

Université de Montréal

Additions stéréosélectives sur des imines :  
du développement d'un auxiliaire à la catalyse asymétrique

par  
Alessandro A. Boezio

Département de chimie  
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
*Philosophiæ Doctor* (Ph.D.)  
en chimie

Août 2003

© Alessandro A. Boezio, 2003



QD

3

U54

2003

V.030

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

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

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

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

**NOTICE**

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

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

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

Université de Montréal  
Faculté des arts et sciences

Cette thèse intitulée :  
Additions stéréosélectives sur des imines:  
du développement d'un auxiliaire à la catalyse asymétrique

Présentée par :  
Alessandro A. Boezio

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Présidente-rapporteuse : Hélène Lebel

Directeur de recherche : André B. Charette

Membre du jury : Stephen Hanessian

Examineur externe : Éric Fillion (University of Waterloo)

Représentante du doyen de la FES : Hélène Lebel

Thèse acceptée le : \_\_\_\_\_

*À mes parents,*  
pour leur support de tous les instants

## *Sommaire*

Cette thèse présente trois projets distincts qui tendent tous vers un seul objectif : l'accès aux amines  $\alpha$ -chirales. Ces entités chirales sont présentes dans plusieurs produits naturels et médicinaux en plus d'être d'une très grande utilité pour les chimistes organiciens comme source de chiralité pour les auxiliaires, les ligands ou les catalyseurs chiraux. De ce fait, le développement de nouvelles stratégies de synthèses asymétriques des amines  $\alpha$ -chirales est nécessaire afin de faire évoluer la science et de diminuer les limitations qui sont encore, à ce jour, présentes pour la chimie organique en général.

Premièrement, un résumé des multiples voies d'accès aux amines  $\alpha$ -chirales par transformation de la fonction imine a été décrit au chapitre 1. Ces transformations utilisent des voies diastéréosélectives, énantiosélectives ou asymétriques catalytiques pour les réactions de Strecker, de Mannich, d'aza-Diels-Alder, d'amination réductrice et pour la réaction d'allylation, d'alcynylation et d'alkylation d'imines. Deuxièmement, le développement d'un réactif phosphine supporté par le polystyrène linéaire donnant une multitude d'imines par la réaction de Staüdinger/aza-Wittig a été obtenu au chapitre 3. La synthèse nouvelle de phosphine greffée sur matrice polymérique a permis l'obtention de ces bases de Schiff, précurseurs aux amines  $\alpha$ -chirales, par une simple extraction liquide-solide avec d'excellents rendements. Troisièmement, l'utilisation des orthoacylimines comme auxiliaire chiral pour l'addition nucléophile diastéréosélective d'organolithiens a été employée au chapitre 5. De bons excès énantiomères ont été obtenus pour plusieurs imines dérivées d'aldéhydes aromatiques, vinyliques et aliphatiques non énolisables. Par ailleurs, cette méthodologie a permis le recyclage quantitatif de l'auxiliaire chiral et a donné accès à la *t*-leucine. Une nouvelle voie d'accès aux amines  $\alpha$ -chirales générée à partir de l'addition catalytique asymétrique de diorganozinciques sur les *N*-diphénylphosphinoylimines a été obtenue au chapitre 7. Des excès énantiomères et

des rendements excellents ont été observés. Finalement, au chapitre 8, l'observation de l'oxydation *in situ* du ligand (*R,R*)-Me-DUPHOS a été observée. De ce résultat, une seconde voie, beaucoup plus efficace, de catalyse asymétrique a été développée, et a permis d'obtenir des stéréosélectivités et des rendements supérieurs pour certains diorganozinciques problématiques.

MOTS-CLÉS : Amines  $\alpha$ -chirales  
Imines  
Réaction de Staudinger-aza/Wittig  
Réactif phosphine sur polymère  
Azotures d'orthoacyles  
Orthoacylimines  
Alkylations diastéréosélectives  
Alkylations énantiosélectives catalytiques  
BOZPHOS

## *Summary*

This thesis presents three distinct projects directed towards the same goal : a synthetic approach to access  $\alpha$ -chiral amines. These chiral entities are present in many natural and medicinal products and also represent a useful source of chirality for organic chemists applied to chiral auxiliaries and ligands for chiral catalysts. As a result, the development of new strategies for the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -chiral amines allows advancement of the science, thus reducing the inherent limitations present in general organic chemistry.

