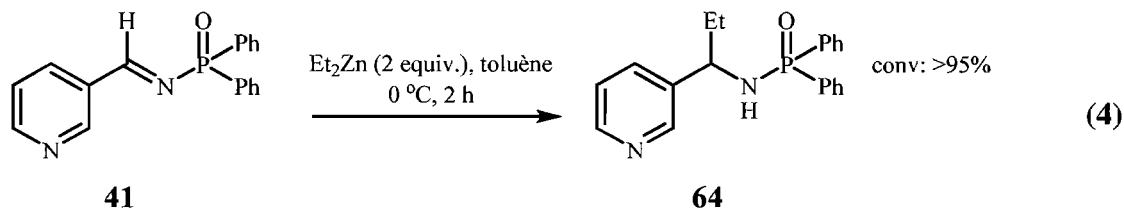
Lors de la protection temporaire de l'imine par l'ajout d'un acide de Lewis, il est primordial que ce dernier soit « compatible » avec la réaction. Par compatible, nous entendons un acide de Lewis qui ne réagit ni avec le réactif diorganozincique ni avec le catalyseur de cuivre chiral. Il a déjà été prouvé, dans la formation d'alkylamines³² (Schéma 5), que l'acide de Lewis mixte EtZnSO₂Tol était compatible dans les conditions réactionnelles optimales. En effet, ce zincique mixte était un sous-produit de la réaction, et celle-ci se produisait avec d'excellents rendements, et le produit avait d'excellents excès énantiomères. Certains acides de Lewis, tels que le chlorure de zinc(II) et l'acétate de zinc(II), n'ont pas été considérés dans la liste, puisqu'il avait déjà été démontré que les ions de chlorure et d'acétate diminuaient l'énantiosélectivité des conditions réactionnelles.

2.2.1 Résultats préliminaires et ordre d'addition

L'imine **41** dérivée de la 3-pyridinecarboxaldéhyde (**44**) a été choisie comme substrat-test afin de développer les nouvelles conditions réactionnelles. En effet, il est disponible commercialement et est relativement abordable. De plus, ce substrat permet une comparaison de notre méthode avec celle qui a été développée par Hoveyda³⁰ et celle qui a été développée par Andersson,²⁹ puisque tous les deux forment l'amine chirale dérivée de cet aldéhyde. Les premiers résultats obtenus par Alessandro Boezio ont tout d'abord été reproduits (Équation 3). Sans grande surprise, le système, basé sur la catalyse avec une diphosphine monoxydée, voyait sa sélectivité réduite à néant avec ce substrat (<1% *ee*).



Pour enlever tout doute sur l'origine de la perte de sélectivité, l'imine **41** a été soumise au diéthylzinc dans le toluène à 0 °C pendant 2 h (Équation 4). De même, ce test a aussi été conduit sur l'imine dérivée de l'aldéhyde **42** (Équation 5). Sans grande surprise, il a été constaté que toute l'imine de départ **41** avait été consommée pour donner le produit d'addition **64**, alors que des traces du produit d'addition **43** (<5%) ont été observées après 16 h lors de la réaction sur l'imine **42** dérivée du benzaldéhyde. Ceci prouve sans aucun doute qu'il y a présence d'une réaction secondaire d'addition d'éthyle sur l'imine **41**, et ce, sans passer par le catalyseur chiral à base de cuivre.



Dès le début du projet, deux facteurs ont été pris en considération dans l'établissement des nouvelles conditions réactionnelles. Le premier paramètre est l'ordre d'addition des réactifs. Le second est la nécessité d'utiliser un acide de Lewis comme agent complexant. Ces conditions soulèvent deux questions : est-ce qu'une pré-complexation avec un acide de Lewis est nécessaire et combien de temps doit s'écouler afin de faire une bonne complexation?

A priori, il est important de déterminer s'il y a moyen de réduire la vitesse de la réaction secondaire par l'addition d'un acide de Lewis. La piste la plus intéressante à suivre est, sans aucun doute, l'utilisation du *p*-toluenesulfinate d'éthylzinc (**65**), principalement à cause de sa compatibilité dans la réaction catalysée par le cuivre (Figure 9). Celui-ci peut être généré *in situ* par addition du diéthylzinc sur l'acide sulfonique correspondant. Il est anticipé qu'il sera un acide de Lewis plus puissant que le diéthylzinc à cause de l'effet

électroattracteur du groupement sulfinate. Nous pouvons aussi espérer que la réaction catalysée par le cuivre devrait être plus rapide que la réaction non catalysée si la température réactionnelle est basse.

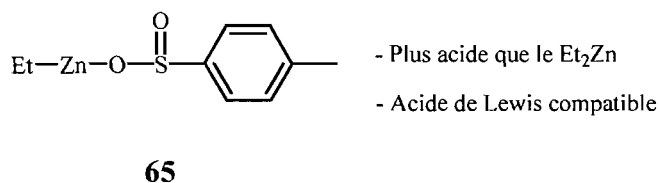
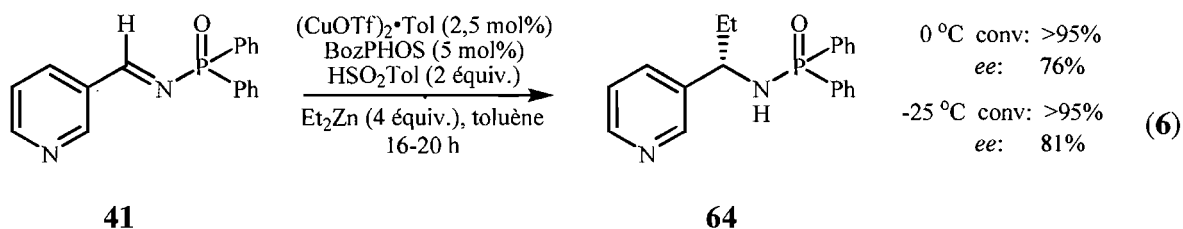


Figure 9. Premier acide de Lewis utilisé dans la réaction d'addition.

L'Équation 6 présente les résultats préliminaires obtenus par Alexandre Côté (ancien membre du groupe). D'une part, la présence d'un acide de Lewis (généré *in situ* à partir de l'acide sulfinique et du diéthylzinc) a permis d'obtenir, pour la première fois, une sélectivité intéressante pour l'addition nucléophile sur l'imine **41**. D'autre part, la température a aussi semblé jouer un certain rôle. En effet, tel qu'attendu, des énantiosélectivités légèrement supérieures ont été observées à plus basse température.



Ces résultats préliminaires semblent donc indiquer que l'ajout d'un acide de Lewis est une stratégie tout à fait acceptable pour inhiber la participation non souhaitée d'atomes basiques lors de l'addition de diorganozinciques sur les imines. Nos études subséquentes ont donc porté sur l'optimisation du protocole d'addition, un ajustement des réactifs et de la méthode d'addition pour maximiser les énantiosélectivités. Deux protocoles ont alors été envisagés. Le premier est un protocole où l'imine **41** et l'acide de Lewis **65** sont mélangés et où ce mélange est ajouté au catalyseur de cuivre (Méthode A : avec pré-complexation). Le second protocole met en valeur l'addition de l'imine **41** au mélange du catalyseur et de l'acide de Lewis (Méthode B : sans complexation). Pour faciliter la compréhension de cette subtilité expérimentale, les deux protocoles réactionnels sont illustrés à la Figure 10.

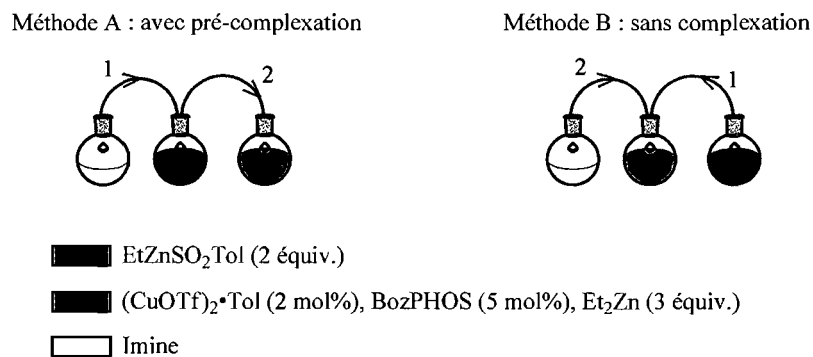
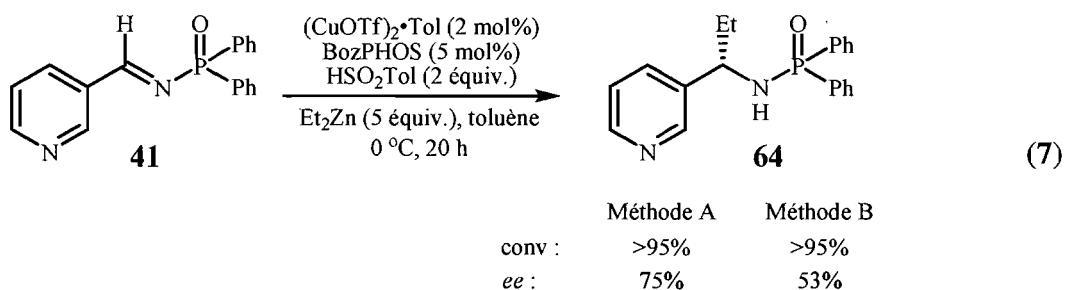


Figure 10. Description visuelle des deux protocoles utilisés.

Lors de la reprise du sujet, le duplicata des tests préliminaires a été fait selon l'Équation 7, et ce, en suivant les deux méthodes décrites ci-haut. Tout d'abord, nous remarquons deux choses bien importantes. Sans grande surprise, la méthode A (avec pré-complexation) donne la meilleure sélectivité, soit de 75% *ee*. Il s'agit d'un résultat prévisible, puisque la pré-complexation devrait ralentir ou même inhiber la réaction

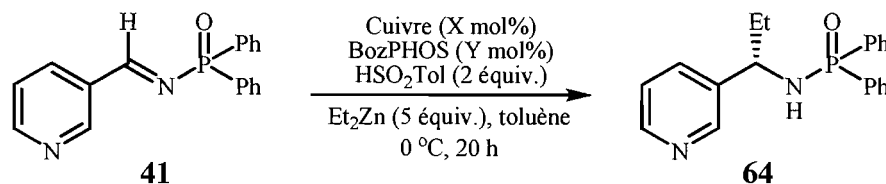
secondaire non souhaitée, dans laquelle l'atome d'azote de la pyridine du substrat agit comme catalyseur lors du transfert du groupement éthyle sur l'imine. Toutefois, une ombre plane sur ce résultat. Les résultats préliminaires obtenus par Alexandre Côté avaient été obtenus selon un protocole qui s'apparente plus à la méthode B. Bien que les conditions réactionnelles soient légèrement différentes au niveau de la quantité du sel de cuivre et du diéthylzinc utilisé, des sélectivités semblables à celles qu'avaient obtenues Alexandre Côté auraient dû être observées, même avec le protocole A, ce qui n'a pas été le cas (76% *ee* vs 53% *ee*). Dès lors, nous pouvons affirmer que nous faisons face à une réaction extrêmement sensible aux variations de la quantité des réactifs et du catalyseur. C'est pourquoi une optimisation exhaustive de la réaction a été entreprise.



2.2.2 L'acide sulfinique comme additif (HSO₂Tol)

Une section spéciale sur l'utilisation de l'acide *p*-toluènesulfinique comme additif est nécessaire puisque c'est celui sur lequel il y a eu le plus de travail accompli pour obtenir une bonne sélectivité. Toutefois, il s'agit aussi de l'additif qui présentait les résultats les

plus incohérents et les moins reproductibles. Comme l'indique le Tableau 8, les entrées 2 et 3 montrent que l'utilisation d'une source de cuivre(I) par rapport au cuivre(II) produit une sélectivité légèrement supérieure. Il a été envisagé d'utiliser d'autres sources de cuivre(I), mais l'idée a été abandonnée. En effet, il avait été démontré antérieurement que les triflates de cuivre (I et II) donnaient les meilleures réactivités et sélectivités dans cette réaction.³³ De plus, il existait un autre facteur déterminant pour optimiser la sélectivité : la stœchiométrie entre le ligand et la source de cuivre utilisée (entrées 5 et 7). Il semble qu'un léger excès de ligand par rapport au cuivre est préférable pour obtenir de meilleures sélectivités. Ceci est cohérent avec l'observation que le substrat peut aussi compétitionner avec le ligand chiral et agir en tant que catalyseur achiral pour promouvoir, ou bien l'addition du diéthylzinc sur l'imine, ou bien l'addition de l'éthylcuivre. L'utilisation d'un léger excès de ligand chiral prévient donc cette complexation non souhaitable. Toutefois, un large excès de ligand chiral (BozPHOS) est nuisible à la sélectivité (entrée 8). Une possible explication de ce phénomène est que le complexe $\text{CuOTf}\cdot\text{BozPHOS}_2$ n'est pas le catalyseur actif et que la perte d'un ligand est nécessaire pour générer l'espèce active. Ce processus ralentit donc la réaction et l'addition du diéthylzinc catalysée par la pyridine devient donc compétitive. Cette hypothèse suggère donc que la complexation du substrat avec l'acide de Lewis **65** est réversible. Ceci est vérifié dans l'entrée 9 quand, en utilisant 4 équivalents de l'acide *p*-toluènesulfonique et 7 équivalents de diéthylzinc, une augmentation de l'énantiosélectivité est observée, passant de 56% à 64% *ee*. Finalement, il n'a été possible d'atteindre la sélectivité obtenue dans les résultats préliminaires qu'en diminuant la température réactionnelle de 0 °C à -20 °C (entrée 10).

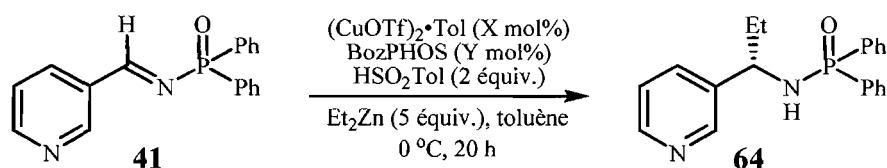
Tableau 8. Effet de la source de cuivre et du ratio cuivre•ligand sur la réaction d'addition.

Entr\u00e9e	Cuivre	X mol% ^a	Y mol%	M\u00e9thode	Conversion (%) ^b	ee (%)
1	Cu(OTf) ₂	6	3	B	>95	9
2	Cu(OTf) ₂	6	3	A	>95	32
3	(CuOTf) ₂ •Tol	6	3	A	>95	45
4	(CuOTf) ₂ •Tol	9	5	B	>95	33
5	(CuOTf) ₂ •Tol	9	5	A	>95	45
6	(CuOTf) ₂ •Tol	4	5	B	>95	53
7	(CuOTf) ₂ •Tol	4	5	A	>95	75
8	(CuOTf) ₂ •Tol	4	10	A	>95	56
9 ^c	(CuOTf) ₂ •Tol	4	10	A	>95	64
10 ^d	(CuOTf) ₂ •Tol	4	5	A	>95	82

a) Nombre de moles \u00e9quiv. en Cu(I) ou en Cu(II). b) Les conversions ont \u00e9t\u00e9 calcul\u00e9es par l'analyse du spectre RMN du m\u00e9lange r\u00e9actionnel brut. c) 4 \u00e9quiv. de HSO₂Tol ainsi que 7 \u00e9quiv. de Et₂Zn ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s pour cette entr\u00e9e. d) R\u00e9action effectu\u00e9e \u00e0 -20 \u00b0C.

Dans tous les cas, nous avons aussi observ\u00e9 que la pr\u00e9-complexation (M\u00e9thode A) est le protocole de choix afin d'obtenir une meilleure \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9. Toutefois, pour une question d'\u00e9l\u00e9gance et d'\u00e9conomie de r\u00e9actifs, nous avons d\u00e9cid\u00e9 de maintenir \u00e0 deux le nombre d'\u00e9quivalents d'acide *p*-tolu\u00e8nesulfonique.

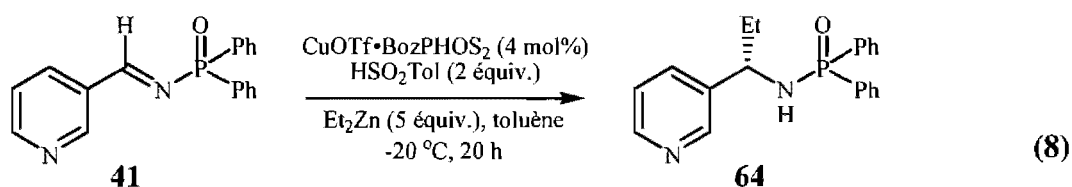
Malheureusement, cette réaction s'est avérée passablement capricieuse, et des énantiosélectivités non reproductibles ont été observées. Le Tableau 9 indique que deux essais effectués en parallèle en utilisant les mêmes conditions réactionnelles ont mené à des résultats sensiblement différents (entrée 1 vs 2). Effectivement, l'énantiosélectivité est passée de 72% à 34% *ee*. De plus, lorsque la réaction est effectuée avec l'éther, l'énantiosélectivité ne s'est pas très améliorée, ce qui va à l'encontre des résultats précédemment obtenus dans le groupe. En fait, la seule différence entre l'entrée 1 et les entrées 2 et 3 est l'utilisation du second lot d'acide *p*-toluènesulfonique (mise à part l'Et₂O utilisé comme solvant pour l'entrée 3). Nous avons découvert que ce réactif n'est pas très stable sur une longue période de temps, et ce, spécialement lorsqu'il est conservé dans la boîte à gants comparativement à la paille. ⁴⁸ En fait, Sisko *et al.* mentionnent que l'acide *p*-toluènesulfonique n'est pas stable à des températures supérieures à 55 °C. Or, la méthode utilisée dans notre groupe de recherche pour faire ce réactif était de prendre le sel de sodium correspondant et de le chauffer jusqu'à dissolution dans l'acide chlorhydrique aqueux (10% V/V). Ensuite, ce dernier précipitait dans l'eau, et le solide était recueilli par filtration.

Tableau 9. Manque de reproductibilité de la réaction d'addition.

Entr\u00e9e	X mol% ^a	Y mol%	M\u00e9thode	Conversion (%) ^b	ee (%)
1	4	5	A	>95	75
2	4	5	A	>95	34
3 ^c	4	5	A	>95	36

a) Nombre de moles \u00e9quiv. en Cu(I) ou en Cu(II). b) Les conversions ont \u00e9t\u00e9 calcul\u00e9es par l'analyse du spectre RMN du m\u00e9lange r\u00e9actionnel brut. c) L'Et₂O a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 comme solvant.

Apr\u00e8s une analyse plus pouss\u00e9e, nous avons d\u00e9couvert que, lorsque l'acide *p*-tolu\u00e8nesulfinique \u00e9tait synth\u00e9tis\u00e9 par la m\u00e9thode du groupe, les r\u00e9sultats n'\u00e9taient pas reproductibles. Par contre, le meilleur r\u00e9sultat obtenu \u00e9tait de 89% *ee* gr\u00e2ce aux conditions r\u00e9actionnelles de l'\u00c9quation 8 en utilisant de l'acide *p*-tolu\u00e8nesulfinique fra\u00eement pr\u00e9par\u00e9 par la m\u00e9thode de Sisko *et al.* d\u00e9crite dans *Organic Syntheses* (protonation et extraction par une r\u00e9action biphasique \u00e0 temp\u00e9rature ambiante).⁴⁸ Les autres changements sont l'utilisation du complexe deux ligands un cuivre (CuOTf•(BozPHOS)₂) ainsi que la temp\u00e9rature r\u00e9actionnelle utilis\u00e9e. En effet, une l\u00e9g\u00e8re am\u00e9lioration a \u00e9t\u00e9 remarqu\u00e9e lorsque la temp\u00e9rature \u00e9tait diminu\u00e9e, mais, au-del\u00e0 de -20 °C, l'effet inverse sur l'\u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9 est observ\u00e9e.

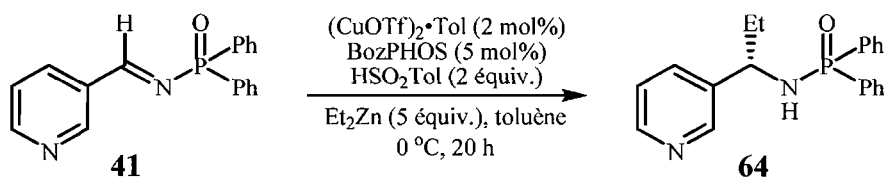


HSO₂Tol par Δ : 90% conversion, 72% ee
 HSO₂Tol par *Org. Synth.* : 90% conversion, 89% ee

Il a aussi été observé que l'énantiosélectivité diminuait si l'acide *p*-toluènesulfonique utilisé n'était pas fraîchement préparé (> 7 jours, voir Tableau 10). En d'autres termes, nous avons conclu que la dégradation de l'acide *p*-toluènesulfonique était responsable pour la non-reproductibilité des énantiosélectivités. Un autre fait intéressant à noter est que ce réactif passait d'une poudre blanche à une masse noire difficilement manipulable (solide). Généralement, cette dégradation se faisait en l'espace de 24 h, après une dizaine de jours passée dans la boîte à gants. Par contre, la durée de vie de l'acide *p*-toluènesulfonique sur le comptoir était de quelques mois.

Le Tableau 10 montre la baisse de sélectivité selon l'âge de l'acide *p*-toluènesulfonique préparé par chauffage du sel de sodium correspondant dans l'acide chlorhydrique 10% V/V (méthode du groupe). Cette tendance a aussi été observée avec l'acide *p*-toluènesulfonique préparé par la méthode de Sisko, mais la baisse de sélectivité ne devenait significative que lorsque le produit était conservé au-delà d'une semaine dans la boîte à gants.

Tableau 10. Variation de l'énantiosélectivité selon l'âge de l'acide *p*-toluènesulfinique utilisé.



Entrée	Conversion (%)	<i>ee</i> (%)	Commentaires
1	>95	75	HSO_2Tol par Δ , faite par AC, BG
2	>95	66	HSO_2Tol fraîchement préparé par Δ
3	100	62	HSO_2Tol après 3 jours dans BG
4	100	42	HSO_2Tol après 7 jours dans BG

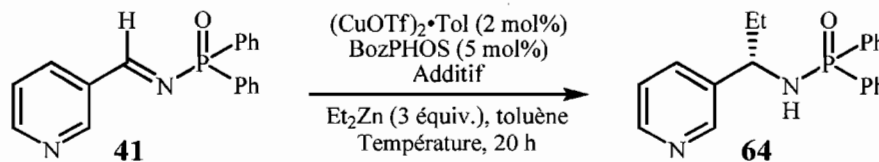
AC = Alexandre Côté
 BG = Boîte à gants

Bref, l'utilisation de l'acide *p*-toluènesulfinique en tant qu'additif dans la réaction donne des énantiosélectivités variant de 32 à 89% *ee*, selon la date de préparation de l'acide, la source d'acide utilisée (méthode de préparation), et aussi selon les conditions réactionnelles choisies. Pour ces raisons, l'exploration de nouveaux acides de Lewis a été envisagée.

2.2.3 L'utilisation de différents acides et acides de Lewis comme additif

Étant donné que l'utilisation de l'acide *p*-toluènesulfinique a été infructueuse, nous avons cherché à examiner différentes options. Parmi celles-ci, nous avons testé plusieurs

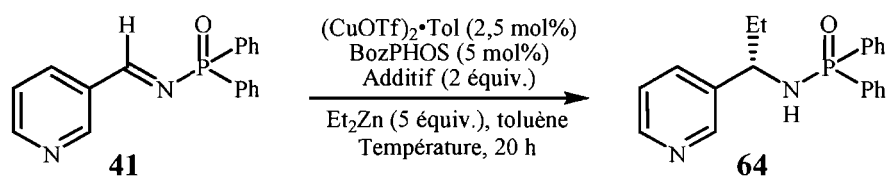
acides de Lewis, en l'occurrence les conditions décrites à l'entrée 3 du Tableau 11, lesquelles sont inspirées des travaux de Knochel (voir section 2.2). Malheureusement, nous n'avons pas observé le même genre d'amélioration de l'énantiosélectivité avec notre système. Effectivement, l'ajout d'un équivalent de triéthylborane permet de passer de 0 à un maigre 10 % *ee*, alors que Knochel a observé une amélioration de 88% *ee* dans le cas des additions sur les carbonyles. D'autre part, le triméthylborate n'a donné quasiment aucune énantiométrie (4% *ee*) (entrées 1 et 2). Il aurait été surprenant de voir le triméthylborate donner de meilleures sélectivités que le triéthylborane, puisqu'il est un moins bon acide de Lewis. Effectivement, le triméthylborate peut profiter de trois groupements oxygénés pouvant faire de la rétrodonation. Pour ce qui est du triméthylaluminium (entrée 5), un produit racémique a été obtenu dans ces conditions. Il a aussi été remarqué que la réactivité n'est aucunement affectée lors de toutes ces expériences, puisque les conversions ont toujours été supérieures à 95%. Aucun précédent sur l'utilisation du triméthylaluminium n'a été trouvé dans la littérature, et il aurait été surprenant d'obtenir des énantiométries supérieures à celles qui ont été obtenues avec le triéthylborane, puisque les liens Al-N (297 kJ/mol) sont moins forts que les liens B-N (389 kJ/mol).⁴⁹ Ainsi, le triméthylaluminium serait un moins bon acide de Lewis que les autres acides de Lewis utilisés jusqu'à maintenant, ce qui explique du coup l'absence totale d'énantiométrie. L'utilisation de l'éther au lieu du toluène comme solvant n'a guère donné de meilleurs résultats, tant avec le triméthylaluminium qu'avec le triéthylborane (entrée 4 et 6). Finalement, ce n'est qu'en revenant sur le triéthylborane (entrée 7) que nous avons trouvé que 2 équivalents de celui-ci à -20 °C permettaient d'obtenir de meilleures énantiométries (68% *ee*).