Chapter 1 will include a summary of the multiple synthetic routes existing in the literature employing imines as precursors to  $\alpha$ -chiral amines. These transformations involve diastereoselective, enantioselective or catalytic asymmetric Strecker, Mannich, aza-Diels-Alder or reductive amination reactions or could include the allylation, alkynylation and alkylation of imines. The development of a phosphine reagent supported on linear polystyrene allows access to a variety of imines using the Staudinger/aza-Wittig reaction was discussed in chapter 3. The synthesis of a new phosphine reagent grafted onto a polymeric matrix also permitted the access of Schiff bases, precursors to  $\alpha$ -chiral amines, through a simple liquid-solid extraction with excellent yields. This was followed by the application of orthoacylimines as chiral auxiliaries for the diastereoselective nucleophilic additions of organolithium reagents described in chapter 5. Good enantiomeric excesses were obtained for many imines derived from aromatic, vinylic and non-enolizable aliphatic aldehydes. Furthermore, this methodology permitted the quantitative recycling of the chiral auxiliary and gave access to *t*-leucine. A new method to access  $\alpha$ -chiral amines using catalytic asymmetric additions of diorganozinc reagents onto *N*-diphenylphosphinoylimines will be described in chapter 7. Excellent enantiomeric excesses and yields were observed. Finally, in chapter 8, the *in situ* oxidation of the (*R,R*)-Me-DUPHOS was observed. This result gave rise to a second and more



efficient asymmetric catalytic method resulting in superior yields and stereoselectivities for problematic diorganozinc reagents with the former method.

**KEY WORDS :**      $\alpha$ -Chiral amines  
                      Imines  
                      Stäudinger-aza/Wittig reaction  
                      Polymer supported phosphines  
                      Orthoacylazides  
                      Orthoacylimines  
                      Diastereoselective alkylations  
                      Catalytic enantioselective alkylations  
                      BOZPHOS

***Table des matières***

<b>Sommaire</b>	<b>IV</b>
<b>Summary</b>	<b>VI</b>
<b>Table des matières</b>	<b>VIII</b>
<b>Liste des Figures</b>	<b>XIII</b>
<b>Liste des Tableaux</b>	<b>XVI</b>
<b>Liste des Schémas</b>	<b>XIX</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>XXIII</b>
<b>Remerciements</b>	<b>XXVIII</b>
<b>Annexe I</b>	<b>XXX</b>
<b>Annexe II</b>	<b>XXXI</b>
<b>Annexe III</b>	<b>XXXII</b>
<b>CHAPITRE I</b>	
<b>Objectif d'importance en chimie organique et pharmaceutique :</b>	
<b>un accès aux amines <math>\alpha</math>-chirales</b>	<b>1</b>
<i>1.1 Introduction</i>	<i>1</i>
<i>1.2 Préparation d'amines <math>\alpha</math>-chirales</i>	<i>5</i>
1.2.1 Réaction de Strecker : addition de cyanure	7
1.2.2 Réaction de Mannich : addition d'énolates	13
1.2.3 Réaction d'aza-Diels-Alder	17

1.2.4 Amination réductrice	22
1.2.5 Allylation, alcynylation et alkylation	28
1.3 Conclusion	34

## CHAPITRE II

<b>Précédents sur la réaction de Staüdingler/aza-Wittig et sur les réactifs phosphines sur polymère</b>	<b>35</b>
<i>2.1 Introduction et objectifs de recherche</i>	35
<i>2.2 Réaction de Staüdingler/aza-Wittig</i>	36
<i>2.3 Réactifs de type phosphines sur polymère soluble</i>	40

## CHAPITRE III

<b>Formation d'imines : précurseurs des amines <math>\alpha</math>-chirales</b>	<b>53</b>
<i>3.1 Synthèse d'un nouveau réactif phosphine sur polymère soluble</i>	53
<i>3.2 Application de la nouvelle phosphine polymérique à la réaction de Staüdingler/Aza-Wittig</i>	59
<i>3.3 Comparaison de la réactivité du polymère avec d'autres réactifs phosphines</i>	66
<i>3.4 Conclusion</i>	70

## CHAPITRE IV

<b>Formation d'amines <math>\alpha</math>-chirales : précédents sur l'alkylation diastéréosélective de la liaison C=N</b>	<b>72</b>
<i>4.1 Introduction et objectifs de recherche</i>	72
<i>4.2 Précédents</i>	74

## CHAPITRE V

<b>Formation d'amines <math>\alpha</math>-chirales : alkylation diastéréosélective des orthoacylimines</b>	<b>94</b>
<i>5.1 Développement d'un nouvel auxiliaire basé sur la fonctionnalité orthoacylimine</i>	94
5.1.1 Formation des azoture d'orthoacyles	94
5.1.2 Formation des orthoacylimines	98
<i>5.2 Optimisation des conditions d'addition nucléophile</i>	102
<i>5.3 Application de la méthodologie à la synthèse d'amines <math>\alpha</math>-chirales</i>	106
<i>5.4 Application de la méthodologie à la synthèse de la t-leucine</i>	108
<i>5.5 Conclusion</i>	110

## CHAPITRE VI

<b>Formation d'amines <math>\alpha</math>-chirales : précédents sur l'alkylation par catalyse asymétrique de la liaison C=N et utilisation des <i>N</i>-diphénylphosphinoylimines</b>	<b>111</b>
<i>6.1 Introduction et objectifs de recherche</i>	111
<i>6.2 Précédents</i>	112
6.2.1 Formation d'amines $\alpha$ -chirales par alkylation catalytique énantiosélective	113
6.2.2 Utilisation des <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines en synthèse asymétrique	121

## CHAPITRE VII

<b>Formation d'amines <math>\alpha</math>-chirales : alkylation par catalyse asymétrique des <i>N</i>-diphénylphosphinoylimines (ligand de première génération)</b>	<b>129</b>
<i>7.1 Nouvelle formation des <i>N</i>-diphénylphosphinoylimines</i>	129

<i>7.2 Recherche de catalyse énantiosélective sur les N-diphénylphosphinoylimines</i>	132
<i>7.3 Optimisation du système catalytique asymétrique développé</i>	135
<i>7.4 Résultats</i>	138
<i>7.5 Conclusion</i>	147

## CHAPITRE VIII

<b>Formation d'amines <math>\alpha</math>-chirales : alkylation par catalyse asymétrique des N-diphénylphosphinoylimines (ligand de seconde génération)</b>	<b>149</b>
<i>8.1 Introduction et objectifs de recherche</i>	149
<i>8.2 Design d'un ligand de seconde génération</i>	149
<i>8.3 Est-il possible que le (R,R)-BOZPHOS soit le ligand actif pour la réaction effectué avec le (R,R)-Me-DUPHOS?</i>	155
<i>8.4 Optimisation de la réaction</i>	160
<i>8.5 Application de la méthodologie à la synthèse d'amines <math>\alpha</math>-chirales</i>	166
<i>8.6 Conclusion</i>	168

## CHAPITRE IX

<b>Conclusion et perspective future</b>	<b>170</b>
<i>9.1 Introduction</i>	170
<i>9.2 Formation d'imines : précurseurs aux amines <math>\alpha</math>-chirales</i>	170
<i>9.3 Formation d'amines <math>\alpha</math>-chirales : alkylation diastéréosélective des orthoacylimines</i>	172
<i>9.4 Formation d'amines <math>\alpha</math>-chirales : alkylation par catalyse asymétrique sur les N-diphénylphosphinoylimines</i>	174