Tableau 11. Utilisation de différents acides de Lewis dans la réaction d'addition.

Entrée	Additif		Température (°C)	Conversion ^a (%)	<i>ee</i> (%)
	Acide de Lewis	équiv.			
1	B(OMe) ₃	2	0	>95	4
2	B(OMe) ₃	10	0	>95	4
3	BEt ₃	1	0	>95	10
4 ^b	BEt ₃	1	0	>95	6
5	AlMe ₃	1	0	>95	0
6 ^b	AlMe ₃	1	0	>95	0
7 ^{c,d}	BEt ₃	2	-20	>95	68

a) Déterminée par RMN ³¹P par comparaison avec le produit de départ. b) L'Et₂O a été utilisé comme solvant. c) Le complexe CuOTf•BozPHOS₂ (4 mol%) a été utilisé. d) Conversion déterminée par RMN ¹H avec un standard interne.

Après avoir exploré différents acides de Lewis, nous nous sommes penchés de nouveau sur les acides protiques afin de former un acide de Lewis de type zincique mixte *in situ*. Les résultats obtenus avec l'acide *p*-toluènesulfonique (section 2.2.2) sont résumés dans l'entrée 1 du Tableau 12. L'acide triflique a été le premier à être testé, mais un maigre 2% *ee* a été obtenu (entrée 2). Heureusement, l'acide trifluoroacétique a donné des résultats beaucoup plus encourageants à 0 °C, où un 62% *ee* a été mesuré. Toutefois, contrairement à l'acide *p*-toluènesulfonique, en allant à -20 °C, la sélectivité a diminué jusqu'à 43% *ee* (entrée 3). Bizarrement, à -40 °C, la sélectivité a augmenté de nouveau pour atteindre 73% *ee* (entrée 4).

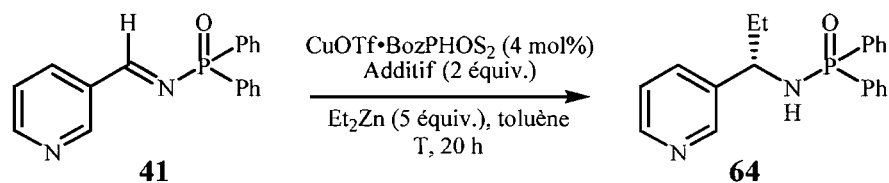
Tableau 12. Utilisation de différents acides protiques dans la réaction d'addition.

Entrée	Additif	Température (°C)	Conversion ^a (%)	ee (%)
1	HSO_2Tol	0 à -20	>95	32-89
2	TfOH	0	>95	2
3	TFA	0	n/d	62
4 ^b	TFA	-20	>95	43
5 ^b	TFA	-40	>95	73
6 ^b	TFA	-60	50	46
7 ^{b,c}	TFA	-20	>95	53
8 ^{b,c}	TFA	-40	>95	62
9 ^{b,c}	TFA	-60	50	60

a) Déterminée par RMN ^{31}P par comparaison avec le produit de départ. b) Le complexe $\text{CuOTf} \cdot \text{BozPHOS}_2$ (4 mol%) a été utilisé. c) L' Et_2O a été utilisé comme solvant.

Nous espérons voir une amélioration de la sélectivité en diminuant la température à -60 °C, mais des conversions non complètes et une baisse d'énantiosélectivité ont été observées (entrée 6). Nous avons observé les mêmes tendances lorsque la réaction a été effectuée dans l'éther diéthylique (entrées 7-9) avec des énantiosélectivités de 53, 62 et 60% *ee* aux températures de -20 , -40 et -60 °C respectivement. Par contre, il est difficile d'expliquer les résultats obtenus en comparant les entrées 3 et 4.

Finalement, une autre classe d'additifs a été explorée, soit l'utilisation d'alcool ou de thiol pour induire la formation d'un acide de Lewis de type zincique mixte *in situ*. Le

Tableau 13. Utilisation d'un alcool et d'un thiol dans la réaction d'addition.

Entrée	Additif	T (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	HSO ₂ Tol	0 à -20	N/A	32-89
2	Phénol	-20	92	91
3	Benzènethiol	-20	35	14

Malheureusement, nous n'avons pas exploré ces résultats plus en profondeur car nous avons réussi à obtenir de meilleurs résultats, qui seront exposés dans la prochaine section. Toutefois, s'il faut nous prononcer sur une explication de ces résultats, il serait possible de croire que la combinaison d'un effet inductif plus fort et d'un effet de rétrodonation plus faible dans le lien Zn-O, comparativement au lien Zn-S, expliquerait ces observations. De plus, la rétrodonation devrait être moins importante dans le cas d'un phénolate de zinc par rapport à l'alcoolate correspondant. Ceci impliquerait donc que le phénolate de zinc serait un meilleur acide de Lewis que l'alcoolate de zinc. Aussi, l'électronégativité de l'oxygène (3,44) qui est largement plus grande que celle du soufre (2,58) et du zinc (1,65), implique un effet inductif plus grand dans la liaison Zn-O que dans celle Zn-S. Pour ce qui est de l'effet de rétrodonation, il doit être plus important entre le zinc et le soufre, puisque les deux éléments se retrouvent sur la même rangée du tableau périodique. Il y a donc un meilleur recouvrement des orbitales. Cette rétrodonation plus efficace se transposerait en une diminution du caractère acide de Lewis du thiophénolate par rapport au phénolate.

2.2.4 Les nouvelles conditions réactionnelles

Il est vite devenu évident que les acides de Lewis et les acides protiques, présentés dans la section 2.2.3, ne nous permettraient pas d'obtenir l'énantiosélectivité espérée. Dès lors, nous avons décidé de revenir à l'étude de l'acide *p*-toluènesulfonique, puisqu'il avait donné les meilleures énantiosélectivités, et ce, malgré les problèmes de reproductibilité. Pendant une conférence à notre Département de chimie, le Professeur Philippe Renaud a mentionné quelque chose qui a particulièrement piqué notre curiosité. En effet, il mentionnait qu'il utilisait les radicaux pour développer de nouvelles méthodologies de synthèse, mais, plus important encore, il disait que le radical du PhSO_2N_3 est relativement stable.⁵⁰ Sachant que notre acide *p*-toluènesulfonique se décomposait dans la boîte à gants en l'espace de 24 h après quelques jours dans celle-ci, une étude des effets des radicaux sur la réaction a été entreprise.

Pour ce faire, deux réactions ont été effectuées parallèlement en considérant deux sources de radicaux, l'un généré par le diéthylzinc en présence d'oxygène (**B**) et l'autre, par le triéthylborane en présence d'oxygène (**D**). L'hypothèse était que la présence des radicaux diminuerait l'énantiosélectivité de la réaction. Pour compléter l'expérience, deux réactions « contrôle » ont été effectuées simultanément.

La Figure 12 présente ces quatre expériences (**A**, **B**, **C**, **D**), à savoir une réaction dans les conditions optimales de la section 2.2.2 sous argon (72% *ee*), une seconde en présence d'un ballon d'oxygène comme initiateur de radicaux (53% *ee*), une troisième en présence d'un équivalent de triéthylborane ajouté après le début de la réaction (89% *ee*) et,

finalement, une quatrième en présence d'un équivalent de triéthylborane ajouté après le début de la réaction et d'un ballon d'oxygène (80% *ee*). Les résultats obtenus confirmaient l'hypothèse émise au départ, mais, étonnamment, la réaction **C** a égalé la meilleure énantiosélectivité observée jusqu'à présent, soit de 89% *ee*. Mieux encore, ce résultat était reproductible. Aussi, malgré la présence d'un ballon d'oxygène, la réaction **D** présente de meilleures sélectivités que la réaction **A**.

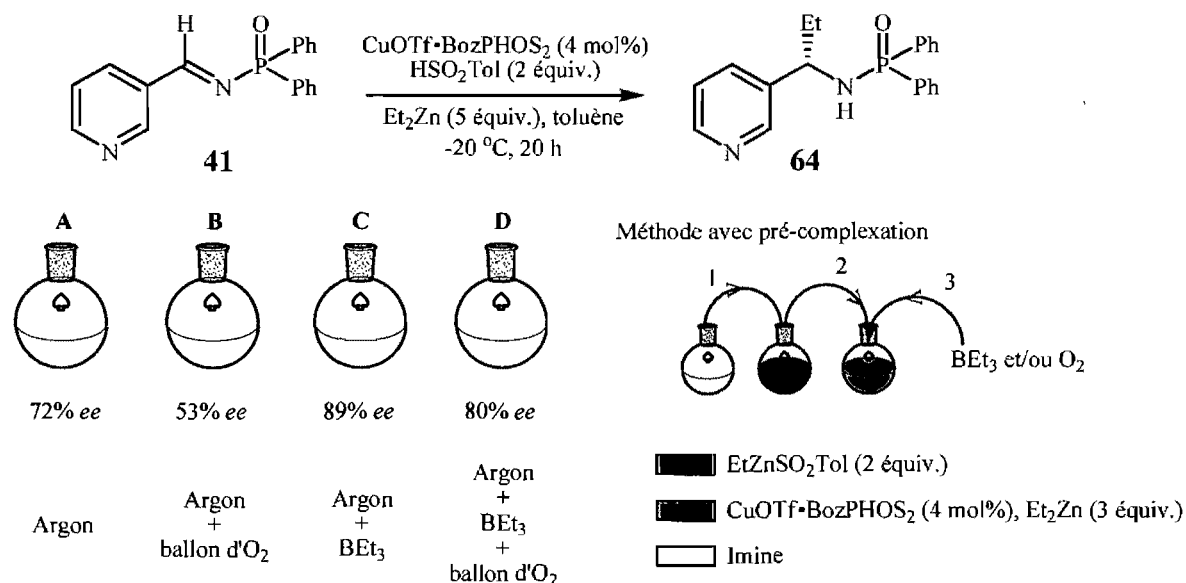


Figure 12. Étude de l'effet des radicaux sur la réaction d'addition.

Ces expériences, qui étaient d'abord destinées à évaluer l'impact de la formation de radicaux dans la réaction d'addition nucléophile, ont montré que la combinaison de l'acide *p*-toluènesulfonique et du triéthylborane aidait à obtenir une bonne énantiosélectivité dans la réaction d'addition. Qui plus est, elle la rendait reproductible, un problème que nous n'arrivons pas à résoudre dans la section 2.2.2.

À la suite de ce résultat encourageant et inattendu, des questions se posaient : comment se fait-il que cette combinaison d'additifs donnait d'aussi bons résultats alors que, séparément, ce n'était pas le cas? Aussi, pouvons-nous obtenir encore de meilleures sélectivités? Souvenons-nous, qu'au Tableau 11, le triéthylborane (1 équiv.) ne donnait que 10% *ee* et que l'acide *p*-toluènesulfonique offrait des problèmes de reproductibilité.

Pour répondre à ces questions, l'hypothèse suivante a été émise : le triéthylborane et l'acide *p*-toluènesulfonique pouvaient se combiner afin de donner un acide de Lewis ou un mélange d'acides de Lewis, qui seraient moins électroenrichis que le triéthylborane. Le Schéma 10 illustre des acides de Lewis classés selon leur caractère électronique et susceptibles de se former dans le milieu réactionnel. D'autre part, un changement dans l'ordre de réaction pourrait peut-être améliorer la sélectivité.

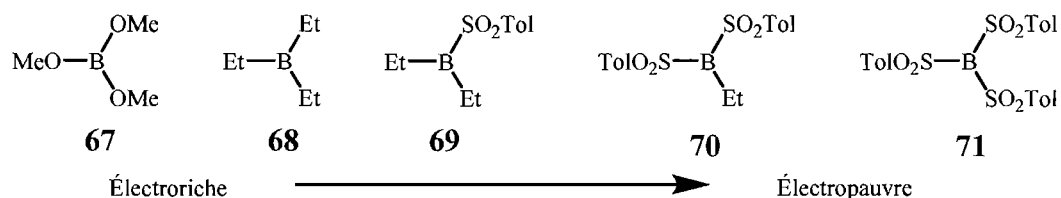


Schéma 10. Acides de Lewis à base de bore classés selon leur caractère électronique.

L'Équation 9 présente la réaction entreprise à la suite du résultat et en suivant le raisonnement qui suit. Sachant que le borane pouvait subir au plus trois substitutions, il a été décidé d'utiliser 6 équivalents d'acide *p*-toluènesulfonique pour 2 équivalents de borane. Ceci devait théoriquement permettre l'obtention de l'acide de Lewis **71**, qui est le moins

riche en électrons. Toutefois, si la substitution sur le borane n'était pas complète, le diéthylzinc pouvait réagir avec l'acide *p*-toluènesulfonique en excès et entraîner une baisse de la réactivité. Ainsi, pour contrevenir à ce problème, un excès de diéthylzinc (8 équiv.) a été introduit dans le milieu réactionnel. Finalement, le triéthylborane a été combiné à l'acide *p*-toluènesulfonique au début de la réaction plutôt que de l'ajouter après le début de celle-ci. La Figure 13 illustre l'ordre d'addition utilisée pour cette expérience.

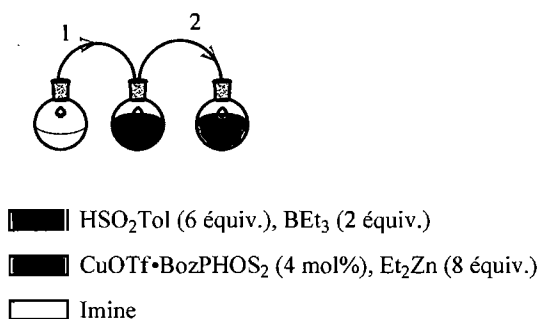
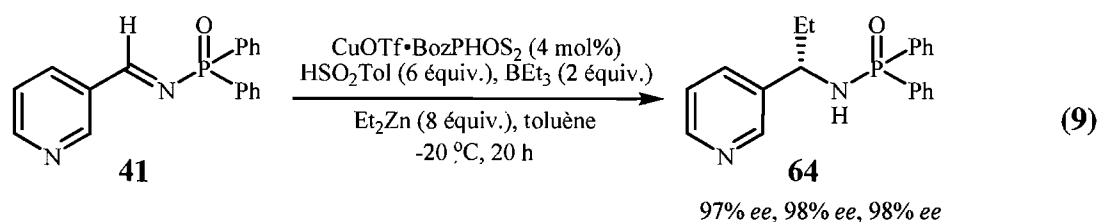


Figure 13. Illustration de l'ordre de réaction utilisé dans l'Équation 9.

Les résultats obtenus ont dépassé nos attentes, puisque, pour la première fois, des sélectivités supérieures à 95% *ee* (*i.e.* 97% *ee*) ont été observées. De plus, une double réplication des résultats confirmait aussi la reproductibilité de la réaction (98% *ee*, 98% *ee*).



D'autre part, les multiples modifications entre la première réaction (Figure 12) et celle qui a suivi (Équation 9) ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'hypothèse qui avait été émise. Toutefois, sans vouloir entrer dans les détails (cela sera discuté dans le chapitre 4), il est peu probable que le triéthylborane et l'acide *p*-toluènesulfonique se soient combinés pour former un acide de Lewis moins riche en électrons.

Par contre, le changement dans l'ordre d'addition des réactifs a définitivement amélioré l'énantiosélectivité.

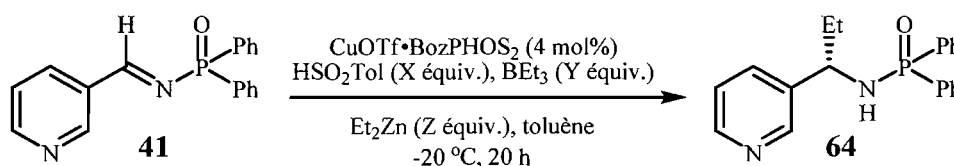
2.2.5 Optimisation des nouvelles conditions réactionnelles

Il est clair que 98% *ee* est un résultat très satisfaisant et comparable au imines aromatiques. Toutefois, l'utilisation d'un excès de réactifs (6 équiv. d'acide *p*-toluènesulfonique, 2 équiv. de triéthylborane, 8 équiv. de diéthylzinc) rendait cette réaction moins attrayante. Il fallait donc, dans un premier temps, vérifier s'il y avait moyen de diminuer le nombre d'équivalents des différents réactifs en gardant la même énantiosélectivité et, dans un deuxième temps, vérifier si le protocole expérimental pouvait être amélioré, étant donné que l'ordre d'addition est un facteur très important dans cette réaction.

Le Tableau 14 résume l'ensemble des réactions effectuées en faisant varier le nombre d'équivalents de l'acide *p*-toluènesulfonique et du triéthylborane. Tout d'abord, les entrées 1 à 3 montrent l'effet de la diminution de la quantité d'acide *p*-toluènesulfonique sur

l'énantiosélectivité. Bien que le meilleur résultat ait été obtenu dans les conditions initiales (entrée 1), l'utilisation de 2 équivalents de l'acide *p*-toluènesulfonique ne diminuait l'excès énantiomère que de 2% (entrée 3). Ensuite, les entrées 3 à 5 montrent l'effet du nombre d'équivalents de triéthylborane utilisés. Contre toute attente, l'utilisation d'un seul équivalent (entrée 4) ou de 3 équivalents (entrée 5) semblait donner de meilleurs résultats que dans l'entrée 3, où 2 équivalents de triéthylborane étaient utilisés. Aussi, l'entrée 6 a été effectuée pour savoir s'il était possible de baisser davantage la quantité d'acide *p*-toluènesulfonique. Le résultat obtenu était identique à l'entrée 4 (97% *ee*), bien que légèrement inférieur aux conditions initiales (98% *ee*, entrée 1).

Tableau 14. Effet de la diminution de la quantité d'acide *p*-toluènesulfonique et du triéthylborane.



Entrée	HSO ₂ Tol (X équiv.)	BEt ₃ (Y équiv.)	Et ₂ Zn (Z équiv.)	<i>ee</i> (%)
1	6	2	8	98
2	4	2	8	95
3	2	2	8	96
4	2	1	8	97
5	2	3	8	97
6	1	1	8	97
7	0,5	1	8	91
8	1	0,5	8	83
9	0,5	0,5	8	78

Lorsque des quantités sous-stœchiométriques d'acide *p*-toluènesulfonique, de triéthylborane ou des deux sont utilisées (entrées 7 à 9 respectivement), il y a une baisse notable de l'énantiosélectivité de la réaction. Il semble toutefois que le triéthylborane a une plus grande importance sur celle-ci.

Finalement, il a été décidé que l'utilisation d'un équivalent d'acide *p*-toluènesulfonique et d'un équivalent de triéthylborane serait de mise, malgré la légère baisse en sélectivité de la réaction. Cela évite un gaspillage de réactifs et rend la réaction déjà un peu plus attrayante.

Avant de faire une étude sur le nombre optimal d'équivalents de diéthylzinc à utiliser, une discussion sur le protocole réactionnel s'impose. La Figure 14 présente les trois protocoles qui ont été imaginés pour faire la réaction. Jusqu'à présent, celle-ci était effectuée d'après les conditions de la **Méthode A**. Les quatre étapes de la méthode consistaient à la préparation du catalyseur de cuivre par l'ajout du diéthylzinc, la préparation de l'acide de Lewis par l'ajout de triéthylborane, la cannulation de l'imine sur l'acide de Lewis et la cannulation de ce mélange vers le catalyseur au cuivre.

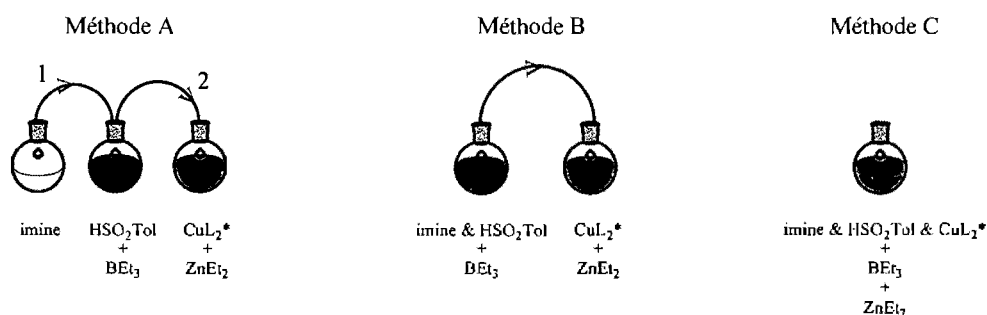
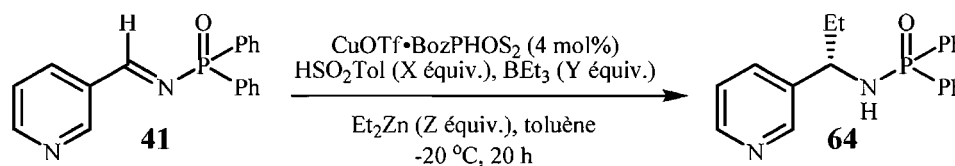


Figure 14. Ordre d'addition des trois protocoles réactionnels étudiés.

Sachant que l'ordre d'addition des réactifs a été très déterminant pour cette réaction, les protocoles décrits selon les **Méthodes B et C** ont aussi été réalisés. Sans grande surprise, la **Méthode C** présentait les moins bon excès énantiomères (92% *ee*). Toutefois, la **Méthode B** a donné la meilleure énantiosélectivité avec 98% *ee*, comparativement à 97% *ee* pour la **Méthode A**. Le Tableau 15 résume les résultats obtenus. D'autre part, l'utilisation de l'éther comme solvant réactionnel (entrée 4) a donné une moins bonne sélectivité (91% *ee*). Cela est probablement dû au fait que l'éther est un solvant à caractère complexant, qui peut servir à complexer l'acide de Lewis et ainsi créer une compétition avec le substrat.

Tableau 15. Optimisation du protocole expérimental à utiliser.



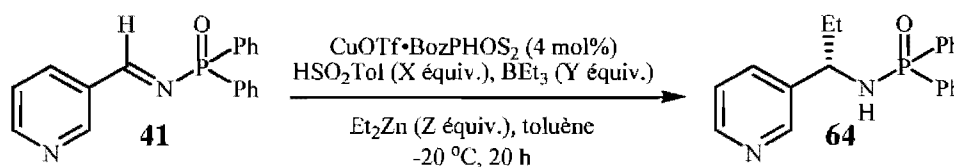
Entrée	HSO ₂ Tol (X équiv.)	BEt ₃ (Y équiv.)	Et ₂ Zn (Z équiv.)	Méthode	<i>ee</i> (%)
1	1	1	8	A	97
2	1	1	8	B	98
3	1	1	8	C	92
4 ^a	1	1	8	B	91

a) L'Et₂O a été utilisé comme solvant.

Finalement, il ne restait qu'à faire une étude sur le nombre optimal d'équivalents de diéthylzinc à utiliser afin de rendre la réaction plus attrayante. Le Tableau 16 résume les réactions effectuées en utilisant respectivement 8, 6, 5, 4, 3 et 2 équivalents de diéthylzinc. Si l'énantiosélectivité était identique pour 6 et 8 équivalents, il n'en était pas de même pour

les autres réactions. Effectivement, l'excès énantiomère est passé de 98% à 86% lorsque 2 équivalents de diéthylzinc étaient utilisés. Il est important de mentionner que la réaction n'allait pas à complétion lorsque 2 équivalents de diéthylzinc étaient utilisés.

Tableau 16. Effet de la diminution du diéthylzinc.