*9.5 Conclusion*

179

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

**Notes générales**

181

**Partie expérimentale**

183

**Notes et références**

290

## Liste des Figures

<b>Figure 1.</b> Amines $\alpha$ -chirales se retrouvant dans la nature	2
<b>Figure 2.</b> Amines $\alpha$ -chirales d'intérêt pharmaceutique	3
<b>Figure 3.</b> Catalyseur <b>34</b> impliqué dans la réaction énantiosélective catalytique de Strecker selon la procédure de Lipton	11
<b>Figure 4.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective de Mannich selon la procédure de Corey	14
<b>Figure 5.</b> Différents réactifs, ligands et catalyseurs greffés sur polymère soluble	41
<b>Figure 6.</b> Poly(styryldiphénylphosphine) 2% DVB ( <b>146</b> )	42
<b>Figure 7.</b> Triarylphosphine sur un polymère de type poly(éthylène glycol) ( <b>153</b> ) développé par Janda	46
<b>Figure 8.</b> Variation de la composition en <i>p</i> -chlorométhylstyrène dans le polymère <b>180</b> en fonction de la fraction molaire initiale pour la réaction de copolymérisation radicalaire du styrène ( <b>181</b> ) avec le <i>p</i> -chlorométhylstyrène ( <b>182</b> ) <sup>79</sup>	55
<b>Figure 9.</b> Spectre RMN <sup>31</sup> P du polymère soluble recyclé	66
<b>Figure 10.</b> Représentation en RMN <sup>31</sup> P de l'évolution de la réaction de Staüdinger/aza-Wittig en fonction du temps effectué sur l'azoture de benzyle ( <b>193</b> ) et le benzaldéhyde ( <b>188</b> ) à l'aide de notre polymère de phosphine <b>187</b>	68
<b>Figure 11.</b> Étude comparative des conversions en fonction du temps pour la triphénylphosphine, le poly(styryldiphénylphosphine) ( <b>146</b> ) et notre réactif phosphine greffé sur polymère soluble <b>187</b> pour la réaction de Staüdinger/aza-Wittig effectué entre l'azoture de benzyle ( <b>193</b> ) et le benzaldéhyde ( <b>188</b> )	70
<b>Figure 12.</b> Composés ayant une liaison C=N dérivés d'aldéhydes chiraux ( <b>227-238</b> )	76
<b>Figure 13.</b> Auxiliaires pour l'alkylation diastéréosélective d'imines ( <b>239-241</b> )	77
<b>Figure 14.</b> Modèles de Felkin-Anh et de Cram chélate	78
<b>Figure 15.</b> Classe de composés comportant un motif C=N ( <b>242-246</b> )	79

<b>Figure 16.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation selon la procédure de Nagakawa	<b>80</b>
<b>Figure 17.</b> Auxiliaires <b>249</b> et <b>250</b> pour l'alkylation diastéréosélective d'imines selon la procédure de Higashiyama, de Miao et de Pridgen	<b>81</b>
<b>Figure 18.</b> Auxiliaires chiraux <b>251</b> à <b>253</b> pour l'alkylation diastéréosélective d'imines selon la procédure de Fujisawa, Hashimoto et Saigo	<b>82</b>
<b>Figure 19.</b> Auxiliaires chiraux <b>254</b> et <b>255</b> pour l'alkylation diastéréosélective d'imines selon la procédure de Enders et de Savoia	<b>83</b>
<b>Figure 20.</b> Auxiliaires chiraux <b>262</b> et <b>263</b> pour l'alkylation diastéréosélective d'hydrazones selon la procédure de Takahashi	<b>85</b>
<b>Figure 21.</b> Structures de nouvelles hydrazones chirales	<b>88</b>
<b>Figure 22.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation selon la procédure de Coates	<b>89</b>
<b>Figure 23.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation selon la procédure de Ellman	<b>93</b>
<b>Figure 24.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation d'organolithiens sur l'orthoacylimines dérivé de la ( <i>R,R</i> )-hydrobenzoïne ( <b>320</b> ) selon les ratio diastéréomères obtenues (S = Solvant)	<b>108</b>
<b>Figure 25.</b> Applications multiples de la <i>t</i> -leucine en chimie organique et pharmaceutique	<b>109</b>
<b>Figure 26.</b> Ligands <b>362</b> à <b>364</b> utilisés pour l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les <i>N</i> -anisidylimines selon la procédure de Snapper et Hoveyda	<b>116</b>
<b>Figure 27.</b> Ligands <b>374</b> et <b>375</b> utilisés pour l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les aryl- <i>N</i> -acylimines <b>377</b> selon la procédure de Bräse	<b>119</b>
<b>Figure 28.</b> Ligand utilisé pour la réaction de Mannich catalytique énantiosélective sur les <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>382</b> selon la procédure de Shibasaki	<b>123</b>
<b>Figure 29.</b> Amino-alcools sur polymère <b>392</b> et dendrimère <b>393</b> impliqués pour l'additions nucléophiles énantiosélectives stœchiométriques sur les <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>382</b> selon la procédure de Soai	<b>127</b>