Entrée	HSO_2Tol (X équiv.)	BEt_3 (Y équiv.)	Et_2Zn (Z équiv.)	Méthode	ee (%)
1	1	1	8	B	98
2	1	1	6	B	98
3	1	1	5	B	96
4	1	1	4	B	92
5	1	1	3	B	90
6	1	1	2	B	86

2.3 Conclusion

En somme, nous n'avons pas déterminé les causes des problèmes de reproductibilité lorsque l'acide *p*-toluènesulfinique a été utilisé comme additif, mais le problème a pu être contourné avec la découverte des nouvelles conditions réactionnelles pour la formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques. Celles-ci impliquent l'addition de diéthylzinc sur la *N*-diphénylphosphinoylimine **41**, en présence d'acide *p*-toluènesulfinique et de triéthylborane, et en utilisant un catalyseur à base de triflate de cuivre (I) et de (*R,R*)-MeDUPHOS monoxydé. Par ailleurs, dans le chapitre suivant, l'étendue et les limitations de ces nouvelles conditions réactionnelles seront étudiés. Aussi, l'utilisation du mélange de réactifs (HSO₂Tol et BEt₃) a été préférée à l'utilisation du phénol dans le développement des conditions réactionnelles puisqu'il offrait de meilleures énantiosélectivités.

CHAPITRE 3

Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques : Étendue et limitation des nouvelles conditions réactionnelles d'alkylation par catalyse asymétrique des *N*-diphénylphosphinoylimines

Jusqu'à présent, il a surtout été question du développement des nouvelles conditions réactionnelles pour optimiser les rendements et les excès énantiomères. Dans le présent chapitre, l'étendue et les limitations des conditions optimales seront discutées lorsque ces dernières seront appliquées à d'autres imines. Par la suite, l'addition de différentes chaînes alkyles sur l'imine **41** sera discutée. Finalement, les limitations rencontrées seront exposées.

3.1 Étendue des nouvelles conditions réactionnelles

3.1.1 Utilisation de différents substrats dans la réaction d'addition avec le diéthylzinc

Les conditions A présentées au Tableau 17 sont celles qui ont été initialement rapportées dans le groupe Charette (Tableau 6) sur différentes imines hétéroaromatiques. Parmi les amines α -chirales résultantes, la pyrrole **72** et les thiophènes **73** et **74** offrent de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités. Ces résultats s'expliquent par la faible basicité du ou des doublets d'électrons libres de l'hétéroatome. Nous postulons que cette complexation, lorsqu'elle est possible, peut engendrer l'addition non catalysée du

diorganozincique sur l'imine. Les thiophènes, quant eux, malgré la présence de deux doublets d'électrons libres sur le soufre, ne semblent pas être d'aussi bons complexants. Il faut mentionner que l'application des nouvelles conditions réactionnelles développées à la section 2.2.5 (conditions B) sur la pyrole **72** et les thiophènes **73** et **74** a donné des rendements légèrement plus faibles, mais qui sont compensés par de meilleures énantiosélectivités. Effectivement, les excès énantiomères sont passés de 91-91-94% à 99-98-98% pour ces trois substrats. Les nouvelles conditions réactionnelles ont aussi permis d'améliorer la sélectivité avec les *N*-tosyl-indolimine substituée en position 5 et en position 3 (entrées 4 et 5).

Tableau 17. Application de l'addition asymétrique du diéthylzinc sur différentes imines.

Entrée	Substrat (R)	Conditions A		Conditions B	
		Rendement (%)	ee (%)	Rendement (%)	ee (%)
1	2-pyrole- <i>N</i> -tosylé 72	85	91	79	99
2	2-thiophène 73	94	94	85	98
3	3-thiophène 74	96	91	88	98
4	5-indole- <i>N</i> -tosylé 75	95	86	97	98
5	3-indole- <i>N</i> -tosylé 76	53	47	82	94
6 ^a	4-pyridyl 77	55	0	60	90
7	3-pyridyl 64	90	0	91	98

a) 2 équiv. de BEt₃ sont utilisés.

Les substrats plus problématiques sont les dérivés des pyridylimines (entrées 6 et 7, Tableau 17). Effectivement, pour les pyridylimines **41** et **51** menant au produit d'addition **64** et **77**, il a été démontré, qu'avec la méthode initialement développée dans le groupe (conditions A), ils peuvent complexer le diéthylzinc et catalyser un transfert de l'éthyle⁵¹ conduisant au produit racémique. C'est aussi avec ces substrats que les progrès les plus notables sont constatés. En effet, l'énantiosélectivité passe de 0 à 98% *ee* pour le produit **64** et de 0 à 90% *ee* pour le produit **77**. Il est toutefois nécessaire d'utiliser 2 équivalents de triéthylborane pour ce dernier, puisque l'imine **51** contient toujours des traces d'éther diéthylique.^a Il sera démontré plus tard dans le chapitre que les solvants complexants, comme l'éther diéthylique, peuvent entrer en compétition avec le substrat pour complexer le triéthylborane et faire diminuer la sélectivité.

En somme, des améliorations importantes sont observées avec les nouvelles conditions réactionnelles par rapport aux conditions initiales. Cette classe de produits est dorénavant accessible avec de bons rendements (60 à 97%) et d'excellents excès énantiomères (90 à 99%). D'ailleurs, ces conditions réactionnelles ont été appliquées par Isabelle Bonnaventure dans le cadre de ses recherches (Tableau 18) sur un produit non aromatique, mais possédant une fonction thioéther (-SPh).⁵²

a. L'isolation de l'imine **51** était la plus ardue. Elle a été réussie par cristallisation à partir d'une solution d'éther. Il y avait toutefois des traces d'éther trappées à l'intérieur des cristaux. Les tentatives d'élimination de ces traces d'éther ont mené la plupart du temps à la dégradation de l'imine. L'imine **51** a donc été utilisée avec ces traces de solvant complexant.

3.1.2 Méthode de synthèse de différents réactifs diorganozinciques selon une méthode du groupe Charette

La prochaine étape a été de tester les nouvelles conditions réactionnelles avec d'autres types de diorganozinciques. Compte tenu que peu d'entre eux sont disponibles commercialement (Me_2Zn , Et_2Zn , $n\text{-Bu}_2\text{Zn}$, $n\text{-Pent}_2\text{Zn}$, $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$, $i\text{-Bu}_2\text{Zn}$, Ph_2Zn), nous nous sommes donc penchés sur les différentes méthodes pour les synthétiser, dont celles qui ont été développées dans le groupe Charette.

Plusieurs méthodes ont été développées dans les années 1990-2000 pour synthétiser des diorganozinciques.⁵⁴ Le Schéma 11 résume les plus importantes. Toutes ces réactions entraînent la formation de produits secondaires qui doivent être éliminés soit par distillation du sous-produit réactionnel (Et_2Zn , Et_3B , etc.), soit par distillation du diorganozincique **80** pour éliminer les sels (MgX_2 , LiX), soit par filtration suite à l'ajout d'un co-solvant (dioxane• ZnX_2 , dioxane• MgX_2). Cet inconvénient est majeur dans la mesure où notre réaction énantiosélective perd toute énantiosélectivité avec ces produits secondaires, d'où l'importance de pouvoir les éliminer. Alexandre Côté, un ancien étudiant du groupe, s'est intéressé à leur synthèse afin de minimiser la présence de produits secondaires incompatibles avec la catalyse asymétrique.⁵⁵

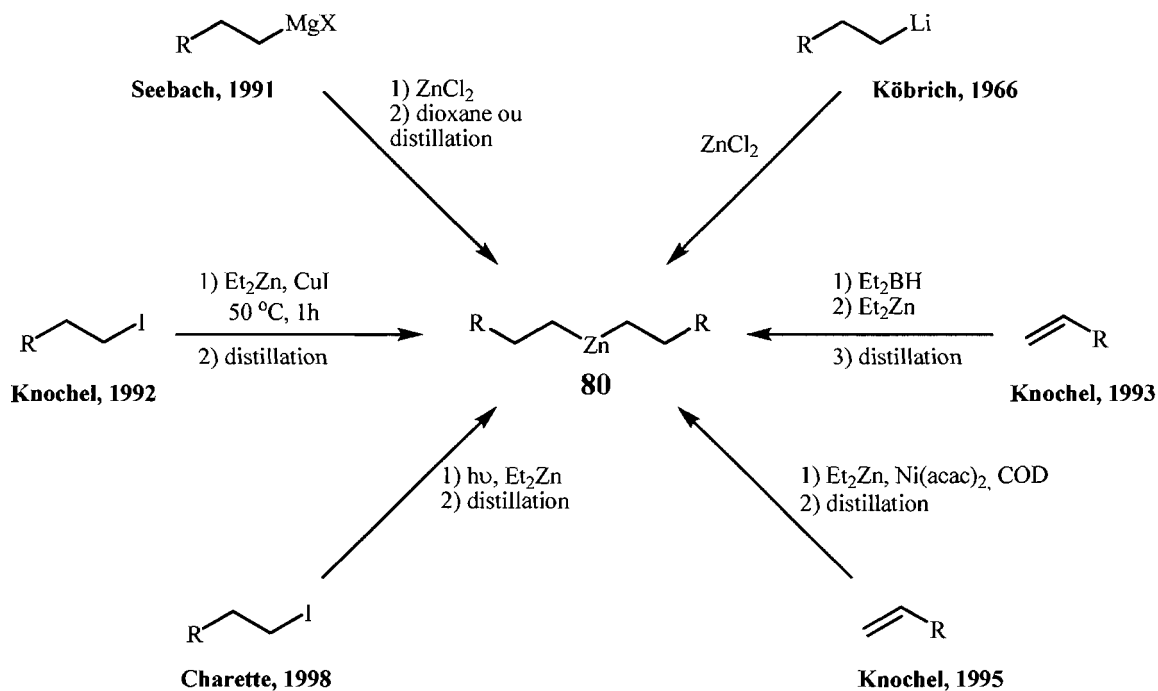


Schéma 11. Différentes méthodes développées pour synthétiser des diorganozinciques.

Il a postulé que certains sels de magnésium issus de la réaction entre un Grignard et un sel de zinc pouvaient précipiter dans l'éther sans l'utilisation de 1,4-dioxane s'il possède le contre-ion approprié. Le dioxane pose problème dans la mesure où certaines des réactions énantiosélectives sont sensibles à sa présence. Sans entrer dans les détails, il a déterminé que l'utilisation de l'acétate de zinc ou du méthoxilate de zinc permettait non seulement d'éliminer les sels indésirables par une simple centrifugation ou filtration, mais aussi d'obtenir de bonnes énantiosélectivités dans la réaction d'addition sur les *N*-diphénylphosphinoylimines.

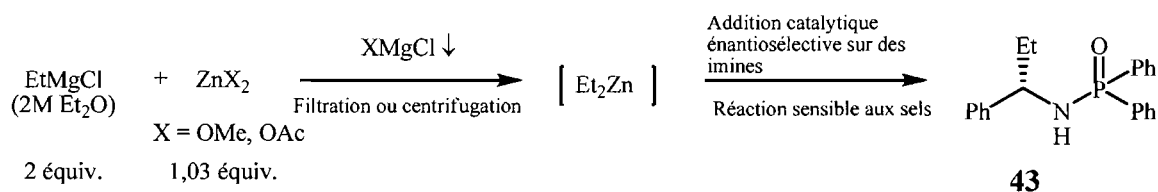


Schéma 12. Formation du diéthylzinc libre de sels.

Le plus grand intérêt de ce projet est la formation et l'utilisation de diorganozinciques en solution à partir de l'acétate de zinc ou du méthoxyde de zinc. Ainsi, il est aussi possible d'éliminer les manipulations de certains diorganozinciques pyrophoriques.⁵⁶ De plus, pour assurer la validité de la synthèse des diorganozinciques formés, ils ont été testés sur d'autres réactions énantiosélectives catalytiques (Schéma 13).

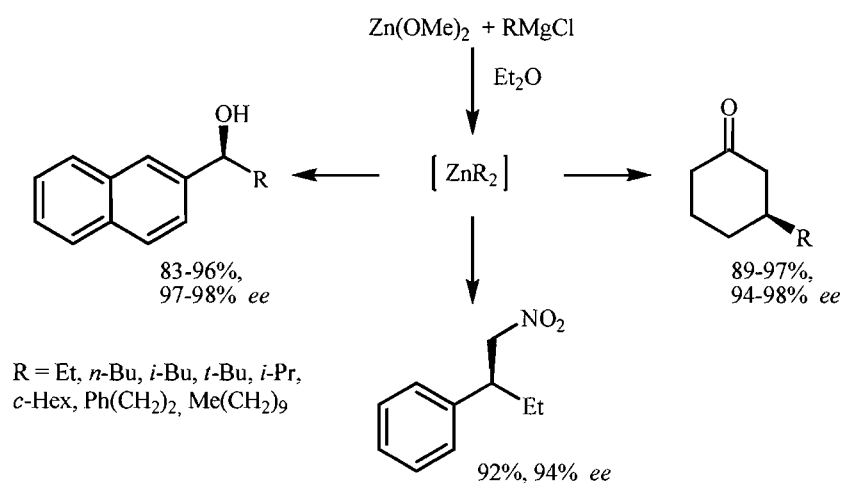
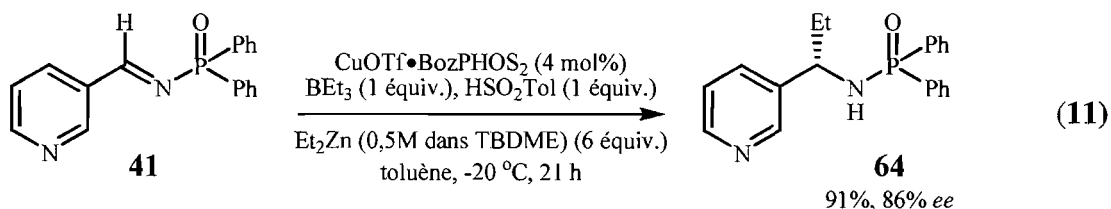
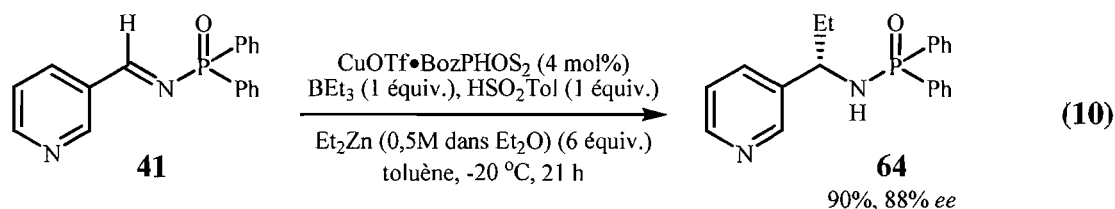


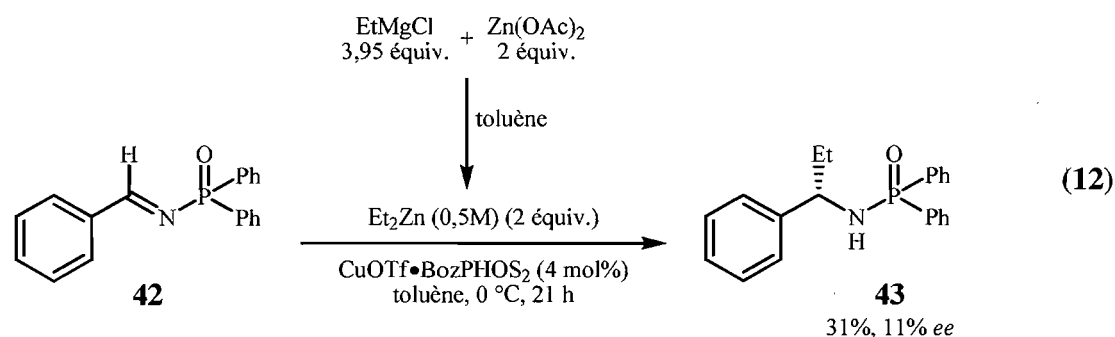
Schéma 13. Utilisation de diorganozinciques dans d'autres réactions énantiosélectives.

3.1.3 Utilisation de différents diorganozinciques fraîchement synthétisés dans la réaction d'addition

Les diorganozinciques synthétisés par la méthode du groupe Charette sont formés dans l'éther éthylique. Avant d'utiliser les différents diorganozinciques dans la réaction d'addition, il était primordial de déterminer si l'éther est nuisible dans les nouvelles conditions réactionnelles. Une réaction contrôle a donc été effectuée avec du diéthylzinc pur commercial dissout dans l'éther éthylique (Équation 10) et dans du TBDME (Équation 11). L'énantiosélectivité a chuté dans les deux cas, passant de 98% *ee* à respectivement 88 et 86% *ee*. Il semble probable qu'un solvant complexant, tel que l'éther diéthylique, entre en compétition avec le substrat et l'acide de Lewis. Il était donc nécessaire de se débarrasser de l'éther avant d'utiliser le zincique dans la réaction d'addition.



L'autre possibilité était de synthétiser le diorganozincique dans le toluène. Toutefois, lorsqu'il est soumis à une réaction contrôle, ce zincique donnait de mauvais résultats (Équation 12).

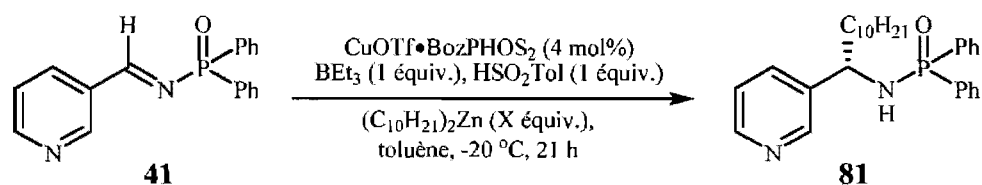


La baisse d'énantiosélectivité s'explique par la présence de sels provenant de la synthèse du diorganozincique et qui n'étaient pas totalement insolubles dans le toluène. En fait, la préparation du diéthylzinc donnait une solution laiteuse plutôt qu'un précipité qui peut être centrifugé. Ainsi, ces sels nuisibles à l'énantiosélectivité étaient toujours présents dans la réaction contrôle. Pour cette raison, il était nécessaire de générer le diorganozincique dans l'éther éthylique, puis de s'en débarrasser pour pouvoir utiliser les différents diorganozinciques dans la réaction d'addition. Ceci était possible dans la mesure où l'éther peut être facilement distillé à l'aide d'un vide dynamique.

La procédure utilisée pour obtenir le diorganozincique sans éther éthylique est la suivante. Le zincique en solution dans l'éther éthylique est placé à l'intérieur d'un tricol et est soumis à un vide dynamique jusqu'à l'évaporation totale du solvant. Ensuite, le vide est brisé par une atmosphère inerte (Argon). Finalement, le zincique est dissout dans le toluène

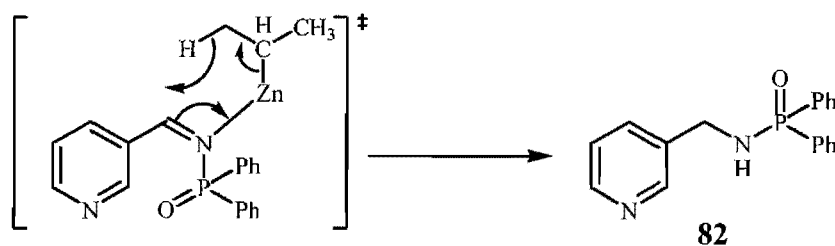
avant d'être ajouté à la réaction. La détermination de la quantité de zincique utilisé se fait en soustrayant la masse du ballon après remise sous atmosphère inerte de sa masse initiale.

Le Tableau 19 présente l'utilisation du didécylzinc dans la réaction d'addition. Il est tout de même possible d'obtenir de bons rendements (70%) et de bonnes énantiosélectivités (93% *ee*). L'utilisation de 19 équivalents de didécylzinc (entrée 1) se justifie par deux raisons. Premièrement, nous nous attendions à ce que le didécylzinc soit moins réactif que le diéthylzinc à cause de la longueur de la chaîne organique qui ralentit le processus de transmétallation Cu-Zn, et dont la chaîne plus encombrée ralentit aussi la complexation entre le substrat et le réactif organocuvreux. Deuxièmement, la présence de fumée pendant les manipulations entourant l'évaporation de l'éther peut indiquer la décomposition partielle du diorganozincique. C'est dans le but d'accélérer la vitesse de réaction et de s'assurer que celle-ci aura bien lieu qu'un grand excès a été préféré pour le premier essai, quitte à diminuer ces quantités par la suite. Aussi, l'hypothèse selon laquelle le didécylzinc serait moins réactif que le diéthylzinc est confirmée puisqu'une partie du produit de départ a été récupérée. La sélectivité a également chuté lorsque 6 équivalents de didécylzinc (entrée 2) ont été utilisés.

Tableau 19. Application de l'addition asymétrique du didécylzinc sur l'imine **41**.

Entrée	(C ₁₀ H ₂₁) ₂ Zn (X équiv.)	Rendement (%)	ee (%)
1	19	70	93
2	6	59	88

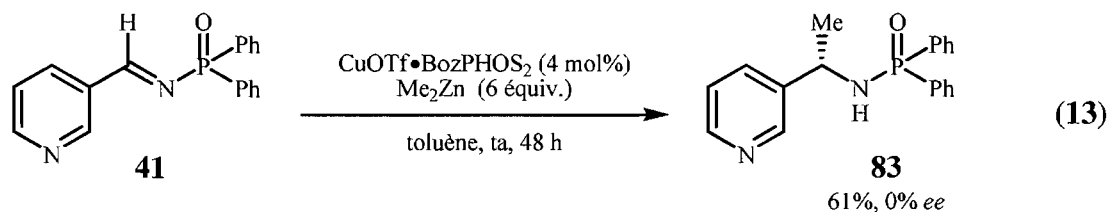
L'utilisation du diisopropylzinc a également été effectuée. Par contre, étant plus réactif,⁵⁷ il se décomposait davantage lorsque l'éther diéthylique en était retiré. C'était d'ailleurs visible, puisque nous avons observé plus de fumée à travers les différentes étapes d'élimination de l'éther diéthylique qu'avec le didécylzinc. De plus, des dépôts noirs se formaient, suggérant la présence d'oxyde de zinc et ou de zinc métallique. Aussi, lors de la réaction d'addition, la présence de produit de réduction **82** a été observée en plus de celui d'addition.

**Schéma 14.** Mécanisme et produit de réduction de l'imine **41**.

Somme toute, les résultats obtenus étaient difficiles à reproduire et peu fiables, étant donné la complexité des manipulations nécessaires. Il est à noter que le diisopropylzinc utilisé a été synthétisé en laboratoire, mais qu'il est également disponible commercialement. Peut-être que si l'éther diéthylique ne nuisait pas à la réaction d'addition sur les imines hétéroaromatiques ou si du diisopropylzinc pur avait été utilisé, cela aurait fait une différence. Malheureusement, les informations limitées qui en ressortiraient ont fait en sorte que l'étude de cette addition n'a pas eu de suite.

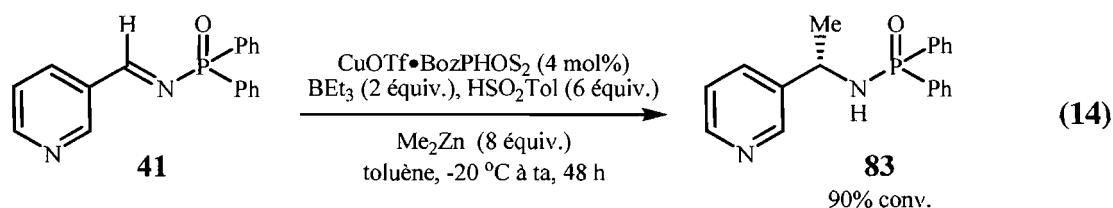
3.1.4 Utilisation de diméthylzinc dans la réaction d'addition

Le dernier diorganozincique utilisé est le diméthylzinc commercialement disponible. L'Équation 13 présente l'addition du diméthylzinc sur l'imine **41** dans les conditions initialement développées dans le groupe (Tableau 6). Le résultat (0% *ee*) confirme à nouveau que l'addition ne s'effectue pas via un réactif méthylcuivre lié au ligand chiral.

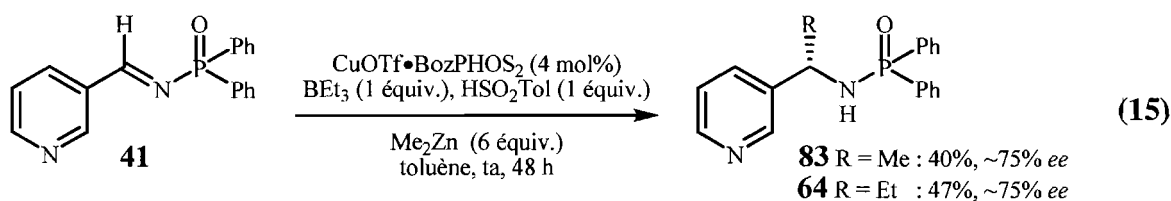


L'Équation 14 montre l'utilisation du diméthylzinc en présence de l'imine **41**, de 2 équivalents de triéthylborane et de 6 équivalents d'acide sulfonique. Dans cette réaction,

aucune trace d'addition d'éthyle n'a été constatée alors qu'il y a eu 90% de conversion en faveur de l'addition du méthyle.