- Figure 30.** Différents ligands (394 à 404) impliqués pour l'addition nucléophile énantiométrique stœchiométrique sur les *N*-diphénylphosphinoylimines (382) selon les procédures d'Andersson (A), de Pericàs (B) et de Gong et Mi (C) 128
- Figure 31.** Ligands de type phospholane 444-447 utilisés pour l'addition nucléophile énantiométrique catalytique sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde (422) 135
- Figure 32.** Explication sur l'addition obtenue sur la *N*-diphénylphosphinoylimines dérivé de la 3-pyridinecarboxaldéhyde (458) activée par la pyridine 141
- Figure 33.** Explication sur la diminution des excès énantiomères obtenus sur la *N*-diphénylphosphinoylimine 460 dérivée du 2-furaldéhyde 142
- Figure 34.** Ligands monodentate (466) et hémilabile (467) 150
- Figure 35.** Comparaison des conversions en fonction du temps pour les réactions catalytiques asymétriques d'alkylation sur la *N*-diphénylphosphinoylimines dérivé du benzaldéhyde (422) utilisant le (*R,R*)-Me-DUPHOS (443) et le (*R,R*)-BOZPHOS (467) 154
- Figure 36.** RMN <sup>31</sup>P : preuve de l'oxydation *in situ* du (*R,R*)-Me-DUPHOS (443) 159
- Figure 37.** Variation des excès énantiomères obtenus du produit final 448 pour la réaction catalytique asymétrique d'alkylation sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivé du benzaldéhyde (422) en fonction de la pureté énantiométrique du ligand (*R,R*)-BOZPHOS (467) 162
- Figure 38.** Proposition d'état de transition consistant avec la stéréochimie absolue observée 168
- Figure 39.** Divers ligands (475-482) pouvant être utilisés pour la formation d'amines α-chirales par catalyse asymétrique d'alkylation sur les *N*-diphénylphosphinoylimines 178
- Figure 40.** Divers diorganozinciques (II) pouvant être utilisés pour la formation d'amines α-chirales par catalyse asymétrique d'alkylation sur les *N*-diphénylphosphinoylimines 179

*Liste des Tableaux*

<b>Tableau 1.</b> Réaction diastéréosélective de Strecker selon la procédure de Kunz	<b>10</b>
<b>Tableau 2.</b> Optimisation du groupement se trouvant sur l'azote de l'imine (35)	<b>11</b>
<b>Tableau 3.</b> Réaction énantiosélective catalytique de Strecker selon la procédure de Lipton	<b>12</b>
<b>Tableau 4.</b> Réaction énantiosélective de Mannich selon la procédure de Corey	<b>14</b>
<b>Tableau 5.</b> Réaction énantiosélective catalytique de Mannich selon la procédure de Trost	<b>16</b>
<b>Tableau 6.</b> Réaction diastéréosélective d'aza-Diels-Alder selon la procédure de Waldmann	<b>19</b>
<b>Tableau 7.</b> Réaction énantiosélective catalytique d'aza-Diels-Alder selon la procédure de Ghosez	<b>21</b>
<b>Tableau 8.</b> Réaction énantiosélective catalytique d'hydrogénation selon la procédure de Burk	<b>24</b>
<b>Tableau 9.</b> Réaction catalytique énantiosélective d'hydrosilylation selon la procédure de Buchwald	<b>26</b>
<b>Tableau 10.</b> Réaction énantiosélective catalytique d'allylation selon la procédure de Yamamoto	<b>30</b>
<b>Tableau 11.</b> Réaction de transformation d'un alcool (150) en son chlorure d'alkyle (151) selon la procédure de Bergbreiter	<b>46</b>
<b>Tableau 12.</b> Réaction de réduction d'ozonides selon la procédure de Janda	<b>49</b>
<b>Tableau 13.</b> Réaction de Wittig selon la procédure de Janda	<b>50</b>
<b>Tableau 14.</b> Réaction de Staüdinger/aza-Wittig	<b>63</b>
<b>Tableau 15.</b> Réaction de Staüdinger/aza-Wittig	<b>64</b>
<b>Tableau 16.</b> Réaction de Staüdinger/aza-Wittig	<b>65</b>
<b>Tableau 17.</b> Alkylations diastéréosélectives selon la procédure de Nagakawa	<b>80</b>
<b>Tableau 18.</b> Alkylation d'hydrazones selon la procédure de Enders	<b>87</b>
<b>Tableau 19.</b> Réaction diastéréosélective d'alkylation selon la procédure de Ellman	<b>92</b>