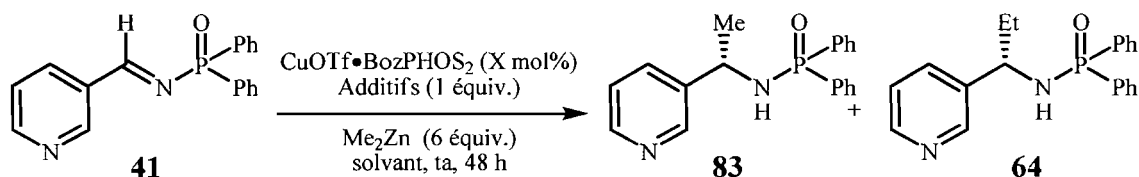
Malheureusement, lorsque les conditions optimisées sont utilisées (Équation 15), l'addition d'éthyle a été observée en même temps que l'addition du méthyle dans un ratio d'environ 1:1. Même si aucune explication ne peut être avancée pour cette différence de réactivité, il semble qu'il y a de la transmétallation entre le bore et le zinc pour mener à l'addition d'éthyle dans l'Équation 15, alors que cette même transmétallation ne semble pas se produire dans l'Équation 14. Sachant que le diméthylzinc est décrit pour avoir une réactivité plus faible et différente de celle du diéthylzinc,⁵⁸ le large excès de réactifs contenu dans l'Équation 14 peut accélérer la vitesse de réaction alors qu'il est nécessaire d'aller à température ambiante pour que la réaction de l'Équation 15 ait lieu.



Le remplacement du Et_3B par le Me_3B n'a pas été retenue, compte tenu que ce dernier est un gaz et qu'il coûte très cher. Par conséquent, les variables suivantes ont été modifiées dans le but de minimiser le transfert indésirable du groupe éthyle : choix de solvant réactionnel, température de réaction, nombre d'équivalents de diméthylzinc et modification de l'additif. Il est également possible d'utiliser un plus grand nombre d'équivalents de diméthylzinc. Toutefois, cette dernière option favorise aussi la compétition entre le diméthylzinc et l'acide de Lewis sur le substrat, ce qui peut mener à une perte d'énantiosélectivité.

Le Tableau 20 présente la variation des solvants. Cette démarche n'a pas permis d'obtenir les résultats espérés. En remplaçant le toluène par le dichlorométhane (entrée 2), nous retrouvons sensiblement le même résultat. Le THF (entrée 3), quant à lui, donne des résultats encore moins encourageants. En effet, même si seule l'addition du méthyle est observée, la réaction, en elle-même, génère des produits secondaires et donne un mauvais rendement. De plus, le THF est un solvant à caractère complexant qui nuit probablement aux énantiosélectivités.

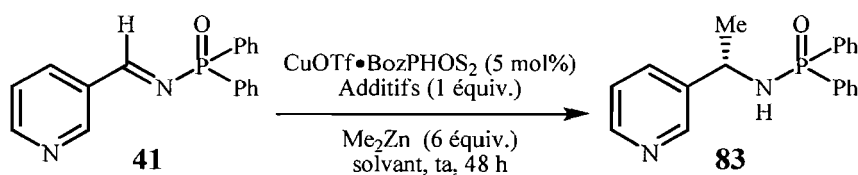
Tableau 20. Optimisation du solvant dans de l'addition asymétrique du diméthylzinc sur l'imine **41**.



Entrée	CuL ₂ * (X mol%)	Additifs	solvant	Rendement (%) Ratio 83:64	ee (%)
1	4	HSO ₂ Tol + BEt ₃	toluène	40:47	~75
2	4	HSO ₂ Tol + BEt ₃	DCM	49:41	nd
3 ^a	4	HSO ₂ Tol + BEt ₃	THF	26:0	nd

a) Réaction pas très propre.

Puisque le triéthylborane était problématique pour l'addition du diméthylzinc et qu'il n'était pas envisageable d'utiliser du triméthylborane, nous l'avons remplacé par le triméthylborate (Tableau 7). Dans ces conditions, en variant le solvant (entrées 1 et 2), il s'est avéré que le toluène restait le solvant le plus approprié pour maximiser le rendement et l'énantiosélectivité. Une légère augmentation du chargement de catalyseur de cuivre (4% à 5%) a permis d'obtenir de meilleures énantiométries (82% ee). Cette même tendance a été observée avec le chlorobenzène (entrée 4), même si les rendements étaient légèrement inférieurs. Il est à noter que les réactions des entrées 3 et 4 ont duré cinq jours au lieu de deux. Finalement, l'utilisation de l'acide trifluoroacétique à la place de l'acide sulfonique ne donne pas de meilleurs résultats (75% ee).

Tableau 21. Optimisation de l'addition asymétrique du diméthylzinc sur l'imine **41**.

Entrée	CuL_2^* (X mol%)	Additifs	solvant	Rendement (%)	<i>ee</i> (%)
1	4	$\text{HSO}_2\text{Tol} + \text{B}(\text{OMe})_3$	toluène	76	79
2	4	$\text{HSO}_2\text{Tol} + \text{B}(\text{OMe})_3$	DCM	64	60
3 ^a	5	$\text{HSO}_2\text{Tol} + \text{B}(\text{OMe})_3$	toluène	89	82
4 ^a	5	$\text{HSO}_2\text{Tol} + \text{B}(\text{OMe})_3$	chlorobenzène	80	82
5 ^a	5	TFA + $\text{B}(\text{OMe})_3$	toluène	59	75

a) Réaction effectuée pendant 5 jours.

L'utilisation du triméthylborate commercialement disponible a permis d'obtenir le produit d'addition de méthyle avec de bons rendements (89%) et une énantiosélectivité acceptable (82% *ee*). Toutefois, l'utilisation d'un dérivé de bore moins électroenrichi tel que les composés **69-71** (Schéma 10, p.49) permettrait peut-être d'obtenir de meilleures énantiosélectivités. Du moins, cela vaut la peine d'être exploré dans le futur même si, malheureusement, nous n'avons pas eu la chance de les tester au cours de nos travaux.

3.2 Limitation des nouvelles conditions réactionnelles

En cours d'expérience, deux catégories de produits ont posé des problèmes. Les produits **55** et **57** de la Figure 15 font partie d'une première catégorie de substrats non réactifs. En effet, lorsque soumis aux conditions réactionnelles, il est possible de récupérer l'imine intacte à la fin de la réaction. Il est à noter, qu'à des conditions plus extrêmes, à savoir chauffer à 40 °C, le produit de départ était également récupéré. Ces produits ne réagissent pas parce que l'imine n'est probablement pas assez électrophile. D'ailleurs, si le groupement protecteur sur l'azote est électroattracteur (Ts), les produits d'addition désirés sont obtenus dans de bons rendements et énantiosélectivités.

Le produit **52**, pour sa part, fait partie de la seconde catégorie. Il s'agit d'une catégorie où le substrat est en réalité un très bon ligand bidentate.

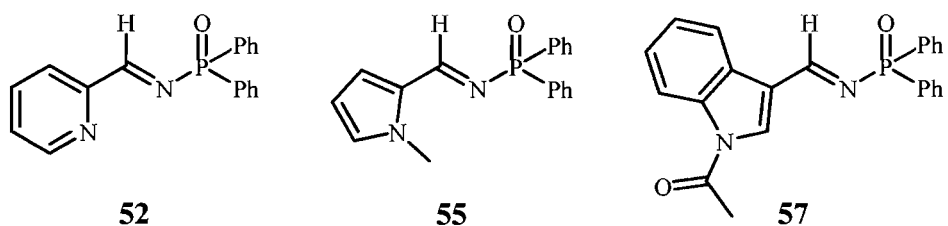


Figure 15. Produits possédant une limitation.

En effet, cette molécule est prédisposée à former un chélate avec le diéthylzinc et induit une augmentation de la densité électronique sur le zinc favorisant une élimination

métallo-ène (β -H) (Schéma 15). L'hydruure de zinc ainsi formé peut réduire l'imine et être en compétition avec l'addition d'éthyle.

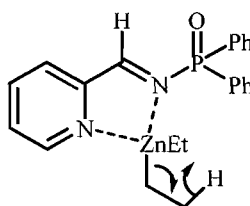
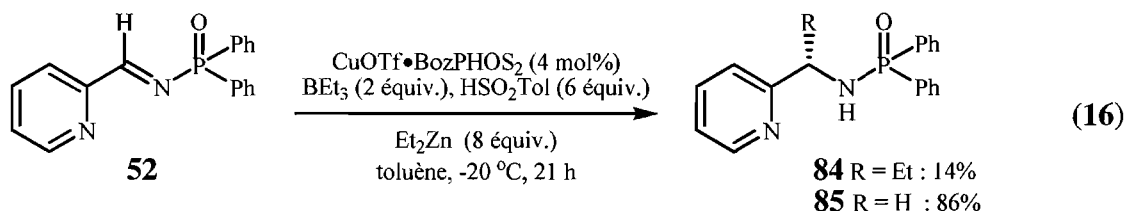


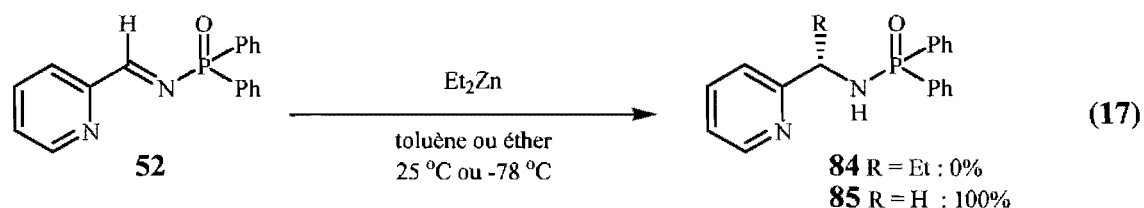
Schéma 15. Élimination β -H induite par l'imine **52**.

Lorsqu'elle est soumise aux conditions réactionnelles (Équation 16), l'imine **52** donne effectivement un mélange de produits d'addition et de réduction dans un ratio de 14:86 en faveur de la réduction. L'énantiosélectivité n'a pas été mesurée, puisque le produit de réduction éluait avec le produit d'addition. D'autre part, l'excès de diéthylzinc utilisé peut cinétiquement favoriser la réduction.



En fait, lorsqu'un équivalent de diéthylzinc est placé en présence de l'imine **52** dans le toluène ou dans l'éther (Équation 17), la réaction de réduction est complète en 5 minutes à température ambiante et en moins d'une heure à -78 °C. La rapidité avec laquelle la

réaction de réduction se produit constitue une réaction secondaire (compétitrice), difficile à contourner.



La Figure 16 présente deux solutions qui ont été envisagées pour favoriser la réaction d'addition par rapport à celle de réduction. La première consiste à utiliser la pyridine *N*-oxydée **86**. La seconde possibilité est d'utiliser un groupement bidentate protecteur ou un sel non réactif qui serait bichelatant sur l'imine. Malheureusement, les tentatives⁵⁹ d'obtenir la molécule **86** ont été infructueuses. Aussi, il a été suggéré que le *N*-oxyde ne réglerait pas le problème de géométrie puisqu'il peut potentiellement complexer le diéthylzinc.⁶⁰ Pour cette raison, l'idée d'utiliser le *N*-oxyde a été abandonnée.

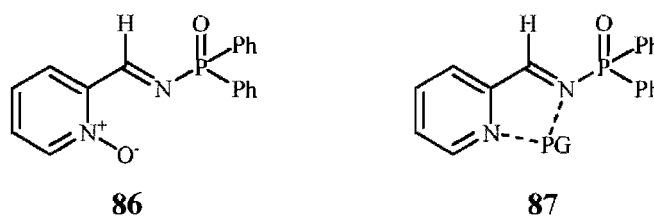
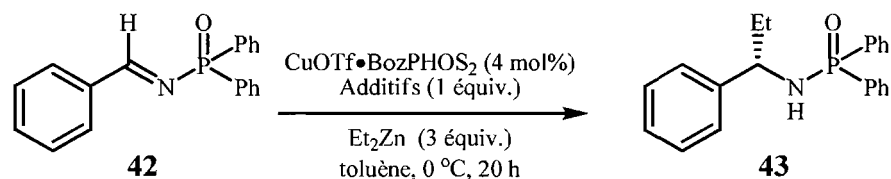


Figure 16. Solutions envisagées pour favoriser la réaction d'addition sur la réaction de réduction.

Une autre possibilité serait d'utiliser un sel comme groupement protecteur. Cependant il fallait s'assurer qu'il ne nuirait pas à l'énantiosélectivité dans la réaction d'addition. Des réactions contrôles ont été effectuées sur l'imine **42** avec des sels de calcium et de magnésium. Dans tous les cas, l'énantiosélectivité ne variait que très peu.

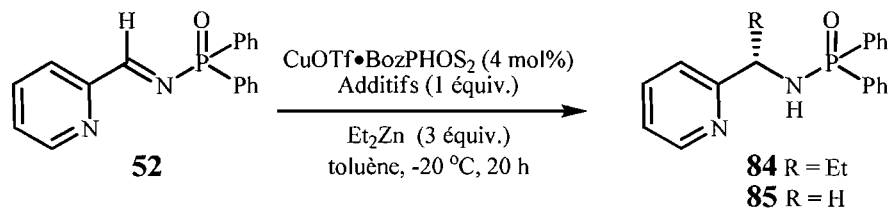
Tableau 22. Réaction contrôle sur l'effet des additifs de magnésium et de calcium sur la réaction d'addition asymétrique.



Entrée	Additifs	Rendement (%)	ee (%)
1	-	96	98
2	$\text{Mg}(\text{OTf})_2$	64	96
3	CaCl_2	93	98
4	CaCO_3	90	98
5	$\text{Ca}(\text{OAc})_2$	95	97

Lorsque ces sels ont été utilisés avec la 2-pyridylimine **52** (Tableau 23), ils n'ont malheureusement pas permis d'obtenir le produit d'addition en majorité. Le meilleur résultat a été obtenu avec le triflate de magnésium avec un ratio de 21:79 en faveur de la réduction. Tous les autres sels ont mené au produit de réduction exclusivement.

Tableau 23. Utilisation de sels de magnésium ou de calcium comme groupes chélatants dans la réaction d'addition asymétrique sur l'imine **52**.



Entrée	Additifs	Rendement (%) Ratio 84:85
1	-	0:100
2	Mg(OTf) ₂	21:79
3	CaCl ₂	0:100
4	CaCO ₃	0:100
5	Ca(OAc) ₂	0:100

Même avec l'utilisation du catalyseur en quantités stœchiométriques, la réduction se produisait plus rapidement que l'addition d'éthyle. L'Équation 18 montre les conditions réactionnelles utilisées.



Vu les perspectives des dernières expériences, il semble difficile d'envisager d'autres solutions pour ce substrat et ceux qui peuvent lui ressembler avec notre système catalytique.

3.3 Conclusion

En résumé, l'objectif de développer un protocole adapté à la synthèse d'amines α -chirales hétéroaromatiques a été atteint dans la majorité des cas. En effet, les conditions réactionnelles impliquant l'acide sulfinique (HSO_2Tol) et le triéthylborane (BET_3) comme additifs ont permis d'améliorer l'énantiosélectivité de cette classe de produits. De plus, cette méthode est applicable à une majorité de produits hétéroaromatiques et acycliques. En plus de pouvoir utiliser différents diorganozinciques, cette méthode permet de les obtenir avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités. L'addition du diméthylzinc demeure un problème puisque les énantiosélectivités sont faibles, même si nous sommes persuadés qu'une optimisation plus poussée pourrait permettre de les atteindre.

Aussi, il aurait été très intéressant de développer des conditions réactionnelles où la source nucléophile proviendrait des boranes, puisque ceux-ci sont généralement plus faciles à synthétiser que les diorganozinciques.

Malheureusement, ces conditions réactionnelles ont aussi leurs limitations. Dans le cas de l'imine **52**, la réduction est obtenue majoritairement par une élimination metallo-ène avec la bichelation du diéthylzinc. Il est difficile d'envisager d'autres solutions directes que

celles qui ont été testées. Toutefois, des précurseurs à cette imine pourraient constituer une solution intéressante à explorer (Schéma 16).

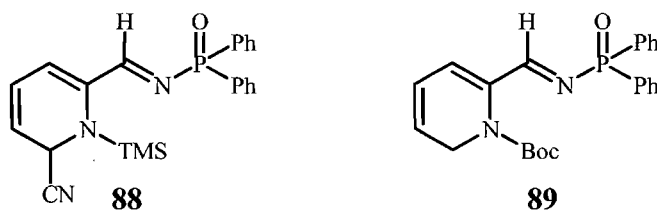


Schéma 16. Précurseur pouvant servir à contourner la réduction sur l'imine **52**.

En définitive, même si le protocole développé dans le présent mémoire comporte quelques limitations, il n'en demeure pas moins que c'est la première fois^{28,29,30} que nous parvenons à synthétiser des amines hétéroaromatiques avec d'excellents rendements et énantiosélectivités, et cela justifie largement l'intérêt de notre méthode.

CHAPITRE 4

Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques : Étude pour déterminer le rôle de chacun des additifs lors de l'alkylation par catalyse asymétrique des N-diphénylphosphinoylimines et perspectives futures

Ce chapitre est essentiellement dédié à déterminer le rôle joué par le triéthylborane et de l'acide sulfinique lors de l'addition de diorganozinciques sur les imines. Des expériences contrôles de même que des études spectroscopiques de la réaction seront décrites. Dans un second temps, nous discuterons des perspectives futures pour ce projet.

4.1 Détails mécanistiques du système catalytique

4.1.1 Mécanisme réactionnel proposé pour l'addition sur une imine non hétéroaromatique

Les hypothèses mécanistiques sur le système catalytique utilisant le BozPHOS s'appuient sur quelques données expérimentales. Il est cependant important de mentionner que ce mécanisme réactionnel n'a pas encore été prouvé à ce jour et que les interprétations des résultats ne sont que spéculatives.

Parmi les caractéristiques fondamentales de cette réaction, notons que l'état d'oxydation du sel de cuivre (+1 ou +2) a peu d'importance sur la réactivité. Les sels

cuvriques (Cu^{II}) subissent une réaction d'oxydo-réduction *in situ* qui réduit le cuivre de +2 à +1 grâce au diéthylzinc. Par contre, le contre-ion triflate des sels de cuivre est indispensable à la réaction. Dans le cas des imines aromatiques, il a été prouvé que le complexe deux ligands un cuivre $[\text{CuOTf}\cdot\text{BozPHOS}_2]$ est le catalyseur de choix. Celui-ci est dérivé du triflate cuivreux qui est généralement vendu sous forme de complexe de toluène.

Les précédents travaux effectués en catalyse avec le cuivre, plus particulièrement les travaux d'addition conjuguées sur les énonés,^{61,62} montrent que l'espèce nucléophile catalytique est un alkyle cuivreux (Cu^{I}) complexé au ligand. Par exemple, dans le cas où le ligand serait une diphosphine monoxydée, l'espèce réactive postulée serait **90** (Schéma 17).

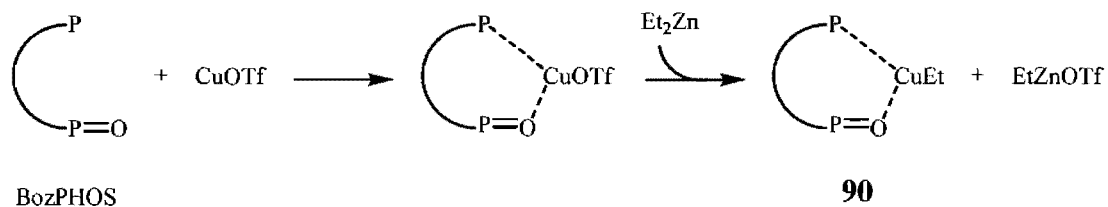


Schéma 17. Mécanisme de formation des organocuvriques à partir du CuOTf et du Et_2Zn .

Les travaux de mes prédécesseurs ont démontré que les sélectivités augmentent dans de nombreux cas lorsqu'une stœchiométrie 2 pour 1 de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et de BozPHOS est utilisée. De là découle l'hypothèse selon laquelle l'espèce EtZnOTf intervient favorablement dans le cycle catalytique. L'utilisation d'un excès de cuivre forme une plus grande quantité de EtZnOTf . Dans le mécanisme proposé (Schéma 18), cette espèce joue le rôle d'un acide de Lewis pour activer l'imine. L'état de transition A montre aussi la

capacité du ligand hémilabile (BozPHOS) à maintenir l'acide de Lewis à proximité du catalyseur grâce à la phosphine oxydée.

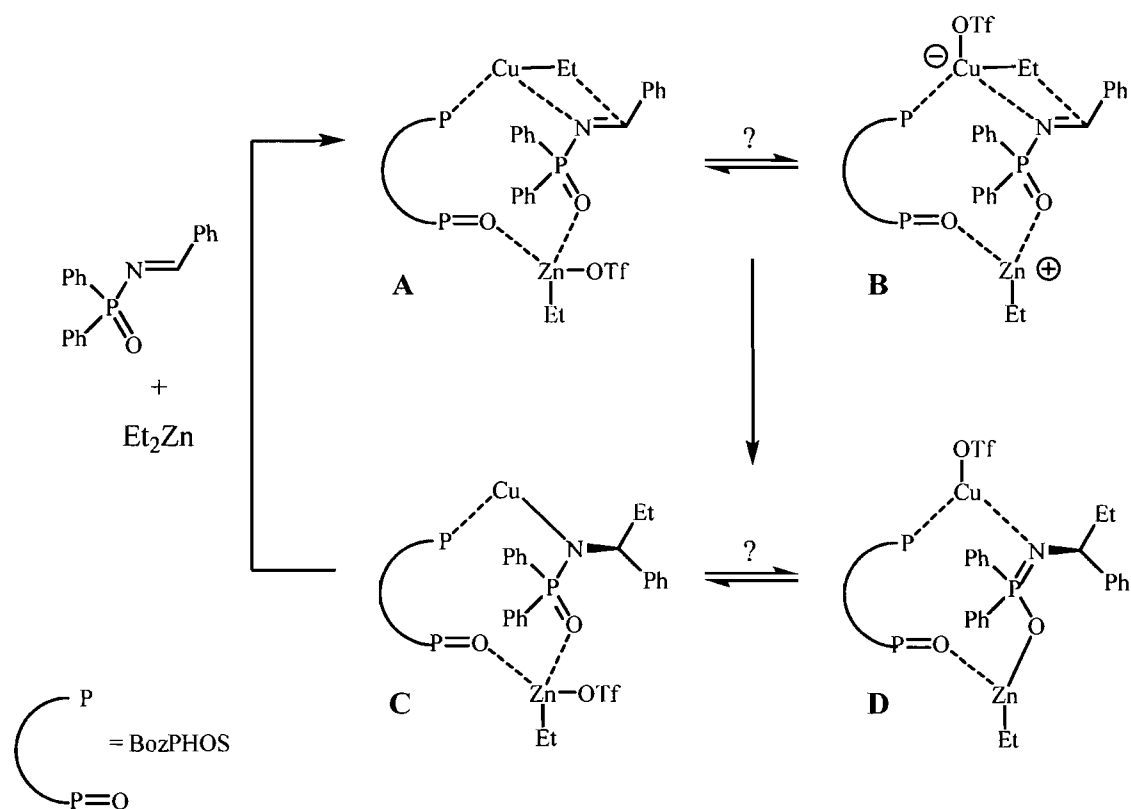


Schéma 18. État de transition postulé pour l'addition du Et_2Zn sur une N -(P,P -diphénylphosphinoyl)imine catalysée par un complexe de cuivre et de BozPHOS.

4.1.2 Cas des imines hétéroaromatiques

Le système catalytique utilisant le système $\text{EtCu(I)}\cdot\text{BozPHOS}$ exige que l'organocuvrique soit plus réactif que le diorganozincique (Et_2Zn) correspondant. Or, dans

le cas des imines hétéroaromatiques, cet équilibre est perturbé. Le diéthylzinc, suite à une complexation de l'azote de l'hétérocycle, est activé pour conduire au produit d'addition racémique (voir chapitre 1). Le problème de ces imines a été résolu par l'addition d'acide sulfinique et de triéthylborane qui complexe la base de Lewis. Ces additifs jouent probablement un rôle au niveau du substrat, en agissant comme un groupe protecteur sur la base de Lewis, et non au niveau du cycle catalytique.

La Figure 17 présente trois intermédiaires réactionnels potentiels. Le premier implique la complexation entre l'azote de l'hétérocycle et un acide de Lewis formé par le mélange du triéthylborane et de l'acide sulfinique. Le second découle de la complexation entre le triéthylborane et l'azote de l'hétérocycle. Une troisième possibilité est la complexation de l'adduit de l'imine par le triéthylborane.

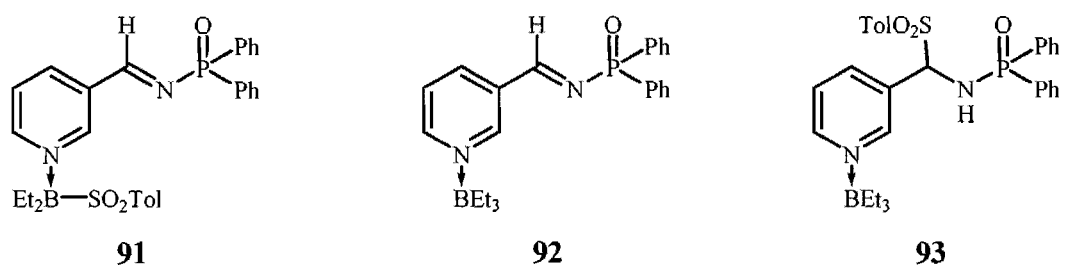


Figure 17. Trois intermédiaires possibles dans la réaction d'addition.

Il ne faut pas oublier, toutefois, que d'autres hypothèses peuvent être valables telles que celles qui impliquent une seconde complexation de l'imine par un acide de Lewis de type EtZnX ($\text{X} = \text{SO}_2\text{Tol}$, OTf).

4.2 Étude vers l'identification du chemin réactionnel

Pour procéder à l'identification du chemin réactionnel, nous nous sommes intéressés à l'effet du solvant, à l'importance de l'acide sulfinique et à l'utilisation de différents boranes et additifs protiques dans la réaction d'addition. Aussi, les expériences qui ont été effectuées et les observations visuelles obtenues lors de la réaction d'addition seront discutées.

4.2.1 Effet du solvant

Un changement de solvant peut avoir des effets importants sur la réaction. Il a déjà été vu, lors de l'addition de didécylzinc, que la présence de solvants éthers (complexants) fait chuter l'énantiosélectivité. Dans le cas du THF, non seulement il fait baisser l'énantiosélectivité, mais, en plus, les rendements sont faibles et la réaction génère des produits secondaires. Cette baisse caractéristique de l'énantiosélectivité est probablement due à une compétition qui s'exerce entre le substrat et le solvant étheré sur l'acide de Lewis (Figure 18). Les meilleurs rendements et énantiosélectivités sont obtenus avec le toluène et le chlorobenzène. Ils donnent d'ailleurs des résultats sensiblement identiques, mais, par

souci de simplicité, l'utilisation du toluène est privilégiée puisque c'est un solvant commun.^b

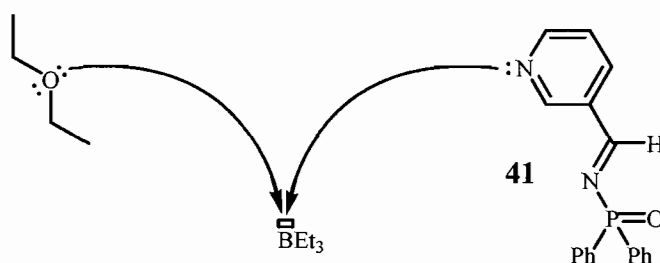
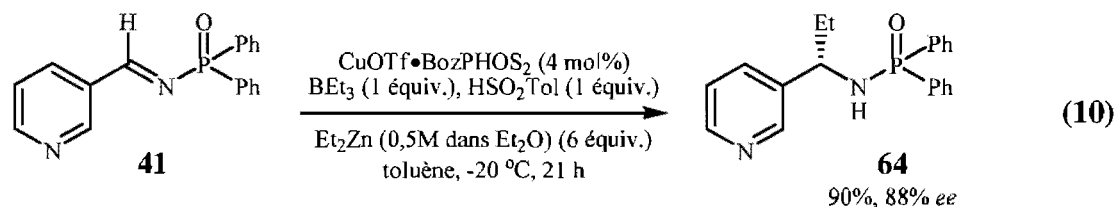
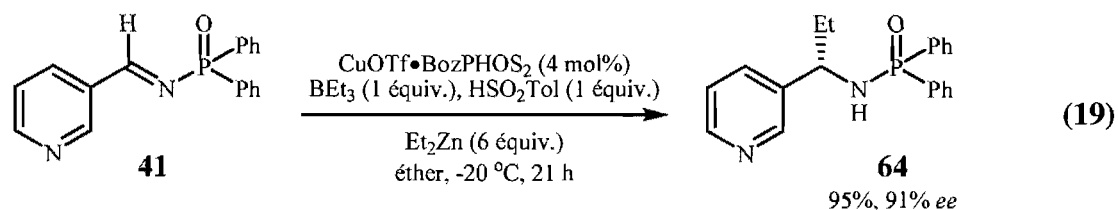


Figure 18. Illustration de la compétition entre le produit **41** et le solvant étheré sur l'acide de Lewis.

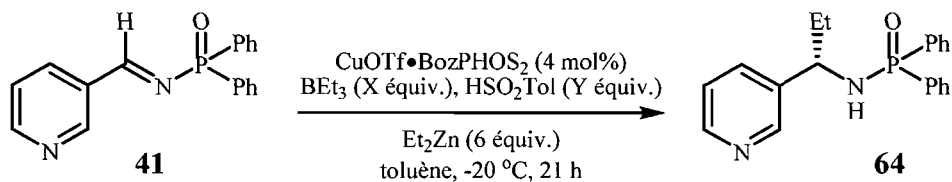
L'Équation 19 présente la réaction d'addition dans l'éther diéthylique. Il est à noter que l'énantiosélectivité observée est de 91% *ee* comparée à 88% *ee* dans l'Équation 10 (voir p. 64). Cette différence pourrait être expliquée par l'utilisation d'un mélange de solvants (diéthyléther et toluène) et à une concentration plus faible dans le cas de l'Équation 10. Il n'en demeure pas moins qu'une chute des énantiosélectivités est remarquée dans les deux cas.

b. Le prix d'un 2L de chlorobenzène anhydre (no 284513, catalogue Aldrich 2008-2009) s'élève à 172,00 \$ CAN comparativement à 66,20 \$ CAN pour le toluène anhydre (no 244511, catalogue Aldrich 2008-2009).



4.2.2 Importance de l'acide sulfinique

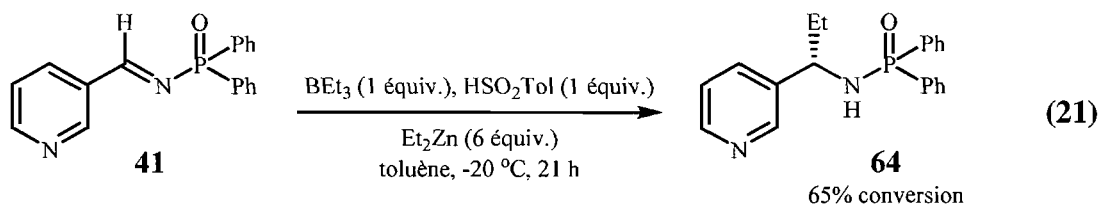
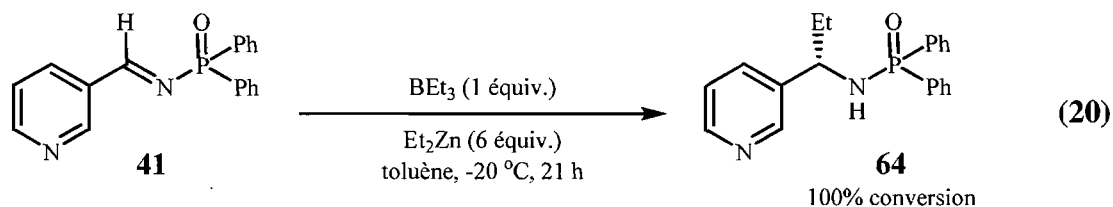
Utilisés séparément, l'acide sulfinique et le triéthylborane n'ont pas permis d'obtenir d'excellentes sélectivités. Par contre, combinés, les deux additifs ont donné des résultats en synergie. Il est possible de constater, dans le Tableau 24, à quel point l'acide sulfinique est important pour obtenir d'excellentes énantiosélectivités. En effet, lorsque celui-ci est utilisé en quantités sous-stœchiométriques, les excès énantiomères baissent de façon notable. L'utilisation d'une plus grande quantité de triéthylborane pour compenser l'absence d'acide sulfinique ne suffit pas à obtenir le niveau d'énantiosélectivités.

Tableau 24. Importance de l'acide sulfinique dans la réaction d'addition.

Entrée	BEt_3 (X équiv.)	HSO_2Tol (Y équiv.)	Conversion (%) ^a	ee (%)
1	1	1	>95	98
2	1	0	>95	10
3	2	0	>95	68
4	3	0	>95	78
5	1	0,5	>95	91
6	0	2	>95	32-89

a) les conversions sont déterminées par RMN ^1H avec standard interne.

L'acide sulfinique n'intervient pas uniquement au niveau des énantiosélectivités, mais il semble également diminuer la vitesse de réaction. En effet, lorsque l'imine **41** est placée en présence de diéthylzinc, une addition rapide de l'éthyle sur l'imine est constatée en moins de 2 h (voir Équation 4 p.32). Même avec l'utilisation d'un équivalent de triéthylborane, agissant comme acide de Lewis sur l'azote de l'hétérocycle de l'imine **41**, l'addition est tout de même observée en 21 h, et ce, en l'absence de cuivre (Équation 20). Par contre, lorsque l'imine est placée en présence de triéthylborane et d'acide sulfinique, l'addition d'éthyle sur l'imine en l'absence de cuivre n'est observée qu'à 65% de conversion (Équation 21). Il est donc possible de constater que la réaction parasite, ne passant pas par le cuivre, est plus lente lorsqu'elle est mise en présence d'acide sulfinique.



En résumé, l'acide sulfinique joue un double rôle dans le mécanisme réactionnel. En effet, il est essentiel à l'obtention de bonnes énantiosélectivités et à la diminution de la vitesse de la réaction parasite d'addition d'éthyle par le diéthylzinc. Ces deux rôles sont inter-reliés, puisqu'en diminuant la vitesse de réaction, cela permet une addition d'éthyle par l'organocuvreux complexé au ligand chiral.

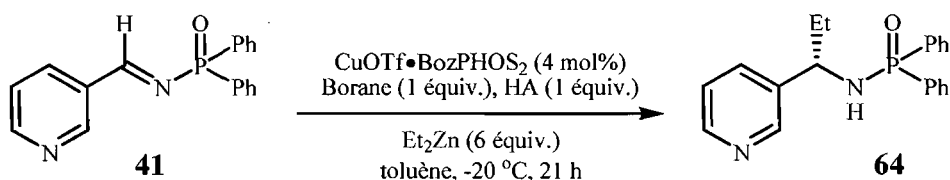
4.2.3 Utilisation de différents boranes et additifs protiques

Le Tableau 25 présente les variations obtenues en modifiant les deux additifs afin de déterminer si le BEt_3 et l'acide sulfinique sont les meilleurs additifs dans la réaction d'addition. Dans la section précédente, il a été établi que l'acide sulfinique est primordial à l'obtention de bonnes énantiosélectivités. De là, l'acide sulfinique a été remplacé par d'autres additifs protiques (entrées 1 à 4) non seulement pour obtenir plus d'information au

sujet de leur effet sur la réaction d'addition, mais aussi pour rechercher des indices potentiels sur le mécanisme réactionnel. Sans grande surprise, l'acide sulfinique demeure le plus efficace. Cela dit, les autres additifs testés donnent de bons résultats. Le plus étonnant de tous est, sans contredit, l'énantiosélectivité obtenue avec un équivalent d'eau (entrée 4). Même s'il est difficile d'expliquer ces résultats, il paraît clair que le système exige la présence d'un acide de Lewis combiné à un additif protique. Il ne suffit donc pas d'avoir plusieurs équivalents d'un acide de Lewis.

Les entrées 1, 5 et 6 présentent les variations du dérivé borane utilisé. Il est constaté que, plus l'acidité de Lewis du borane est faible, moins l'énantiosélectivité est élevée. D'excellents rendements sont obtenus dans tous les cas, sauf avec l'utilisation du triphénylborane (entrée 6) où l'addition de phényle a aussi été observée.

Tableau 25. Variation des sources de borane et d'acide dans la détermination des meilleurs additifs pour la réaction d'addition.



Entrée	Borane	HA	Rendement (%)	ee (%)
1	BEt_3	HSO_2Tol	91	98
2	BEt_3	TFA	97	95
3	BEt_3	Phenol	92	85
4	BEt_3	H_2O	95	62
5	B(OMe)_3	HSO_2Tol	95	86
6 ^{a,b}	BPh_3	HSO_2Tol	65	92

a) Un ratio 15:15:70 des produits de réduction, addition de Ph et d'addition de Et est observé par RMN ^{31}P . b) Le produit isolé était contaminé par le produit d'addition de Ph.

4.2.4 Étude spectroscopique de la réaction

L'étude de la cinétique de la réaction par RMN comporte certaines limitations à commencer par l'impossibilité de suivre la réaction d'addition telle qu'elle est présentée dans ce mémoire. En effet, la nature paramagnétique du cuivre (cas du Cu(II) et du Cu(0)) rend cette étude plutôt difficile à mettre en œuvre avec les ressources disponibles. D'emblée, il faut nous résoudre à n'étudier que certaines interactions par RMN en essayant de reproduire les conditions réactionnelles le plus fidèlement que possible. La Figure 19 présente l'évolution des spectres RMN ^1H du mélange de l'imine **41** avec un équivalent de triéthylborane et un équivalent d'acide sulfinique dans le benzène deutéré à température

ambiante. Le premier spectre est l'imine **41** pure. Le doublet situé à environ 9,4 ppm représente l'hydrogène de l'imine (en rouge) puisqu'il est couplé au phosphore (spin $\frac{1}{2}$). Ce signal est caractéristique pour cette classe de produit, et il est observé sur toutes les imines *N*-phosphinoylés. Avec le temps, ce signal disparaît pour laisser place à un singulet qui apparaît entre les deux pics du doublet. Il semble donc que le mélange de ces trois produits donne un intermédiaire dans cette réaction. Ceci est aussi constaté avec des spectres RMN ^{31}P (Annexe II) et RMN ^{11}B (Annexe III). Il n'en demeure pas moins que l'information la plus intéressante est la perte de signal provenant de l'imine de départ **41**, laissant présager plus qu'une simple complexation à un acide de Lewis. Par contre, il n'y a pas la présence d'un signal caractéristique de l'amine après 3 h. Cela ne permet donc pas d'éliminer la première hypothèse qui suggère la complexation de l'azote dans l'hétérocycle sur un acide de Lewis formé par le mélange du triéthylborane et de l'acide sulfinique (**91**).

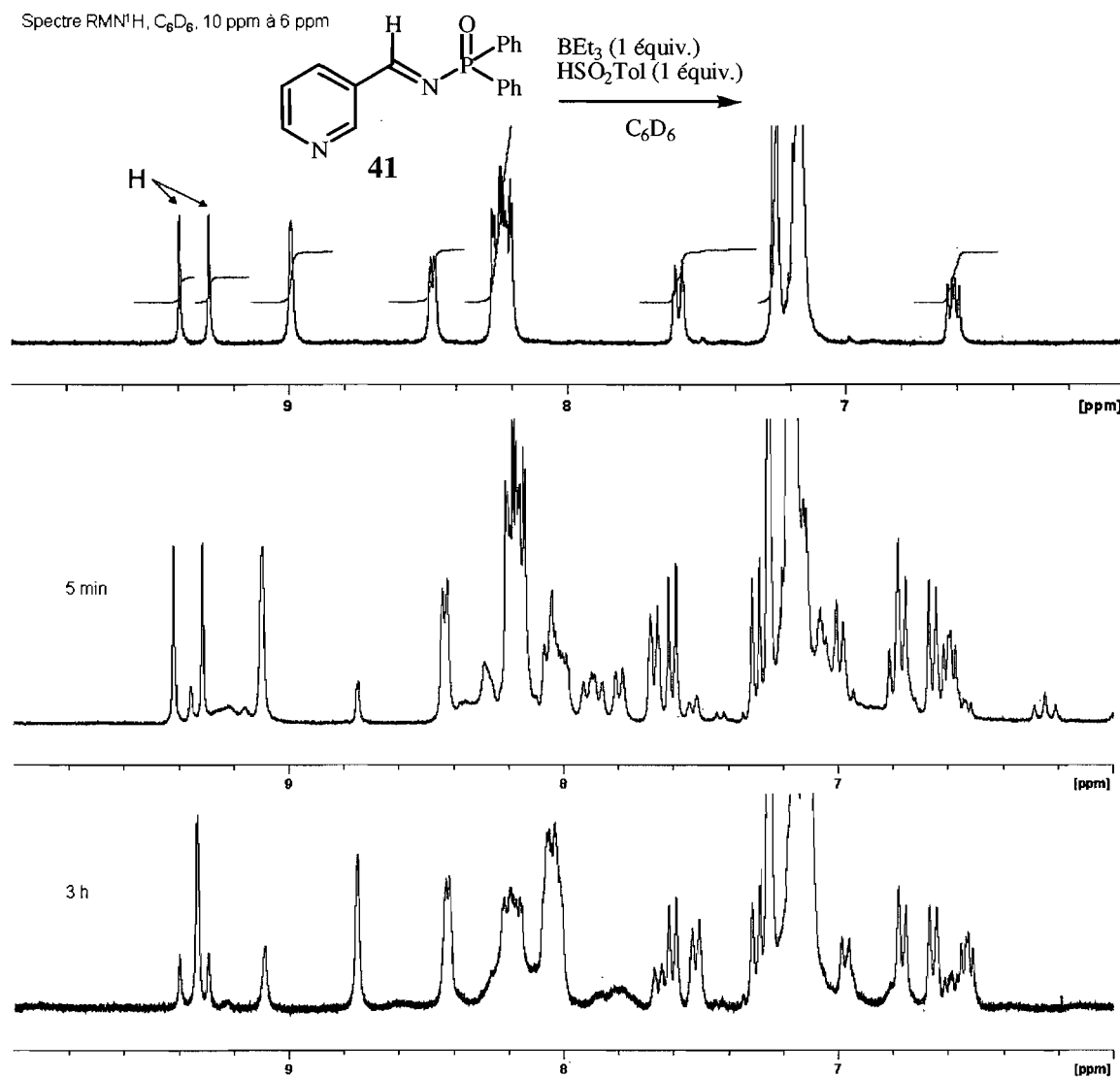


Figure 19. Étude RMN ¹H de l'évolution de l'imine **41** en présence de BEt₃ et HSO₂Tol.

4.2.5 Observations visuelles

Que ce soit les couleurs, l'exothermicité (mesure très approximative faite à la main) de la réaction, la formation de précipité ou autres types de changements, les observations visuelles peuvent indiquer des pistes de solutions quant au mécanisme réactionnel. C'est dans cette optique que les observations faites au cours des manipulations seront discutées. Tout d'abord, mentionnons que l'imine **41** n'est que partiellement soluble dans le toluène. Toutefois, lorsqu'elle est mélangée au triéthylborane, elle devient soluble, sous forme de solution jaunâtre.

Ensuite, le mélange triéthylborane-acide sulfinique dans le toluène est biphasique, alors que l'acide sulfinique demeure insoluble. De plus, aucun dégagement gazeux ou calorifique n'est observé. Par contre, lorsque l'imine est mélangée à l'acide sulfinique et au triéthylborane, une solution homogène est obtenue, dans laquelle apparaît subitement un gel blanc au bout de 5 min à température ambiante. Finalement, lorsque ce mélange est cannulé à la solution de diéthylzinc et de catalyseur de cuivre, le tout redevient parfaitement soluble.

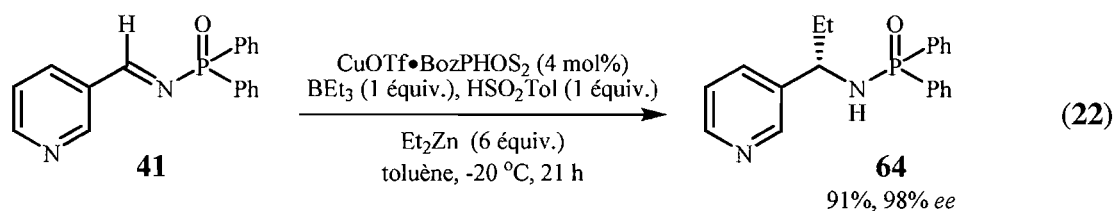
4.2.6 Retour sur les hypothèses d'identification du chemin réactionnel

Malgré toutes les données recueillies pour l'étude de l'identification du chemin réactionnel, il est impossible d'identifier hors de tout doute un chemin réactionnel. Toutefois, une combinaison des intermédiaires **92** et **93** semble être le plus réaliste. En effet, Alexandre Côté avait déjà prouvé que les adduits des imines étaient plus lentes à

réagir en raison de leur faible solubilité.⁵⁵ Ainsi, leur formation *in situ* pourrait expliquer le fait que la présence de l'acide sulfonique ralentisse la réaction. D'autre part, lorsque le diéthylzinc réagit avec l'adduit de l'imine (**93**), il y a formation d'un zincique mixte (EtZnSO₂Tol). Il peut servir d'acide de Lewis sur l'azote de l'imine (**92**), mais il peut aussi remplacer le EtZnOTf dans le mécanisme réactionnel proposé (Schéma 18). La proximité et la quantité de EtZnSO₂Tol présent dans le milieu peut donc expliquer la sélectivité qui est obtenue.

4.3 Conclusion et perspectives

L'objectif du présent mémoire était de faire le point sur l'élargissement de l'étendue de la réaction d'addition sur des *N*-(*P,P*-diphénylphosphinoyl)imines développée dans le groupe du Professeur Charette dans le domaine de la catalyse énantiosélective utilisant le BozPHOS, un ligand diphosphine monoxydé. Cela s'inscrit dans la continuité des travaux menés par le Dr Boezio et le Dr Côté, des anciens membres du groupe. En effet, des nouvelles conditions réactionnelles (Équation 22) ont été développées pour surmonter d'importantes limitations liées à la classe de substrat des imines α -hétéroaromatiques dans cette réaction d'addition.



Ensuite, cela a été appliqué à d'autres substrats hétéroaromatiques. Ces nouvelles conditions réactionnelles ont fourni des excès énantiomères allant de 90 à 99% et des rendements variant de 60 à 97%.⁶³

Malheureusement, ces conditions réactionnelles ont aussi leurs limitations. Dans le cas de l'imine **52**, la réduction est obtenue majoritairement par une élimination metallo-ène avec la bichelation du diéthylzinc. Des précurseurs à cette imine pourraient constituer une solution intéressante à explorer (voir Schéma 16, p. 78).

Finalement, une étude mécanistique a été entreprise afin de comprendre le rôle des additifs dans les nouvelles conditions réactionnelles. Même si les résultats générés ne permettent pas de tirer de conclusions exactes, il n'en demeure pas moins que cela ajoute à notre compréhension de la réaction d'addition. Pour élucider le mystère, il faudra probablement s'attarder à l'isolation du complexe cuivre-ligand et à étudier les différents complexes organométalliques en équilibre en solution.

CHAPITRE 5

Formation d'amines α -chirales hétéroaromatiques :

Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée pendant un minimum de 8 h à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard.⁶⁴ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products et Akzo Nobel Chemicals et sont de pureté « réactif ou technique ». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standard. Les solvants usuels proviennent de la société VWR et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres (tétrahydrofurane, éther diéthylique, dichlorométhane, benzène, toluène, diméthylformamide, acétonitrile, hexane, méthanol) ont été séchés par filtration sur une colonne de type GlassContour system (Irvine, CA), par distillation sur sodium/benzophénone (tétrahydrofurane, diméthoxyéthane) ou sur hydrure de calcium (triéthylamine, dichloroéthane, pyridine, di-isopropylamine, isopropanol).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0,25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0,25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution alcoolique de ninhydrine, solution aqueuse de nitrate de bismuth et d'iodure de potassium (réactif de Dragendorff). Les chromatographies éclaircies sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle R10030B (40-63 μm ; 230-240 mesh).⁶⁵

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}P ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz et 162 MHz (^{31}P)), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz (^{19}F) et 121 MHz (^{31}P)) utilisant des sondes BBO, QNP ou DUAL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm sur l'échelle δ et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de la ou des constante(s) de couplage et de l'intégration. Tous les spectres sont obtenus avec découplage complet du proton. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. La chromatographie en phase liquide à haute performance préparative a été effectuée à l'aide d'un HPLC Agilent 1100 préparatif équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur UV. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, le débit, la température du four, de la pression (« back pressure ») et le temps de rétention (tr). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un GC Agilent, utilisant l'hydrogène comme phase mobile (63 psi) et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, la température, le débit et le temps de rétention (tr). Les réactions réalisées au micro-onde ont été effectuées à l'aide d'un appareil Biotage Initiator Sixty EXP Microwave System.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Buchi et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont 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 dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 ou 0,1 dm. Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : $[\alpha]_{\lambda}^T$ (concentration (c en g/100mL), solvant).