<b>Tableau 20.</b> Optimisation pour la réaction de formation des orthoacylimines chirales	<b>99</b>
<b>Tableau 21.</b> Formation des orthoacylimines dérivées de plusieurs azotures C <sub>2</sub> symétriques chiraux	<b>100</b>
<b>Tableau 22.</b> Formation des orthoacylimines dérivés de la ( <i>R,R</i> )-hydrobenzoïne	<b>101</b>
<b>Tableau 23.</b> Optimisation du solvant réactionnel pour l'addition nucléophile sur les orthoacylimines	<b>104</b>
<b>Tableau 24.</b> Optimisation de l'auxiliaire chiral pour l'addition nucléophile sur les orthoacylimines	<b>105</b>
<b>Tableau 25.</b> Résultats optimisés pour l'addition nucléophile sur les orthoacylimines dérivées de la ( <i>R,R</i> )-hydrobenzoïne	<b>107</b>
<b>Tableau 26.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les aryl- <i>N</i> -sulfonylimines ( <b>355</b> ) selon la procédure de Tomioka	<b>114</b>
<b>Tableau 27.</b> Addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les aryl- <i>N</i> -anisidylimines <b>365</b> selon la procédure de Snapper et Hoveyda	<b>117</b>
<b>Tableau 28.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les aryl- <i>N</i> -acylimines ( <b>377</b> ) selon la procédure de Bräse	<b>120</b>
<b>Tableau 29.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les aryl- <i>N</i> -acylimines selon la procédure de Bräse	<b>121</b>
<b>Tableau 30.</b> Réaction de nitro-Mannich catalytique énantiosélective sur les aryl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>382</b> selon la procédure de Shibasaki	<b>122</b>
<b>Tableau 31.</b> Réaction de Mannich catalytique énantiosélective sur les <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>382</b> selon la procédure de Shibasaki	<b>124</b>
<b>Tableau 32.</b> Réaction de Strecker catalytique énantiosélective sur les <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>382</b> selon la procédure de Shibasaki	<b>125</b>
<b>Tableau 33.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives stœchiométriques sur les <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines ( <b>382</b> ) selon la procédure de Soai	<b>126</b>
<b>Tableau 34.</b> Formation de divers aryl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>422</b> à <b>429</b>	<b>132</b>
<b>Tableau 35.</b> Optimisation de l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur la <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>422</b> dérivée du benzaldéhyde	<b>137</b>

<b>Tableau 36.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur divers aryl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines (422-428, 430, 431)	<b>139</b>
<b>Tableau 37.</b> Optimisation de l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur la <i>N</i> -diphénylphosphinoylimine dérivé du benzaldéhyde (422)	<b>160</b>
<b>Tableau 38.</b> Addition nucléophile énantiosélective catalytique sur divers <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines (448-456, 460, 461)	<b>167</b>

**Liste des Schémas**

<b>Schéma 2.</b> Les ligands bis(oxazolines) <b>11</b> en catalyse asymétrique	<b>5</b>
<b>Schéma 3.</b> Stratégies synthétiques pour la formation des amines $\alpha$ -chirales à partir d'imines	<b>6</b>
<b>Schéma 4.</b> Types d'inductions de chiralité en synthèse asymétrique	<b>7</b>
<b>Schéma 5.</b> Modification fonctionnelle des aminonitriles ( <b>25</b> )	<b>8</b>
<b>Schéma 6.</b> Formation de l'auxiliaire chiral selon la procédure de Kunz	<b>9</b>
<b>Schéma 7.</b> Position de l'atome d'azote dans la réaction d'aza-Diels-Alder	<b>17</b>
<b>Schéma 8.</b> Voies convergentes pour la réaction d'aza-Diels-Alder	<b>18</b>
<b>Schéma 9.</b> Clivage de l'auxiliaire chiral ainsi que la synthèse de la ( <i>S</i> )-coniine•HCl ( <b>73</b> ) selon la procédure de Waldmann	<b>20</b>
<b>Schéma 10.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective de d'aza-Diels-Alder selon la procédure de Ghosez	<b>22</b>
<b>Schéma 11.</b> Expérience de deutération pour la réaction énantiosélective catalytique d'hydrogénation selon la procédure de Burk	<b>25</b>
<b>Schéma 12.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective d'hydrosilylation selon la procédure de Buchwald	<b>27</b>
<b>Schéma 13.</b> Cycle catalytique proposé pour la réaction énantiosélective d'hydrosilylation selon la procédure de Buchwald	<b>28</b>
<b>Schéma 14.</b> Réaction d'allylation énantiosélective selon la procédure d'Hanessian	<b>29</b>
<b>Schéma 15.</b> Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective d'allylation selon la procédure de Yamamoto	<b>31</b>
<b>Schéma 16.</b> Formation de l'acétylènure de zinc (II) <b>107</b> selon la procédure de Carreira	<b>32</b>
<b>Schéma 17.</b> Réaction diastéréosélective d'alcynylation selon la procédure de Carreira	<b>33</b>
<b>Schéma 18.</b> Réaction de formation d'aminoesters selon la procédure de Jørgensen	<b>39</b>
<b>Schéma 19.</b> Mécanisme pour la réaction de Staüdinger/aza-Wittig <sup>51</sup>	<b>40</b>