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 h avant l'analyse. Les spectres de masse de basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation EI, ESI, ou APCI. Les spectres de masse de haute résolution ont été effectués par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits mentionnés dans le cadre du présent mémoire sont décrits en annexe (Annexe I). Par ailleurs, en accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, la caractérisation est écrite en anglais pour être conforme avec les articles publiés.

Bibliographie

1. Pour des revues sur la formation d'amines α -chirales, voir : (a) Volkmann, R. A. *In Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds, Part 1*; Schreiber, S. L., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 1, pp 355-396. (b) Kleinman, E. F.; Volkmann, R. A. *In Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X π -Bonds, Part 2*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon: Oxford 1991; Vol. 2, pp 975-1006. (c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (d) Johansson, A. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 393-407. (e) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 999-1004. (f) Risch, N.; Arend, M. *In Methods of Organic Chemistry: Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G., Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Eds, Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. 3, pp 1883-1930. (g) Enders, D.; Reinhold: U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946. (h) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438. (i) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.

2. Pour des revues sur les antibiotiques de la famille β -lactam, voir : (a) *The Chemistry of β -Lactams*; Page, M. I., Ed.; Blackie: New York, 1992. (b) *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G. I. Ed.; VCH Press: New York, 1993. (c) *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*; Morin, R. B. Gorman, M., Eds.; Academic Press: New York, 1982, Vols. 1-3.

3. Kahan, J. S.; Kahan, F.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, A. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1-12.

4. (a) Ratcliffe, R. W.; Albers-Schonberg, G. *The Chemistry of Thienamycin and Other Carbapenem Antibiotics. Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*; Morin, R. B., Gorman, M., Eds.; Academic Press: New York, 1982; Vol. 2. (b) Kametani, T.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *Heterocycles* **1982**, *17*, 463-506. (c) Albers-Schonberg, G.; Arison, B. H.; Hensens, O. D.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Kaczka, E. A.; Rhodes, R. E.; Kahan, J. S.;

Kahan, F. M.; Ratcliffe, R. W.; Walton, E.; Ruswinkle, L. J.; Morin, R. B.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6491-6499.

5. (a) Albuquerque, E. X.; Pereira, E. F. R.; Castro, N. G.; Alkondon, M., *Seminars Neurosci.* **1995**, *7* (2), 91-101. (b) Brandsch, R., *Appl. Microbio. Biotech.* **2006**, *69* (5), 493-498. (c) Crooks, P. A.; Ravard, A.; Wilkins, L. H.; Teng, L. H.; Buxton, S. T.; Dvoskin, L. P., *Drug Dev. Res.* **1995**, *36* (2), 91-102. (d) Ferguson, S. M.; Brodtkin, J. D.; Lloyd, G. K.; Menzaghi, F., *Psychopharmacology* **2000**, *152* (3), 295-303. (e) Grutter, T.; Goeldner, M.; Kotzyba-Hibert, F., *Biochem.* **1999**, *38* (23), 7476-7484. (f) Heishman, S. J.; Balfour, D. J. K.; Benowitz, N. L.; Hatsukami, D. K.; Lindstrom, J. M.; Ockene, J. K., *Addiction* **1997**, *92* (5), 615-623. (g) Seerden, J. P. G.; Tulp, M. T. M.; Scheeren, H. W.; Kruse, C. G., *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6* (11), 2103-2110.

6. (a) Leet, J. E.; Golik, J.; Hofstead, S. J.; Matson, J. A.; Lee, A. Y.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6107-6110. (b) Leet, J. E.; Schroeder, D. R.; Hofstead, S. J.; Golik, J.; Colson, K. L.; Huang, S.; Klohr, S. E.; Doyle, T. W.; Matson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7946-7948. (c) Hofstead, S. J.; Matson, J. A.; Malacko, A. R.; Marquardt, H. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1250-1254. (d) Tanaka, T.; Hiramata, M.; Fujita, K.; Imajo, S.; Ishiguro, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1205-1207. (e) Kawata, S.; Ashizawa, S.; Hiramata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12012-12013.

7. (a) Aoki, M.; Ohtsuka, T.; Yamada, M.; Ohba, Y.; Yoshizaki, H.; Yasuno, H.; Sano, T.; Watanabe, J.; Yokose, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 582-588. (b) Aoki, M.; Ohtsuka, T.; Itezono, Y.; Yokose, K.; Furihata, K.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 217-220. (c) Aoki, M.; Ohtsuka, T.; Itezono, Y.; Yokose, K.; Furihata, K.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 221-224. (d) Bagley, M. C.; Xiong, X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3401-3404. (e) Endoh, N.; Yonezawa, Y.; Shin, C. G. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2003**, *76*, 643-644.

8. (a) Ferguson, S. M.; Brodtkin, J. D.; Lloyd, G. K.; Menzaghi, F. *Psychopharmacology* **2000**, *152*, 295-303. (b) Schneider, J. S.; Pope-Coleman, A.; Van Velson, M.; Menzaghi, F.; Lloyd, G. K. *Movement Disorders* **1998**, *13*, 637-642. (c) McDonald, I. A.; Vernier, J. M.; Cosford, N.; CoreyNaeve, J. *Curr. Pharm. Des.* **1996**, *2*, 357-366. (d) Cosford, N. D. P.; Bleicher, L.; Herbaut, A.; McCallum, J. S.; Vernier, J. M.; Dawson, H.; Whitten, J. P.; Adams, P.; Chavez-Noriega, L.; Correa, L. D.; Crona, J. H.; Mahaffy, L. S.; Menzaghi, F.; Rao, T. S.; Reid, R.; Sacaan, A. I.; Santori, E.; Stauderman, K. A.; Whelan, K.; Lloyd, G. K.; McDonald, I. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3235-3237.

9. (a) Rico, J. G.; Lindmark, R. J.; Rogers, T. E.; Bovy, P. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7948-7951. (b) Zablocki, J. A.; Tjoeng, F. S.; Bovy, P. R.; Miyano, M.; Garland, R. B.; Williams, K.; Schretzman, L.; Zupec, M. E.; Rico, J. G.; Lindmark, R. J.; Toth, M. V.; McMackins, D. E.; Adams, S. P.; Panzerknodle, S. G.; Nicholson, N. S.; Taite, B. B.; Salyers, A. K.; King, L. W.; Champion, J. G.; Feigen, L. P. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 539-551. (c) Zablocki, J. A.; Rico, J. G.; Garland, R. B.; Rogers, T. E.; Williams, K.; Schretzman, L. A.; Rao, S. A.; Bovy, P. R.; Tjoeng, F. S.; Lindmark, R. J.; Toth, M. V.; Zupec, M. E.; McMackins, D. E.; Adams, S. P.; Miyano, M.; Markos, C. S.; Milton, M. N.; Paulson, S.; Herin, M.; Jacqmin, P.; Nicholson, N. S.; Panzerknodle, S. G.; Haas, N. F.; Page, J. D.; Szalony, J. A.; Taite, B. B.; Salyers, A. K.; King, L. W.; Champion, J. G.; Feigen, L. P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2378-2394.

10. (a) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056. (b) Soeta, T.; Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9723-9727. (c) Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 8-9.

11. Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941.

-
12. Brandt, P.; Hedberg, C.; Lawonn, K.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1692-1699.
13. (a) Weinreb, S. M. Orr, R. K. *Synthesis*, **2005**, 1205-1227. (b) Ramage, R.; Hopton, D.; Parrott, M. J.; Kenner, G. W.; Moore, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1357-1370.
14. Dieter, R. K.; Datar, R. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 814-823.
15. (a) Gallagher, P. T.; Lightfoot, A. P.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. *Synlett* **1995**, 445-446. (b) Brown, D. S.; Gallagher, P. T.; Lightfoot, A. P.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; Swann, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11473-11488. (c) Gallagher, P. T.; Hunt, J. C. A.; Lightfoot, A. P.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2633-2637.
- 16 (a) Takahashi, H.; Tomita, K.; Otomasu, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 668-669. (b) Takahashi, H.; Tomika, K.; Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3387-3391. (c) Takahashi, H.; Inagaki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 922-926. (d) Takahashi, H.; Suzuki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4295-4299.
- 17 (a) Enders, D.; Schubert, H.; Nübling, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1109-1110. (b) Enders, D.; Nübling, C.; Schubert, H. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1089-1100.
18. Pour une revue complète sur les méthodes de synthèse de **16**, voir : Chelucci, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2353-2383.
19. Falorni, M.; Chelucci, G.; Conti, S.; Giacomelli, G. *Synthesis* **1992**, 972-976.
20. (a) Miao, C. K.; Sorcek, R.; Jones, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2259-2262. (b) Chelucci, G.; Baldino, S.; Chessa, S.; Pinna, G. A.; Socolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3163-3169.

-
21. (a) Pfengle, W.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4261-4263. (b) Knauer, S.; Kunz, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 529-539.
22. (a) Alvaro, G.; Boga, C.; Savoia, D.; Umami Ronchi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 875-882. (b) Alvaro, G.; Savoia, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2083-2092. (c) Alvaro, G.; Pacioni, P.; Savoia, D. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 726-731. (d) Alvaro, G.; Martelli, G.; Savoia, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 775-783.
23. (a) Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387-6389. (b) Davis, F. A.; Szewczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222-2225.
24. (a) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056. (b) Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 8-9.
25. (a) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984-985. (b) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409-10410. (c) Fu, P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530-5541.
26. Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941.
27. Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797-8798.
28. Hayase, T.; Osanai, S.; Shibata, T.; Soai, K. *Heterocycles* **1998**, *48*, 139-144.
29. Pinho, P.; Andersson, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1615-1618.

-
30. Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409-10410.
31. (a) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693. (b) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261.
32. Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5405-5410.
33. Boezio, A. A. *Additions stéréosélectives sur des imines : du développement d'un auxiliaire à la catalyse asymétrique* Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, Août 2003.
34. Travaux effectués par le Dr Alessandro Boezio.
35. Pour une revue sur l'allylation des substrats d'imines, se référer à : (a) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis-Stutt.* **2005**, 2815-2829. (b) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Ogawa, C. *Ad. Syn. Cat.* **2004**, *346*, 1023-1034. (c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (d) Puentes, C. O.; Kouznetsov, V. *J. Het. Chem.* **2002**, *39*, 595-614. (e) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732-4739.
36. (a) Wei, C. M.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639. (b) Gommermann, N.; Koradin, X.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763-5766. (c) Gommermann, N.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11418-11426. (d) Gommermann, N.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 2799-2801.
37. Pour une microrevue sur la réaction de Mannich catalytique asymétrique, se référer à : Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eu. J. Org. Chem.* **2000**, 563-572.

-
38. Pour une revue sur la réaction de Strecker asymétrique, se référer à : Yet, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 875-877.
39. Pour une revue sur la réaction d'aza-Diels-Alder asymétrique, se référer à : Jorgensen K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588.
40. Hanessian, S.; Cantin, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 787-790.
41. Pour des revues sur la réaction de Fridel-Crafts asymétrique, se référer à : (a) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 550-556. (b) Jorgensen, K. A. E. *Synthesis Stutt.* **2003**, 1117-1125.
42. Exemples sélectionnés : (a) Becker, R.; Brunner, H.; Mahboobi, S.; Wiegrebe, W. *Angew. Chem., Int. Ed. En.* **1985**, *24*, 995-996. (b) Chan, Y. N. C.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400-9401. (c) Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed. En.* **1996**, *35*, 1475-1477.
43. Friestad, G. K.; Shen, Y. H.; Ruggles, E. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5061-5063.
44. (a) Boyd, D. R.; Jennings, W. B.; McGuckin, R. M.; Rutherford, M.; Saket, B. M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 582-583. (b) Boyd, D. R.; Malone, J. F.; McGuckin, R. M.; Jennings, W. B.; Rutherford, M.; Saket, B. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1145-1150. (c) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725-3728.
45. Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561-5568.
46. Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1978**, 521-524.
47. Lutz, C.; Graf, C. D.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10317-10328.

-
48. Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 10, p. 692; Vol. 77, p. 198.
49. David R. Lide, ed., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 88th Ed. (Internet Version 2008), CRC Press : Boca Raton, FL.
50. Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2587-2590.
51. Voir l'Équation 4, Chapitre 2.
52. Bonnaventure, I. *Synthèse de nouveaux ligands hémi-labiles chiraux : application à la synthèse énantiosélective* Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, Février 2008.
53. (a) Murray, S. G.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 365-414. (b) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133-5209. (c) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2007**, 67, 1297-1330. (d) Par exemple, le bromure de cuivre est commercialisé sous sa forme complexée au diméthyl sulfure (no 230502, catalogue Aldrich 2007-2008).
54. Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.
55. Côté, A. *Additions Catalytiques énantiosélectives de réactifs diorganozinciques utilisant un ligand diphosphine monoxydé* Thèse de Ph.D. Université de Montréal, Québec, Canada, Septembre 2007.
56. Côté, A.; Charrette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2771-2773.
57. Le diisopropylzinc est hautement réactif et à tendance à se décomposer radicalairement. (a) Micouin, L.; Knochel, P. *Synlett* **1997**, 327-328. (b) Gong, L.-Z.; Knochel, P. *Synlett*

2005, 267–270. (c) Kneisel, F. F.; Dochnahl, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017–1021.

58. Haaland, A.; Green, J. C.; McGrady, G. S.; Downs, A. J.; Gullo, E.; Lyall, M. J.; Timberlake, J.; Tutukin, A. V.; Volden, H. V.; Østby, K.-A. *Dalton Trans.* **2003**, 4356–4366.

59. (a) Campeau, L. C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J. P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (11), 3276–3277. (b) Mongin, O.; Rocca, P.; Thomasditdumont, L.; Trecourt, F.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2503–2508.

60. (a) Chelucci, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron :Assymetry* **2004**, *15*, 1373–1389. (b) Malkov, A. V.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3219–3222.

61. Revue sur les additions conjuguées énantiosélectives : Christoffers, J.; Korielly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279–1300.

62. Revue sur les additions conjuguées énantiosélectives catalysées au cuivre : (a) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236. (b) Alexakis, A. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 37–42. (c) Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537–555. (d) Alexakis, A. The Conjugate Addition Reaction. Dans *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, 2nd Ed.; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol. 1, pp 553–562.

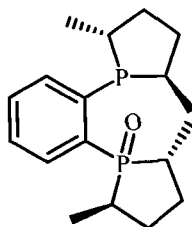
63. Article en préparation : Charette, A. B.; Tannous, J.

64. Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2nd Ed.; Wiley: New York, **1986**.

65. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Annexe I – Experimental section

(2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-phospholanyl]phenyl}- 2,5-dimethylphospholane 1-oxide



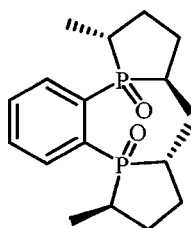
(*R,R*)-BozPHOS

(*R,R*)-BozPHOS: A 100-mL, flame-dried, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum was charged with (*R,R*)-Me-DuPHOS (1.00 g, 3.26 mmol) in a glovebox under argon atmosphere. Anhydrous THF (32 mL) was added to the flask via a syringe under argon, and the resulting colorless solution was cooled to 0 °C for 15 min using an ice bath before BH₃•DMS (10 M, 360 μL, 3.6 mmol) was added dropwise via a syringe (Note: the addition lasted 3 min). The colorless mixture was stirred for 45 min under argon at 0 °C, and H₂O₂ (35% v/v, 3 × 1.3 mL, 39 mmol) was added dropwise at 0 °C under argon in 3 portions with an interval of 30 min between each addition. (Note: 10 min were needed for each addition.) After 45 min of additional stirring at room temperature, the reaction was quenched by a dropwise addition of an aqueous sat. solution of Na₂SO₃ (40 mL) at 0 °C (Exothermic reaction with a gas formation). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL), dried over Na₂SO₄ (50 g), filtered and evaporated by rotary evaporation (30 °C, 50 mm Hg). The obtained white foam (1.163 g) and DABCO,TM that was recrystallized from a 1 : 1 mixture of MeOH and hexane (550 mg, 4.9 mmol), were added to a 100-mL, one-necked, round-bottomed flask equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar and a rubber septum. The flask

was purged under argon, then anhydrous benzene (32 mL) was added. The colorless reaction mixture was stirred at 50 °C for 5h and then concentrated by rotary evaporation (25 °C, 40 mm Hg). The white residue was purified on silica gel to afford the title compound (960 mg, 91% yield) as a white solid. The product was dissolved in CH₂Cl₂ and purified on silica gel (95 : 5 EtOAc : MeOH). The desired product then was concentrated by rotary evaporation (30 °C, 30–50 mm Hg) and could be visualized by U.V. and with a KMnO₄ solution. *e.e.* (>99%) was determined by HPLC analysis at 250 nm [Chiralpak AD, 95 : 5 hexane : *i*-PrOH, 1mL/min: (***R,R***)-BozPHOS t_r = 8.5 min, (***S,S***)-BozPHOS t_r = 10.9 min]. mp 123–125 °C; R_f = 0.30 (95 : 5 EtOAc : MeOH); $[\alpha]_D^{20}$ –250.5 (*c* 0.65, benzene); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.81 (dd, *J* = 17.3, 7.4 Hz, 3H), 0.86–1.00 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 17.6, 7.0 Hz, 3H), 1.24–1.34 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 3H), 1.59–1.73 (m, 2H), 1.79–2.02 (m, 5H), 2.38–2.47 (m, 1H), 2.52–2.80 (m, 2H), 7.01 (tddd, *J* = 7.6, 2.5, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.09 (tt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.42–7.46 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 12.8 (dd, J_{C-P} = 3.0, 0.9 Hz), 17.3 (d, J_{C-P} = 8.7 Hz), 18.3 (d, J_{C-P} = 3.7 Hz), 20.3 (d, J_{C-P} = 35.9 Hz), 31.5 (d, J_{C-P} = 9.9 Hz), 31.7 (dd, J_{C-P} = 68.0, 0.9 Hz), 32.0 (dd, J_{C-P} = 8.1, 1.8 Hz), 34.6 (d, J_{C-P} = 11.1 Hz), 34.8 (d, J_{C-P} = 13.6 Hz), 36.3 (d, J_{C-P} = 6.4 Hz), 36.6 (dd, J_{C-P} = 67.1, 5.3 Hz), 36.8 (d, J_{C-P} = 1.9 Hz), 128.1 (d, J_{C-P} = 10.6 Hz), 130.6 (d, J_{C-P} = 2.3 Hz), 134.2 (dd, J_{C-P} = 10.6, 2.5 Hz), 139.3 (dd, J_{C-P} = 82.7, 33.6 Hz), 144.1 (dd, J_{C-P} = 37.4, 9.7 Hz); ³¹P NMR (162 MHz, C₆D₆) δ 9.7 (d, *J* = 5.1 Hz), 62.4 (d, *J* = 5.1 Hz); HRMS *m/z* (MAB) calcd for C₁₈H₂₈P₂O [M]: 322.1615, found: 322.1610; Elemental analysis calcd for C₁₈H₂₈P₂O: C, 67.07; H, 8.75, found: C, 67.23; H, 8.98; IR (neat): 672, 737, 756, 1157, 1446, 2860, 2923 cm⁻¹.

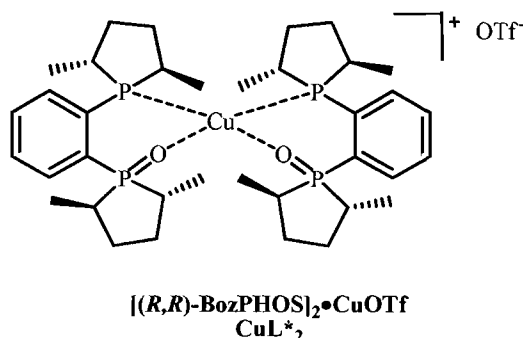
NB: For more details about the procedure, see: Côté, A.; Desrosiers, J. N.; Boezio, A. A.; Charette, A. B.; *Org. Synth.* **2006**, 83, 1–4.

(2*R*,5*R*)-1-{2-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-oxidophospholan-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholane 1-oxide



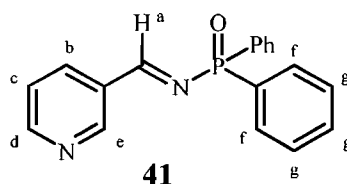
(*R,R*)-Me-DuPHOS bisoxide

(*R,R*)-Me-DuPHOS(O)₂: To a solution of (*R,R*)-Me-DUPHOS (500 mg, 1.63 mmol, 1.00 equiv) in THF (16 mL, 0.1 M) was added H₂O₂ (30% v/v, 1.0 mL, 9.8 mmol, 6.00 equiv) at 0 °C. The mixture was allowed to stir for 45 min at this temperature and slowly quenched with sat. Na₂SO₃ at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (95 : 5 to 90 : 10 AcOEt : MeOH) to afford the title compound as a white air-stable solid (519 mg, 94% yield). mp 223–225 °C; R_f = 0.38 (80 : 20 EtOAc : MeOH); [α]_D²⁰ –160 (*c* 1.36, CD₃OD); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.89 (dd, *J* = 18.9, 7.4 Hz, 6H), 1.22 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 6H), 1.41 (oc, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.81 (no, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.09–2.30 (m, 2H), 2.30–2.46 (m, 2H), 2.46–2.71 (m, 4H), 7.70–7.77 (m, 2H), 7.78–7.89 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 11.0, 18.0, 31.9 (m), 32.6 (m), 32.8 (d, *J*_{C-P} = 69.7 Hz), 37.4 (d, *J*_{C-P} = 69.5 Hz), 132.7 (dd, *J*_{C-P} = 10.6, 10.6 Hz), 132.7 (d, *J*_{C-P} = 8.6 Hz), 134.1 (dd, *J*_{C-P} = 10.6, 10.6 Hz), 135.7 (dd, *J*_{C-P} = 83.4, 5.9 Hz); ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD): δ 72.3; Elemental analysis calcd for C₁₈H₂₈P₂O₂: C, 63.89; H, 8.34, found: C, 63.82; H, 8.52; IR (neat): 3497, 3418, 2939, 2866, 1633, 1456, 11645, 1127, 998, 750, 682, 637 cm⁻¹.



[(*R,R*)-(BozPHOS)₂]•CuOTf: (CuOTf)₂•toluene (200 mg, 0.387 mmol) and (*R,R*)-BozPHOS (500 mg, 1.55 mmol) were dissolved in anhydrous MeCN (10 mL) under argon atmosphere, and the resulting green solution was stirred for 1 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (95 : 5 CH₂Cl₂ : MeOH) to afford the title compound (598 mg, 90% yield) as a light yellow solid. mp 199–201 °C; *R_f* = 0.33 (10 : 90 MeOH : CH₂Cl₂); [*α*]_D²⁰ 5.47 (*c* 2.53, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.94 (dd, *J* = 6.7, 4.7, 6H), 1.21 (dd, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 6H), 1.34–1.81 (m, 14H), 2.09–2.60 (m, 14H), 2.78–2.94 (m, 2H), 7.44–7.55 (m, 2H), 7.61–7.72 (m, 4H), 7.73–7.82 (m, 2H); ¹³C NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 13.2 (d, *J* = 3 Hz), 14.4, 15.0, 20.6 (t, *J* = 11.5 Hz), 32.6 (d, *J* = 8.6 Hz), 32.9 (d, *J* = 10 Hz), 35.2 (d, *J* = 69.5 Hz), 36.4, 36.7, 37.1 (t, *J* = 7.8 Hz), 38.5 (t, *J* = 8.8 Hz), 39.3 (d, *J* = 65.7 Hz), 121.6 (q, *J* = 321.6 Hz), 130.1 (d, *J* = 12.2 Hz), 131.8, 132.4 (dt, *J* = 14.1, 3.7 Hz), 134.5 (dt, *J* = 77.7, 7.5 Hz), 135.7 (d, *J* = 9.8 Hz), 139.0 (dt, *J* = 5.0, 5.0 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): δ -79.1; ³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂): δ 5.2 (br), 72.0 (t, *J* = 5.4 Hz); LRMS *m/z* (APCI+) calcd for C₃₇H₅₆CuF₃O₅P₄S [M-OTf]⁺: 707.3, found: 707.2. Elemental analysis calcd for C₃₇H₅₆CuF₃O₅P₄S: C, 51.83; H, 6.58; S, 3.74, found: C, 51.74; H, 6.79; S, 3.33; IR (neat): 2929, 2867, 1453, 1262, 1144, 1123, 1030, 740, 667, 635 cm⁻¹.