<b>Schéma 20.</b> Synthèse du poly(styryldiphénylphosphine) non réticulé <b>149</b> selon la procédure de Hodge	<b>43</b>
<b>Schéma 21.</b> Exemple de transformations d'alcools en chlorures selon la procédure de Hodge	<b>44</b>
<b>Schéma 22.</b> Réaction de Staüdinger selon la procédure de Janda	<b>47</b>
<b>Schéma 23.</b> Réaction de Mitsunobu selon la procédure de Janda	<b>48</b>
<b>Schéma 24.</b> Diverses transformations chimiques effectuées avec le réactif phosphine <b>164</b> selon la procédure de Barrett	<b>51</b>
<b>Schéma 25.</b> Formation d'amines ( <b>178</b> et <b>179</b> ) selon la procédure de Hemming	<b>52</b>
<b>Schéma 26.</b> Réaction de réticulation pour la chlorométhylation du polystyrène ( <b>185</b> )	<b>57</b>
<b>Schéma 27.</b> Synthèse du réactif de phosphine <b>187</b> sur polystyrène non réticulé	<b>59</b>
<b>Schéma 28.</b> Nouveau système catalytique d'addition nucléophile	<b>62</b>
<b>Schéma 29.</b> Description des principales étapes pour la réaction de Staüdinger/aza- Wittig	<b>67</b>
<b>Schéma 30.</b> Synthèse d'amines $\alpha$ -chirales basée sur l'utilisation d'auxiliaire chiral	<b>73</b>
<b>Schéma 31.</b> Synthèse d'amines $\alpha$ -chirales basée sur l'utilisation d'orthoacylimines	<b>73</b>
<b>Schéma 32.</b> Système d'imines ( <b>225</b> )	<b>74</b>
<b>Schéma 33.</b> Réactions diastéréosélectives d'alkylation selon la procédure de Dieter	<b>84</b>
<b>Schéma 34.</b> Auxiliaires chiraux <b>265</b> pour l'alkylation diastéréosélective d'hydrazones selon la procédure de Enders	<b>86</b>
<b>Schéma 35.</b> Analyse rétrosynthétique pour le (+)-( <i>R</i> )-zileuton ( <b>274</b> ) selon la procédure de Rohloff et Wittenberger	<b>90</b>
<b>Schéma 36.</b> Auxiliaires ( <b>278</b> ) pour l'alkylation diastéréosélective de <i>N</i> -sulfinylimines selon la procédure de Moreau	<b>91</b>
<b>Schéma 37.</b> Voies d'accès aux orthoacylimines	<b>95</b>
<b>Schéma 38.</b> Formation des azotures d'orthoacyles selon la procédure de Hartmann et de Heine	<b>95</b>
<b>Schéma 39.</b> Formation de l'azoture d'orthoacyle de la ( <i>R,R</i> )-hydrobenzoïne ( <b>304</b> )	<b>96</b>

<b>Schéma 40.</b> Formation des azotures d'orthoacyles dérivés de plusieurs diols C <sub>2</sub> symétriques chiraux	98
<b>Schéma 41.</b> Chemins réactionnels proposés lors de l'addition nucléophile sur les orthoacylimines	103
<b>Schéma 42.</b> Synthèse de l'acide aminé <i>t</i> -leucine	110
<b>Schéma 43.</b> Types d'imines retrouvées dans plusieurs systèmes catalytiques asymétriques	111
<b>Schéma 44.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les alkyl- <i>N</i> -anisidylimines selon la procédure de Snapper et de Hoveyda	118
<b>Schéma 45.</b> Formation des aryl- <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines <b>422</b> selon la procédure de Stec	130
<b>Schéma 46.</b> Formation de l'amide <i>N</i> -diphénylphosphinique ( <b>405</b> )	131
<b>Schéma 47.</b> Divers ligands phosphines ( <b>436-443</b> ) testés pour l'addition nucléophile énantiosélective catalytique de diéthylzinc (II) sur la <i>N</i> -diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde ( <b>422</b> )	134
<b>Schéma 48.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur divers types de <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines ( <b>457-461</b> )	140
<b>Schéma 49.</b> Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques de divers diorganozinciques sur la <i>N</i> -diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde ( <b>422</b> )	143
<b>Schéma 50.</b> Accès à l'éthylcuivre (I) à partir du Cu(OTf) <sub>2</sub> ou du (CuOTf) <sub>2</sub> •PhMe et du Et <sub>2</sub> Zn	145
<b>Schéma 51.</b> Accès au méthylcuivre (I) : voie mécanistique	146
<b>Schéma 52.</b> Cycle catalytique de formation d'amines α-chirales <b>448</b> <i>via</i> l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les <i>N</i> -diphénylphosphinoylimines ( <b>422</b> )	147
<b>Schéma 53.</b> Synthèse du ( <i>R,R</i> )-BOZPHOS ( <b>467</b> )	151
<b>Schéma 54.</b> Exemple comparatif sur l'oxydation postulée <i>in situ</i> du ( <i>R,R</i> )-Me-DUPHOS ( <b>443</b> )	156
<b>Schéma 55.</b> Hypothèse de la provenance de l'amplification de chiralité	164