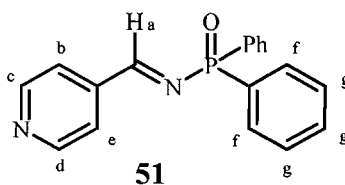
***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*)-pyridin-3-ylmethylene]phosphinic amide**



Compound 41: To a 100-mL, round-bottomed flask containing a solution of 3-pyridincarboxaldehyde (22.5 mmol, 1 equiv), diphenylphosphinic amide (5.0 g, 22.5 mmol, 1 equiv) and anhydrous triethylamine (12.8 mL, 90 mmol, 4 equiv) in dry CH₂Cl₂ (40 mL) was added dropwise, from a 25-mL round-bottomed flask, via cannula into a solution of titanium tetrachloride (1.4 mL, 12.6 mmol, 0.55 equiv) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) under Ar atmosphere at 0 °C. After complete addition (10-20 min), the mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h, and at room temperature for an additional 1 h. The mixture was poured into 600 mL of diethyl ether and filtered over Celite™. The filtrate was concentrated under vacuum and the imine was precipitated from CH₂Cl₂ with hexane to afford the title compound (31% yield) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.38 (d, *J*_{H-P} = 31.6 Hz, 1H, H_a), 9.16 (br, 1H, H_e), 8.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_d), 8.33 (dt, 1H, *J* = 1.9, 7.9 Hz, H_b), 7.99-7.91 (m, 4H, H_f), 7.56-7.43 (m, 7H, H_c and H_g); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.1 (d, *J*_{C-P} = 7.5 Hz), 153.7, 151.7, 136.2, 132.1 (d, 2C, *J*_{C-P} = 127.3 Hz), 131.9, 131.9, 131.5 (2C), 131.4 (2C), 131.1 (d, *J*_{C-P} = 24.8 Hz), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 123.8; ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 25.7; HRMS *m/z* (APCI+) Calcd for C₁₈H₁₆N₂OP [MH]⁺: 307.0995, Found: 307.0996. All spectral data are consistent with literature values.^c

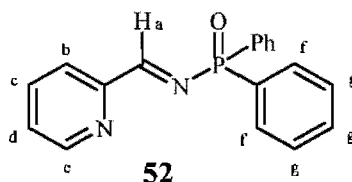
^c Pinho, P.; Andersson, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1615–1618.

***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*)-pyridin-4-ylmethylene]phosphinic
amide**



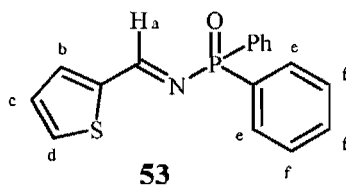
Compound 51: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (26% yield) after crystallization from diethyl ether as a yellowish solid. mp 112-115 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.34 (d, $J_{\text{H-P}} = 31.2$ Hz, 1H, H_a), 8.85 (br, 2H, H_c and H_d), 7.99-7.93 (m, 4H, H_f), 7.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H_b and H_e), 7.57-7.46 (m, 6H, H_g); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz), 150.6 (2C), 141.4 (d, $J = 5.0$ Hz), 131.9, 131.8, 131.6 (d, 2C, $J_{\text{C-P}} = 127.3$ Hz), 131.3 (2C), 131.2 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 122.5 (2C); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 25.8; HRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OP}$ $[\text{MH}]^+$: 307.09948, Found: 307.0993; IR (neat): 3066, 1625, 1558, 1438, 1412, 1200, 1126, 1108, 826 cm^{-1} .

***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*)-pyridin-2-ylmethylene]phosphinic
amide**



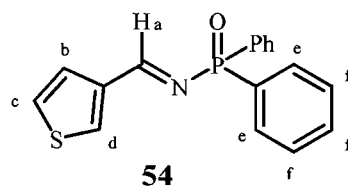
Compound 52: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (30% yield) after precipitation from CH_2Cl_2 with hexane as a white solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.40 (d, $J_{\text{H-P}} = 32.0$ Hz, 1H, H_a), 8.79 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H_e), 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_b), 7.99-7.93 (m, 4H, H_f), 7.86 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_c), 7.55-7.44 (m, 7H, H_d and H_g); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 174.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.8$ Hz), 153.7 (d, $J = 27$ Hz), 150.2, 136.7, 132.1 (d, 2C, $J_{\text{C-P}} = 126.7$ Hz), 132.0, 131.9, 131.7 (2C), 131.6 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.7, 123.1; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 25.7; HRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OP}$ $[\text{MH}]^+$: 307.09948, Found: 307.09979; IR (neat): 3066, 1625, 1558, 1438, 1412, 1200, 1126, 1108, 826 cm^{-1} . All spectral data are consistent with literature values.^d

^d Sweeney, J. B.; Cantrill, A. A.; McLaren, A. B.; Thobhani, S. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3681–3693.

***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*)-thien-2-ylmethylene]phosphinic amide**

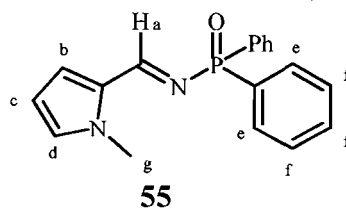
Compound 53: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which aldehyde (2 equiv) and triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (56% yield) after flash chromatography (60 to 100% EtOAc/hexane) as a white solid. mp 100-103 °C; $R_f = 0.55$ (100% EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.36 (d, $J_{\text{H-P}} = 30.9$ Hz, 1H, H_a), 7.96-7.91 (m, 4H, H_e), 7.68 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, H_b and H_d), 7.53-7.44 (m, 6H, H_f), 7.18 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_c); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz), 142.7 (d, $J = 29.2$ Hz), 136.0, 133.7, 132.6 (d, 2C, $J_{\text{C-P}} = 127.5$ Hz), 131.5, 131.4, 131.2 (2C), 131.1 (2C), 128.2 (3C), 128.1 (2C); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): δ 25.1; LRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOPS}$ $[\text{MH}]^+$: 312.0, Found: 312.1; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOPS}$: C 65.58, H 4.53, N 4.50, S 10.30; Found: C 65.36, H 4.21, N 4.45, S 10.35; IR (neat): 3057, 1598, 1573, 1437, 1421, 1195, 1124, 1107, 828 cm^{-1} .

***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*)-thien-3-ylmethylene]phosphinic amide**



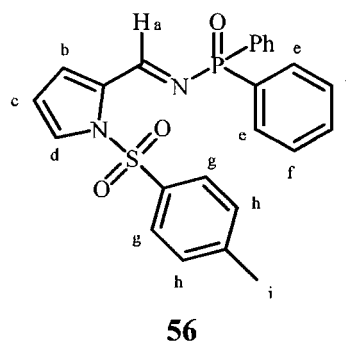
Compound 54: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which aldehyde (2 equiv) and triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (60% yield) after flash chromatography (60 % EtOAc/hexane) as an off-white solid. mp 109-110 °C; $R_f = 0.36$ (100% EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.27 (d, $J_{\text{H-P}} = 32.2$ Hz, 1H, H_a), 8.03 (dd, $J = 1.0, 2.9$ Hz, 1H, H_c), 7.95-7.90 (m, 4H, H_e), 7.73 (dd, $J = 0.9, 5.1$ Hz, 1H, H_d), 7.52-7.42 (m, 6H, H_f), 7.39-7.37 (m, 1H, H_b); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 166.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz), 140.9 (d, $J = 26.9$ Hz), 135.0, 132.6 (d, 2C, $J_{\text{C-P}} = 127.0$ Hz), 131.4 (2C), 131.2 (2C), 131.1 (2C), 128.2 (2C), 128.0 (2C), 126.8, 125.6; $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): δ 25.5; LRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOPS}$ $[\text{MH}]^+$: 312.0, Found: 312.1; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NOPS}$: C 65.58, H 4.53, N 4.50, S 10.30; Found: C 65.59, H 4.72, N 4.46, S 10.67; IR (neat): 3056, 1667, 1598, 1573, 1437, 1199, 1124, 1107, 833 cm^{-1} .

***N*-[(1*E*)-(1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)methylene]-*P,P*-
diphenylphosphinic amide**



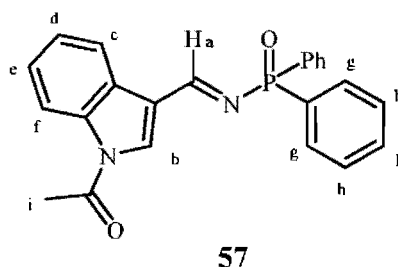
Compound 55: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which aldehyde (2 equiv) and triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (59% yield) after precipitation from CH₂Cl₂ with hexane as a yellow solid. mp 149-150 °C; R_f = 0.66 (100% EtOAc); ¹H NMR (acetone d-6, 400 MHz): δ 8.95 (d, J_{H-P} = 33.8 Hz, 1H, H_a), 7.98-7.92 (m, 4H, H_e), 7.55-7.47 (m, 6H, H_f), 7.21 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H_c), 7.03 (dd, J = 4.0, 1.7 Hz, 1H, H_d), 6.26 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H, H_b), 4.18 (s, 3H, H_g); ¹³C NMR (acetone d-6, 100 MHz): δ 160.7 (d, J_{C-P} = 6.6 Hz), 134.9 (d, 2C, J_{C-P} = 125.6 Hz), 132.7, 131.0 (3C), 130.9, 130.8 (2C), 130.3 (d, J = 26.5 Hz), 128.1 (2C), 128.0 (2C), 123.4, 109.3, 36.2; ³¹P NMR (acetone d-6, 162 MHz): δ 22.5; LRMS m/z (APCI+) Calcd for C₁₈H₁₇N₂OP [MH]⁺: 309.3, Found: 309.2; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇N₂OP: C 70.12, H 5.56, N 9.09; Found: C 69.95, H 5.48, N 9.02; IR (neat): 2951, 1600, 1572, 1484, 1348, 1190, 1055, 841 cm⁻¹.

***N*-((1*E*)-{1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)-*P,P*-diphenylphosphinic amide**



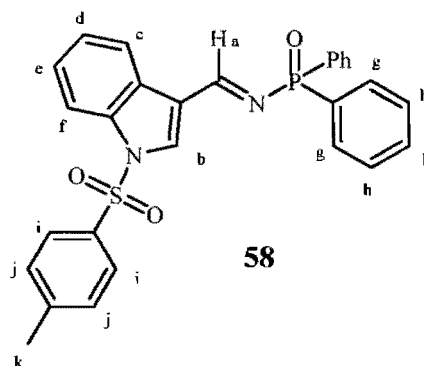
Compound 56: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which diphenylphosphinic amide (2 equiv) and triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (78% yield) after flash chromatography (100% EtOAc) as an off-white solid. mp 125-130 °C; R_f = 0.60 (100% EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.39 (d, $J_{\text{H-P}} = 32.0$ Hz, 1H, H_a), 7.85-7.80 (m, 4H, H_e), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_g), 7.60 (br, 1H, H_d), 7.50-7.39 (m, 6H, H_f), 7.30 (br, 1H, H_b), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_h), 6.39 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_c), 2.29 (s, 3H, H_i); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 160.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.2$ Hz), 145.4, 134.8, 132.4 (d, 2C, $J_{\text{C-P}} = 126.3$ Hz), 132.3 (d, $J = 32.0$ Hz), 131.4 (2C), 131.3 (2C), 131.2 (2C), 129.8 (2C), 128.9, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 126.8 (2C), 122.1, 112.5, 21.3; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 26.2; LRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ $[\text{MH}]^+$: 449.1, Found: 449.2; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$: C 64.28, H 4.72, N 6.25, S 7.15; Found: C 64.21, H 4.55, N 6.19, S 7.23; IR (neat): 3057, 1594, 1541, 1436, 1411, 1369, 1254, 1192, 1174, 1156, 1107, 1089, 843 cm^{-1} .

***N*-[(1*E*)-(1-Acetyl-1*H*-indol-3-yl)methylene]-*P,P*-
diphenylphosphinic amide**



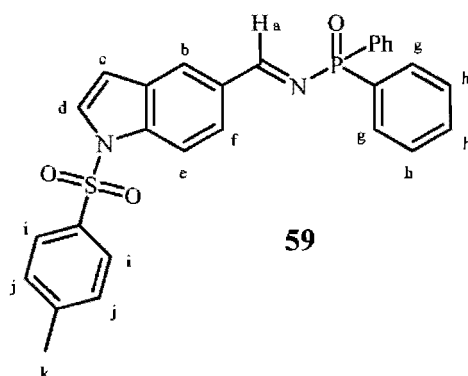
Compound 57: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (29% yield) after flash chromatography (100% EtOAc) as a yellow solid. mp 204-207 °C; R_f = 0.47 (100% EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.46 (d, $J_{\text{H-P}} = 32.8$ Hz, 1H, H_a), 8.58-8.56 (m, 1H, H_c), 8.49-8.47 (m, 1H, H_d), 8.04-7.97 (m, 5H, H_b and H_g), 7.54-7.46 (m, 8H, H_d and H_e and H_h), 2.74 (s, 3H, H_i); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 168.2, 166.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz), 136.4, 134.2, 132.8 (d, 2C, $J_{\text{C-P}} = 127.0$ Hz), 131.4 (2C), 131.2 (2C), 131.1 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 126.5, 126.4, 124.9, 122.0, 120.9 (d, $J = 27.9$ Hz), 116.2, 23.6; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 25.7; LRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ $[\text{MH}]^+$: 387.1, Found: 387.2; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$: C 71.50, H 4.96, N 7.25; Found: C 71.11, H 4.83, N 7.14; IR (neat): 3057, 1721, 1674, 1602, 1448, 1379, 1213, 1126, 848 cm^{-1} .

***N*-((1*E*)-{1-[4-Methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl}methylene)-
P,P-diphenylphosphinic amide**



Compound 58: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which diphenylphosphinic amide (2 equiv) and triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (66% yield) after flash chromatography (100% EtOAc) as an off-white solid. mp dec.229-232 °C; R_f = 0.44 (100% EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.46 (d, $J_{\text{H-P}} = 32.7$ Hz, 1H, H_a), 8.58-8.55 (m, 1H, H_c), 8.21 (s, 1H, H_b), 8.06-7.97 (m, 5H, H_f and H_g), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_i), 7.53-7.45 (m, 8H, H_d and H_e and H_h), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_j), 2.38 (s, 3H, H_k); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 167.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz), 146.9, 136.4, 136.3, 135.2, 134.0 (d, 2C, $J_{\text{C-P}} = 127.0$ Hz), 132.6, 132.5, 132.4 (2C), 132.3 (2C), 131.1 (2C), 129.4 (2C), 129.3 (2C), 128.0 (3C), 127.1, 125.8, 123.8, 121.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 28.1$ Hz), 114.3, 22.5; $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): δ 26.0; HRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ $[\text{MH}]^+$: 499.12398, Found: 449.12479; IR (neat): 3044, 1611, 1600, 1444, 1378, 1367, 1196, 1178, 1128, 978, 855 cm^{-1} .

***N*-((1*E*)-{1-[4-Methylphenyl]sulfonyl}-1*H*-indol-5-yl)methylene)-*P,P*-diphenylphosphinic amide**



Compound 59: A modified procedure for the synthesis of **41**, different from the one described in the experimental section, was followed, in which triethylamine (67.5 mmol) was used to afford the title compound (42% yield) after flash chromatography (100% EtOAc) as a white solid. mp 96-100 °C; R_f = 0.42 (100% EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.38 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 31.9 Hz, 1H, H_a), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H_b), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_f), 8.05 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H, H_e), 7.99-7.94 (m, 4H, H_g), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_i), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_d), 7.51-7.44 (m, 6H, H_h), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_j), 6.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H_c), 2.35 (s, 3H, H_k); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 173.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.5 Hz), 145.1, 137.4, 134.5, 132.7 (d, 2C, $J_{\text{C-P}}$ = 127.2 Hz), 131.4 (2C), 131.2 (2C), 131.1 (2C), 131.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 25.2 Hz), 130.6, 129.7 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.5, 126.5 (2C), 125.4, 124.6, 113.6, 109.0, 21.2; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 25.2; LRMS m/z (APCI+) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ $[\text{MH}]^+$: 499.1, Found: 499.2; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$: C 67.46, H 4.65, N 5.62, S 6.43; Found: C 67.16, H 4.62, N 5.50, S 6.30; IR (neat): 3058, 1602, 1569, 1437, 1373, 1279, 1174, 1121, 1106, 845, 724 cm^{-1} .

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. USE GAZ-TIGHT SYRINGES ONLY.

Specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et₂Zn to imines : (Conditions A - Tableau 17)

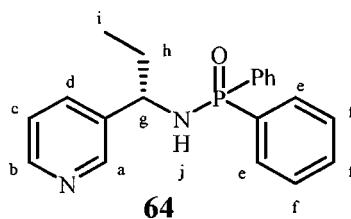
In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the copper-ligand complex [(*R,R*)-(BozPHOS)₂] \cdot CuOTf (5 mg, 0.007 mmol, 0.04 equiv) in toluene (1 mL). The resulting heterogeneous solution was stirred for 10 min at 0 °C. Neat Et₂Zn (50 μ L, 0.490 mmol, 3 equiv) was added and stirred for an additional 10 min at 0 °C. A cold (0 °C) suspension of the imine (0.163 mmol, 1 equiv) in toluene (1.5 mL + 1 mL to rinse) was transferred to the catalyst solution via a large-diameter cannula. After stirring for 21 h at 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification by silica gel column chromatography afforded the desired product as an off-white solid.

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. USE GAZ-TIGHT SYRINGES ONLY.

Specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et₂Zn to imines : (Conditions B - Tableau 17)

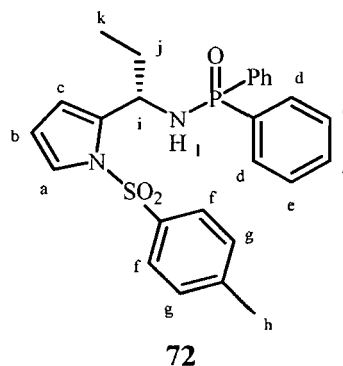
In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the copper-ligand complex [(*R,R*)-(BozPHOS)₂]₂CuOTf (5 mg, 0.007 mmol, 0.04 equiv) in toluene (1 mL). The resulting heterogeneous solution was stirred for 10 min at -20 °C. Neat Et₂Zn (100 μL, 0.978 mmol, 6 equiv) was added and stirred for an additional 10 min at -20 °C. To a suspension of the imine (0.163 mmol, 1 equiv) and HSO₂Tol (25 mg, 0.163 mmol, 1 equiv) in toluene (1.5 mL + 1 mL to rinse), neat BEt₃ (25 μL, 0.163 mmol, 1 equiv) was added. The resulting solution was transferred to the catalyst solution via a large-diameter cannula. After stirring for 21 h at -20 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification by silica gel column chromatography to afford the desired product as an off-white solid.

**(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(pyridin-3-yl)propyl)phosphinic
amide**



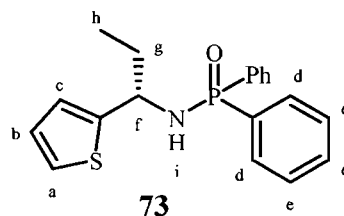
Compound 64: The specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et_2Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed to afford the title compound (91% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH_2Cl_2) as an off-white solid. *e.e.* (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 20% MeOH, 2ml/min, 40 °C, 200 bar: (*R*)-**64** t_r 3.80 min, (*S*)-**64** t_r 4.49 min). mp 134-136 °C; R_f = 0.3 (7% MeOH in CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ -27.8 (*c* 0.83, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H_b), 8.40 (br, 1H, H_a), 7.91-7.71 (m, 4H, H_e), 7.54-7.31 (m, 7H, H_d and H_f), 7.22 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H, H_c), 4.21-4.13 (m, 1H, H_g), 3.29-3.26 (m, 1H, H_j), 2.09-1.81 (m, 2H, H_h), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_i); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 147.9, 134.3, 134.2, 132.1, 132.1, 132.0, 132.0, 131.6, 131.6, 131.5, 131.5, 131.5, 131.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 54.5, 31.8, 10.2; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 23.1; HRMS m/z (ESI+) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OP}$ $[\text{MH}]^+$: 337.14643, Found: 337.14764; IR (neat): 3152, 3056, 2964, 2931, 2873, 1437, 1183, 1122, 1109, 1059, 1025, 908 cm^{-1} .

(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)propyl)phosphinic amide



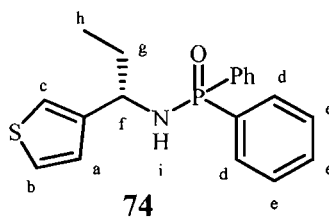
Compound 72: The specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et₂Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed to afford the title compound (79% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) as an off-white solid. *e.e.* (99%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AS, 15% EtOH, 2ml/min, 50 °C, 200 bar: (*S*)-**72** *t_r* 7.32 min, (*R*)-**72** *t_r* 10.11 min). mp 161-162 °C; *R_f* = 0.46 (7% MeOH in CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ -7.3 (*c* 0.83, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.82-7.71 (m, 4H, H_d), 7.47-7.27 (m, 8H, H_e and H_f), 7.17 (dd, *J* = 2.2, 2.8 Hz, 1H, H_b), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_g), 6.17-6.15 (m, 2H, H_a and H_c), 4.56-4.45 (m, 1H, H_i), 3.70-3.64 (m, 1H, H_l), 2.34 (s, 3H, H_h), 2.01-1.82 (m, 2H, H_j), 0.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_k); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 145.6, 138.4 (d, *J*_{C-P} = 6.5 Hz), 137.1, 134.6 (d, *J*_{C-P} = 43.8 Hz), 133.1, 133.0, 132.9 (d, *J*_{C-P} = 44.7 Hz), 132.7, 132.6, 132.5, 132.5, 132.4, 132.3, 130.8, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 127.3, 124.4, 114.7, 112.6, 51.8, 32.5 (d, *J*_{C-P} = 3.4 Hz), 22.5, 11.2; ³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz): δ 22.6; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₂₆H₂₈N₂O₃PS [MH]⁺: 479.15528, Found: 479.15669; Anal. Calcd for C₂₆H₂₇N₂O₃PS: C 65.26, H 5.69, N 5.85, S 6.70; Found: C 65.02, H 5.74, N 5.75, S 6.65; IR (neat): 3192, 3057, 2966, 2931, 1438, 1364, 1189, 1174, 1147, 1122, 1108, 1088, 1055, 909 cm⁻¹.

**(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(thiophen-2-yl)propyl)phosphinic
amide**



Compound 73: The specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et₂Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed to afford the title compound (85% yield) after flash chromatography (40% EtOAc in hexane) as an off-white solid. *e.e.* (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 20% MeOH, 2ml/min, 40 °C, 200 bar: (*R*)-**73** *t_r* 3.97 min, (*S*)-**73** *t_r* 4.68 min). mp 125 °C; *R_f* = 0.58 (40% EtOAc in hexane); [α]_D²⁰ -33.3 (*c* 0.83, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.95-7.84 (m, 4H, H_d), 7.53-7.35 (m, 6H, H_e), 7.20 (dd, *J* = 1.1, 5.1 Hz, 1H, H_a), 6.90 (dd, *J* = 3.5, 5.1 Hz, 1H, H_b), 6.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_c), 4.47-4.36 (m, 1H, H_f), 3.32-3.27 (m, 1H, H_i), 2.13-1.87 (m, 2H, H_g), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_h); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 148.8 (d, *J*_{C-P} = 7.4 Hz), 134.2 (d, *J*_{C-P} = 95.5 Hz), 133.4, 133.3, 132.8, 132.7, 132.7, 132.6, 132.5 (d, *J*_{C-P} = 97.7 Hz), 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 127.6, 125.1, 124.8, 53.6, 33.6 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz), 11.0; ³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz): δ 22.9; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₁₉H₂₁NOPS [MH]⁺: 342.1076, Found: 342.10917; IR (neat): 3154, 3076, 3055, 2963, 2929, 2872, 1438, 1190, 1123, 1109, 909 cm⁻¹.

**(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(thiophen-3-yl)propyl)phosphinic
amide**



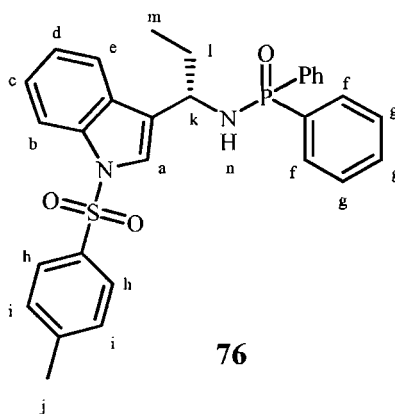
Compound 74: The specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et_2Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed to afford the title compound (88% yield) after flash chromatography (40% EtOAc in hexane) as an off-white solid. *e.e.* (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 20% MeOH, 2ml/min, 40 °C, 200 bar: (*R*)-**73** t_r 4.00 min, (*S*)-**73** t_r 5.04 min). mp 143-145 °C; $R_f = 0.67$ (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} -55.9$ (c 0.83, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.91-7.78 (m, 4H, H_d), 7.52-7.34 (m, 6H, H_e), 7.28-7.26 (m, 1H, H_b), 7.02-7.00 (m, 2H, H_a and H_c), 4.30-4.19 (m, 1H, H_f), 3.22-3.17 (m, 1H, H_i), 2.04-1.80 (m, 2H, H_g), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_h); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 145.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 134.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 73.6$ Hz), 133.4, 133.2, 132.7, 132.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 75.9$ Hz), 132.6, 132.6, 132.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 126.9, 126.8, 121.9, 53.6, 32.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz), 11.1; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121 MHz): δ 23.0; HRMS m/z (ESI+) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NOPS}$ $[\text{MH}]^+$: 342.1076, Found: 342.10916; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NOPS}$: C 66.84, H 5.90, N 4.10, S 9.39; Found: C 66.44, H 5.82, N 4.02, S 9.25; IR (neat): 3169, 3071, 3050, 2963, 2930, 2872, 1437, 1185, 1122, 1109, 909 cm^{-1} .

(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(1-tosyl-1H-indol-5-yl)propyl)phosphinic amide

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

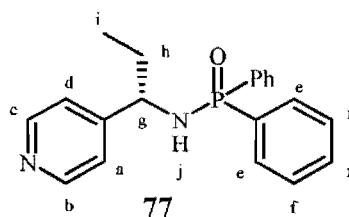
Compound 75: The specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et₂Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed to afford the title compound (97% yield) after flash chromatography (4% MeOH in CH₂Cl₂) as an off-white solid. *e.e.* (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 20% MeOH, 2ml/min, 60 °C, 200 bar: (*R*)-**75** *t_r* 10.56 min, (*S*)-**75** *t_r* 18.49 min). mp 97-98 °C; *R_f* = 0.35 (5% MeOH in CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ -64.2 (*c* 0.83, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.89-7.65 (m, 7H, H_e H_f and H_h), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_c), 7.46-7.11 (m, 10H, H_a H_b H_i and H_g), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_d), 4.22-4.11 (m, 1H, H_k), 3.35-3.29 (m, 1H, H_n), 2.35 (s, 3H, H_j), 2.06-1.79 (m, 2H, H_l), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_m); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 145.0, 138.8 (d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz), 135.3, 133.9, 133.5 (d, *J*_{C-P} = 82.2 Hz), 132.5 132.4, 131.9, 131.8, 131.8 (d, *J*_{C-P} = 84.5 Hz), 131.7 (2C), 131.6, 131.5, 130.7, 129.9, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.9, 126.6, 123.3, 119.5, 113.4, 109.0, 57.1, 32.6 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz), 21.6, 10.7; ³¹P NMR (CDCl₃, 121 MHz): δ 23.1; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₃₀H₃₀N₂O₃PS [MH]⁺: 529.17093, Found: 529.17156; IR (neat): 3144, 3057, 2964, 2930, 2873, 1595, 1438, 1368, 1271, 1187, 1171, 1123, 1109, 1092, 997, 908 cm⁻¹.

(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)propyl)phosphinic amide



Compound 76: The specific procedure for the catalytic enantioselective addition of Et_2Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed to afford the title compound (82% yield) after flash chromatography (2% MeOH in CH_2Cl_2) as an off-white solid. *e.e.* (94%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 20% MeOH, 2ml/min, 40 °C, 200 bar: (*R*)-**77** t_r 6.07 min, (*S*)-**77** t_r 13.84 min). mp 105-107 °C; R_f = 0.38 (5% MeOH in CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20}$ -41.4 (c 0.83, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_e), 7.89-7.71 (m, 6H, H_f and H_h), 7.53-7.38 (m, 6H, H_a H_b H_c H_d and H_i), 7.33-7.15 (m, 6H, H_g), 4.45-4.37 (m, 1H, H_k), 3.34-3.29 (m, 1H, H_n), 2.34 (s, 3H, H_j), 2.09-1.99 (m, 2H, H_l), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 145.8, 136.4, 135.9, 134.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 85.3 Hz), 133.2 133.1, 132.8, 132.8, 132.7 (2C), 132.6, 132.6, 132.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 89.2 Hz), 130.7, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 127.6, 125.7, 125.6, 124.3, 124.0, 120.9, 114.7, 50.6, 31.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.2 Hz), 22.4, 11.2; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121 MHz): δ 23.6; HRMS m/z (ESI+) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ $[\text{MH}]^+$: 529.17093, Found: 529.1721; IR (neat): 3166, 3057, 2965, 2930, 2874, 1596, 1447, 1438, 1363, 1283, 1186, 1172, 1123, 1091, 1020, 971, 908 cm^{-1} .

**(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(pyridin-4-yl)propyl)phosphinic
amide**



Compound 77: A modified procedure for the catalytic enantioselective addition of Et_2Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed where BEt_3 (2 equiv) was used to afford the title compound (60% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH_2Cl_2) as an off-white solid. *e.e.* (90%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 20% MeOH, 1ml/min, 40 °C, 200 bar: (*R*)-**76** t_r 8.09 min, (*S*)-**76** t_r 10.40 min). mp 147-148 °C; $R_f = 0.13$ (5% MeOH in CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} -25.1$ (c 0.83, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, H_b and H_c), 7.91-7.70 (m, 4H, H_e), 7.54-7.30 (m, 6H, H_f), 7.10 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, H_a and H_d), 4.17-4.05 (m, 1H, H_g), 3.51-3.40 (m, 1H, H_j), 2.03-1.76 (m, 2H, H_h), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_i); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 153.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz), 150.7, 133.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 65.7$ Hz), 133.3, 133.2, 133.0, 132.9, 132.8, 132.7 (2C), 132.6, 132.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 68$ Hz), 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 122.6, 56.7, 32.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.3$ Hz), 11.1; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121 MHz): δ 23.6; HRMS m/z (ESI+) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OP}$ $[\text{MH}]^+$: 337.14643, Found: 337.14787; IR (neat): 3151, 3055, 2967, 2928, 2870, 1600, 1438, 1188, 1124, 1108, 1061, 908 cm^{-1} .

CAUTION: NEAT DIETHYLZINC IS HIGHLY PYROPHORIC. USE GAZ-TIGHT SYRINGES ONLY.

Procedure to prepare Zn(OMe)₂:^e

To a solution of Et₂Zn (12.35g, 100 mmol) in anhydrous Et₂O (500 mL) was added dropwise anhydrous MeOH (10 mL). CAUTION: FLAMMABLE GAS GENERATION AND EXOTHERMIC REACTION. After stirring overnight the heterogeneous mixture, the benzene and the solvent was evaporated under reduced pressure to remove the adsorbed MeOH by forming an azeotrope with benzene. This co-evaporation step was repeated once more. The final compound was a white and fluffy solid, which was stored in a glovebox (storage in a dessicator is also appropriate).

^e The synthesis of Zn(OMe)₂ from LiOMe and ZnCl₂ is also known, but has never been tested with our methodology: Mehrotra, R. C.; Arora, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1969**, *370*, 300–309.

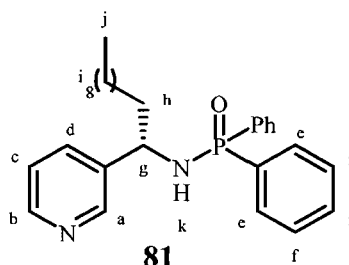
General procedure to prepare R_2Zn from $Zn(OMe)_2$ and $RMgCl$:

To a test tube (18 x 100 mm) equipped with a magnetic stirrer (under argon atmosphere) charged with $Zn(OMe)_2$ (637 mg, 5 mmol) was added anhydrous Et_2O (5 mL) at room temperature. The heterogeneous solution was stirred for 5-15 min and cooled to 0 °C for another 5-15 min. A solution of $RMgCl$ (2M) in Et_2O (9.75 mmol) was added dropwise with vigorous stirring over 5-10 min at 0 °C (if necessary, stir manually or mechanically), and the heterogeneous solution was allowed to stir at room temperature for 1h. The mixture was then centrifuged for 5-15 min (or filtered) and the R_2Zn solution (~ 0.5 M)^{f,g} was gently transferred via cannula into an empty flame-dried flask purged with argon (flask was weighed before cannulation). The solution was then concentrated under dynamic vacuum and put under argon again. The flask was then weighed to obtain the mass of R_2Zn . It was then dissolved in toluene to make a 0.5 M solution that was used in the following reaction mixture.

^f For a more precise concentration: Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis*, **2006**, 890–891.

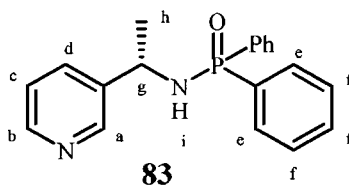
^g The volume of the recovered solution is dependent on the nature and the rate of addition (slower addition gives more compact solid and more solution) of the Grignard reagent. For example, 6 mL of Et_2Zn solution (0.5 M) was obtained with $EtMgCl$.

**(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(pyridin-3-yl)undecyl)phosphinic
amide**



Compound 81: A modified procedure for the catalytic enantioselective addition of Et_2Zn to imines (Conditions B) described in the experimental section was followed, in which Et_2Zn was replaced by freshly made $(\text{C}_{10}\text{H}_{21})_2\text{Zn}$ (19 equiv) following the general procedure to prepare R_2Zn from $\text{Zn}(\text{OMe})_2$, to afford the title compound (70% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH_2Cl_2) as an off-white solid. *e.e.* (93%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 20% MeOH, 2ml/min, 40 °C, 200 bar: (*R*)-**81** t_r 4.40 min, (*S*)-**81** t_r 6.32 min). mp 96-97 °C; $R_f = 0.37$ (7% MeOH in CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} -16.8$ (c 0.83, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.48 (br, 1H, H_b), 8.38 (br, 1H, H_a), 7.91-7.71 (m, 4H, H_e), 7.54-7.30 (m, 7H, H_d and H_f), 7.20 (dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz, 1H, H_c), 4.27-4.15 (m, 1H, H_g), 3.27-3.23 (m, 1H, H_k), 2.02-1.74 (m, 2H, H_h), 1.31-1.09 (m, 16H, H_i), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_j); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 149.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz), 134.9, 134.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 73.0$ Hz), 133.3, 133.2, 132.9, 132.8, 132.7, 132.7, 132.6, 132.5, 132.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 75.5$ Hz), 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 124.2, 54.4, 40.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.3$ Hz), 32.7, 30.4, 30.3, 30.2, 30.1, 30.0, 26.8, 23.5, 14.9; ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 23.2; HRMS m/z (ESI+) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OP}$ $[\text{MH}]^+$: 449.27163, Found: 449.2731; IR (neat): 3166, 3055, 2924, 2853, 1454, 1438, 1184, 1123, 1110, 912 cm^{-1} .

**(S)-P,P-Diphenyl-N-(1-(pyridin-3-yl)propyl)phosphinic
amide**



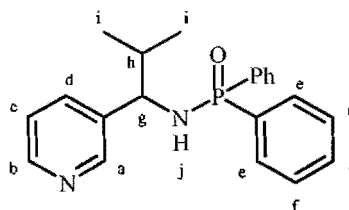
Compound 83: In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the copper-ligand complex [(*R,R*)-(BozPHOS)₂] \cdot CuOTf (7 mg, 0.008 mmol, 0.05 equiv) in toluene (1 mL). The resulting heterogeneous solution was stirred for 10 min at 0 °C. Neat Me₂Zn (70 μ L, 0.978 mmol, 6 equiv) was added and stirred for an additional 10 min at 0 °C. To a suspension of the imine (0.163 mmol, 1 equiv) and HSO₂Tol (25 mg, 0.163 mmol, 1 equiv) in toluene (1.5 mL + 1 mL to rinse) was added neat B(OMe)₃ (20 μ L, 0.163 mmol, 1 equiv). The resulting solution was transferred to the catalyst solution via a large-diameter cannula and was stirred at room temperature. After stirring for 48 h, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification afforded the title compound (89% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) as an off-white solid. *e.e.* (82%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD, 10% MeOH, 2ml/min, 40 °C, 200 bar: (*R*)-**83** *t_r* 13.65 min, (*S*)-**83** *t_r* 15.05 min). mp 57-58 °C; *R_f* = 0.21 (7% MeOH in CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ -30.5 (*c* 0.83, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.51 (br, 1H, H_b), 8.46 (br, 1H, H_a), 7.93-7.74 (m, 4H, H_e), 7.65 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, d), 7.52-7.32 (m, 6H, H_f), 7.21 (dd, *J* = 4.7, 7.8 Hz, 1H, H_c), 4.47-4.35 (m, 1H, H_g), 3.49 (br, 1H, H_i), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_h); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.1, 148.6, 134.8, 133.9 (d, *J*_{C-P} = 58.0 Hz), 133.2, 133.0, 132.9, 132.8, 132.8, 132.7, 132.6, 132.2 (d, *J*_{C-P} = 59.9 Hz), 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 124.3, 49.8, 26.3 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz); ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 23.6;

XXVIII

HRMS m/z (ESI+) Calcd for $C_{19}H_{20}N_2OP$ $[MH]^+$: 323.13078, Found: 323.13173;

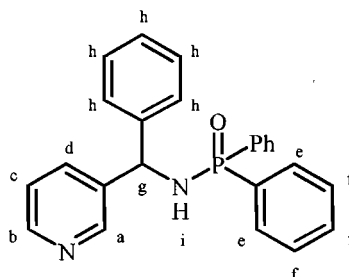
IR (neat): 3148, 3055, 2974, 2870, 1437, 1183, 1123, 1109, 1025, 966 cm^{-1} .

***N*-(2-Methyl-1-(pyridin-3-yl)propyl)-*P,P*-
diphenylphosphinic amide**

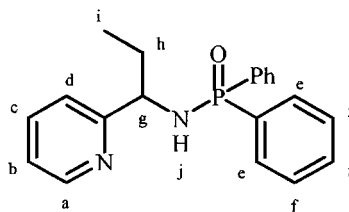


In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the imine **41** (100 mg, 0.326 mmol, 1 equiv) in diethyl ether (5 mL). To the resulting solution was added freshly titrated *i*PrMgCl (2 equiv) and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification afforded the title compound (89% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) as an off-white solid. mp 152-153 °C; *R_f* = 0.39 (5% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.47 (dd, *J* = 1.4, 4.7 Hz, 1H, H_b), 8.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_a), 7.88-7.63 (m, 4H, H_e), 7.57-7.25 (m, 7H, H_d and H_f), 7.19 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H, H_c), 4.03-3.94 (m, 1H, H_g), 3.39-3.33 (m, 1H, H_j), 2.11-1.99 (m, 2H, H_h), 0.94 (dd, *J* = 6.7, 56.2 Hz, 6H, H_i); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.5, 149.1, 139.0 (d, *J*_{C-P} = 3.5 Hz), 135.4, 133.9 (d, *J*_{C-P} = 75.9 Hz), 133.4, 133.2, 132.8 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 132.7, 132.6 (2C), 132.2 (d, *J*_{C-P} = 79.3 Hz), 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 123.9, 59.9, 36.3 (d, *J*_{C-P} = 4.8 Hz), 20.0, 19.9; ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 23.3; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₂₁H₂₄N₂OP [MH]⁺: 351.16208, Found: 351.16321; IR (neat): 3170, 3055, 2959, 2923, 2870, 1438, 1185, 1123, 1109, 1071, 907 cm⁻¹.

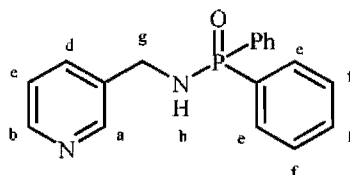
***P,P*-Diphenyl-*N*-(phenyl(pyridin-3-yl)methyl)phosphinic
amide**



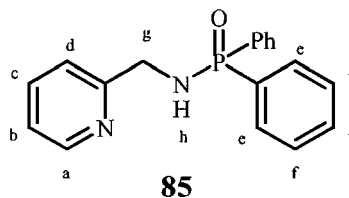
In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the imine **41** (100 mg, 0.326 mmol, 1 equiv) in diethyl ether (5 mL). To the resulting solution was added freshly titrated PhMgCl (2 equiv) and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification afforded the title compound (93% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) as an off-white solid. mp 150 °C (dec); R_f = 0.3 (7% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.45-8.43 (m, 2H, H_a and H_b), 7.87-7.77 (m, 4H, H_e), 7.69 (dt, *J* = 2.5, 7.9 Hz, 1H, H_d), 7.50-7.17 (m, 12H, H_c H_f and H_h), 5.48 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_g), 3.94-3.89 (m, 1H, H_i); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.9, 149.3, 143.0 (d, *J*_{C-P} = 5.0 Hz), 139.0 (d, *J*_{C-P} = 4.1 Hz), 136.3, 133.6 (d, *J*_{C-P} = 10.3 Hz), 133.2, 133.1, 133.0, 132.9, 132.8, 132.6 (d, *J*_{C-P} = 9.8 Hz), 131.9, 131.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8 (d, *J*_{C-P} = 12.3 Hz), 128.5, 128.3, 124.2, 57.5; ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 24.1; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₂₄H₂₂N₂OP [MH]⁺: 385.14643, Found: 385.14811; IR (neat): 3147, 3058, 2864, 1438, 1185, 1124, 1109, 1088, 1069, 908 cm⁻¹.

***P,P*-Diphenyl-*N*-(1-(pyridin-2-yl)propyl)phosphinic amide****84**

In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the imine **52** (100 mg, 0.326 mmol, 1 equiv) in diethyl ether (5 mL). To the resulting solution was added freshly titrated EtMgCl (2 equiv) and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl solution, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification afforded the title compound (95% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) as an off-white solid. mp 128-130 °C; R_f = 0.14 (5% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_a), 7.88-7.68 (m, 4H, H_e), 7.52 (td, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H, H_c), 7.46-7.26 (m, 6H, H_f), 7.12-7.09 (m, 1H, H_b), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_d), 4.43-4.37 (m, 1H, H_g), 4.25-4.14 (m, 1H, H_j), 1.96-1.80 (m, 2H, H_h), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_i); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.0 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz), 150.1, 137.1, 134.7 (d, *J*_{C-P} = 51.2 Hz), 133.1, 133.0, 133.0 (d, *J*_{C-P} = 50.3 Hz), 132.8, 132.6, 132.5, 132.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 122.9, 122.8, 57.6, 32.7 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz), 10.7; ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 23.2; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₂₀H₂₂N₂OP [MH]⁺: 337.1464, Found: 337.14805; IR (neat): 3171, 3055, 2966, 2934, 2870, 1438, 1194, 1123, 910 cm⁻¹.

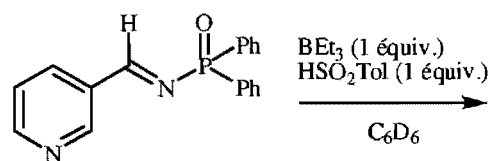
***P,P*-Diphenyl-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)phosphinic amide**

In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the imine **41** (100 mg, 0.326 mmol, 1 equiv) in methanol (3 mL). To the resulting solution was added NaBH₄ (25mg, 0.752, 2 equiv) and the resulting solution was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with H₂O and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification afforded the title compound (94% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) as an oil. R_f = 0.31 (5% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (br, 1H, H_a), 8.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_b), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_d), 7.92-7.85 (m, 4H, H_e), 7.57-7.43 (m, 7H, H_c and H_f), 4.20 (dd, *J* = 3.4, 10.9 Hz, 2H, H_g), 3.78-3.69 (m, 1H, H_h); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.3, 147.1, 140.0, 139.0 (d, *J*_{C-P} = 5.4 Hz), 133.2, 133.1, 133.1, 132.9 (2C), 132.8 (2C), 131.4, 129.7 (2C), 129.6 (2C), 126.1, 42.8; ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 25.6; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₁₈H₁₈N₂OP [MH]⁺: 309.11513, Found: 309.1159; IR (neat): 3150, 2922, 2849, 1438, 1178, 1124, 1110, 910 cm⁻¹.

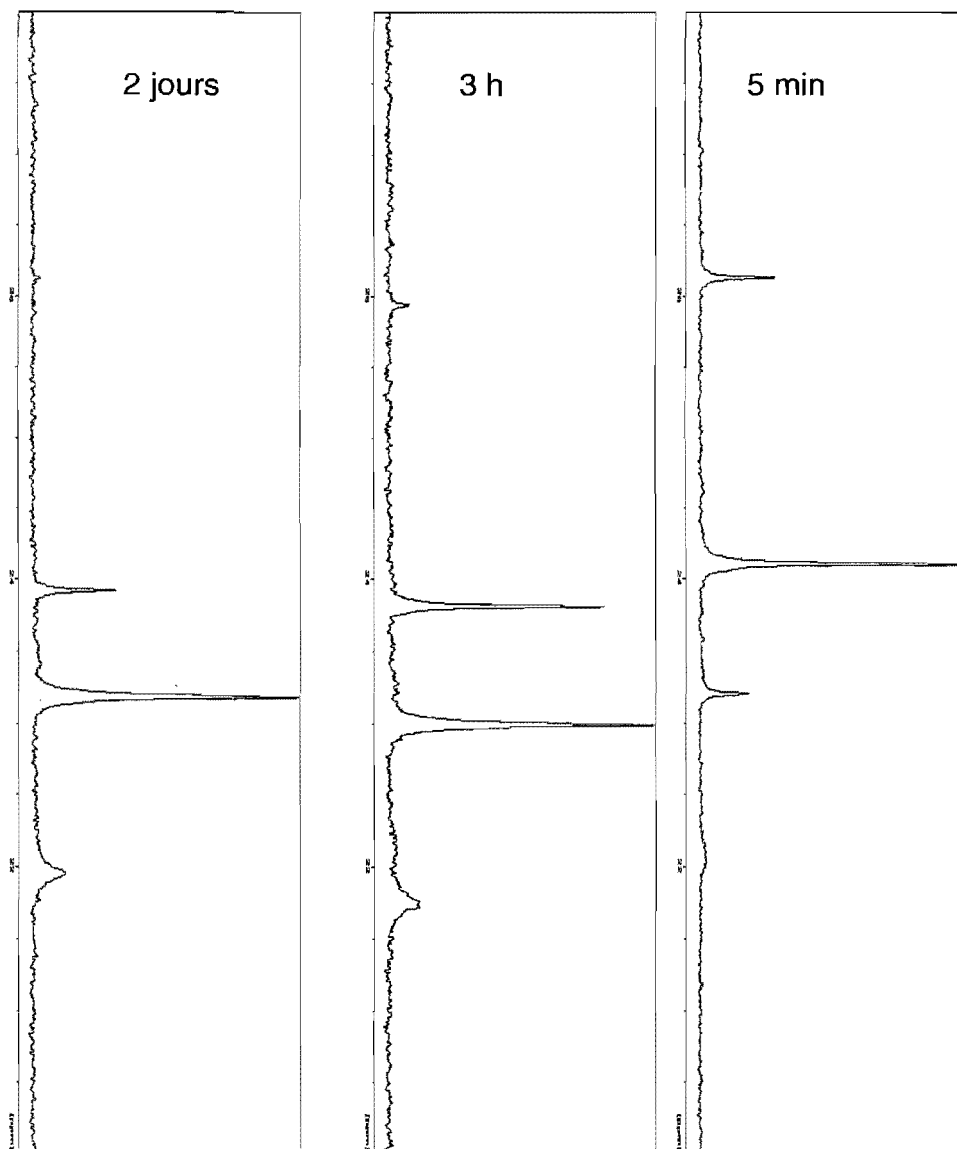
***P,P*-Diphenyl-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)phosphinic amide**

In a 10-mL round-bottomed flask was dissolved the imine **52** (100 mg, 0.326 mmol, 1 equiv) in methanol (3 mL). To the resulting solution was added NaBH₄ (25mg, 0.752, 2 equiv) and the resulting solution was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with H₂O and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Concentration and purification afforded the title compound (97% yield) after flash chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) as an oil. *R_f* = 0.15 (5% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_a), 7.96-7.88 (m, 4H, H_c), 7.61 (td, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H, H_c), 7.52-7.39 (m, 6H, H_f), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_d), 7.16 (dd, *J* = 1.7, 4.4 Hz, 1H, H_b), 4.41-4.34 (m, 1H, H_h), 4.29-4.25 (m, 2H, H_g); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.4 (d, *J*_{C-P} = 7.4 Hz), 149.8, 137.4, 134.2, 133.0 (2C), 132.9 (2C), 132.7, 132.6, 132.5, 129.5 (2C), 129.3 (2C), 123.1, 122.7, 46.0; ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 24.5; HRMS *m/z* (ESI+) Calcd for C₁₈H₁₈N₂OP [MH]⁺: 309.11513, Found: 309.11606; IR (neat): 3155, 3055, 2912, 2854, 1438, 1191, 1123, 908 cm⁻¹.

Annexe II - Étude spectroscopique (RMN ^{31}P)



Speetre RMN ^{31}P , C_6D_6 , 28ppm \u00e0 20ppm



Annexe III - Étude spectroscopique (RMN ^{7}B)Spectre RMN ^{7}B , C_6D_6 , 150ppm à -150ppm