- Schéma 56.** Hypothèse sur l'utilité d'un ligand hémilabile : implication mécanistique  
165
- Schéma 57.** Autres voies synthétiques potentielles utilisant le réactif sur polymère soluble (187)  
172
- Schéma 58.** Formation d'amines  $\alpha$ -chirales (334-343) : alkylation diastéréosélective sur les orthoacylimines (320, 326-328)  
173
- Schéma 59.** Autres voies synthétiques potentielles utilisant les orthoacylimines (470)  
174
- Schéma 60.** Variations à effectuer pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales (391) par catalyse asymétrique d'alkylation sur les *N*-diphénylphosphinoylimines (382)  
175
- Schéma 61.** Voie d'accès aux amines  $\alpha$ -chirales issues d'addition sur les *N*-diphénylphosphinoylimines aliphatiques  
176



**Liste des abréviations**

$[\alpha]_D$	pouvoir rotatoire
Å	angström
Ac	acétyle
AIBN	azobisisobutyronitrile
AL	acide de Lewis
anh.	anhydre
aq.	aqueuse ou aqueux
Ar	aryle
atm.	atmosphère
ATR	Attenuated Total Reflection
BINOL	1,1'-bi-2-naphthole
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyle
BOX	bis(oxazoline)
BPE	1,2-bis(phospholano)éthane
br	large
Bu	butyle
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/mL
°C	degré Celsius
CAM	molybdate d'ammonium et sulfate cérique
cat	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
conc.	concentré
$\delta$	déplacement chimique
d	doublet
Dabco	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dd	doublet de doublet
ddd	doublet de doublet de doublet
<i>de</i>	excès diastéréomère
DME	1,2-diméthoxyéthane ou éthylène glycol diméthyléther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidone
DMSO	diméthylsulfoxyde
dq	doublet de quadruplet
<i>dr</i>	ratio diastéréomère
dt	doublet de triplet
DVB	divinylbenzène
<i>E</i>	entgegen
<i>ee</i>	excès énantiomère
éq.	équivalent
Et	éthyle
<i>er</i>	ratio énantiomère
Fu	furyle
g	gramme
GPC	chromatographie par exclusion moléculaire
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre ou ligand
LAH	hydrure de lithium et d'aluminium
m	multiplet

<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire ou métal
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimoles
M <sub>n</sub>	masse moléculaire moyenne en nombre
MOM	méthoxyméthyle
M <sub>p</sub>	masse moléculaire moyenne en poids
Ms	mésyle
μL	microlitre
N	normale
<i>n</i>	<i>normale</i>
NMDPP	néomenthyldiphénylphosphine
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Pr	propyle
<i>p</i>	<i>para</i>
PEG	poly(éthylèneglycol)
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PMHS	polyméthylhydrosiloxane
ppm	partie par million
py	pyridine
q	quadruplet
qd	quadruplet de doublet
qn	quintuplet
R	rictus

RAMP	( <i>R</i> )-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
réf	référence
rdt	rendement
R <sub>f</sub>	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>S</i>	sinister
<i>s</i>	<i>sec</i>
SAMEMP	( <i>S</i> )-1-amino-2-((2-(méthoxyéthoxy)méthyl)pyrrolidine
SAMP	( <i>S</i> )-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
SAMI	( <i>S</i> )-1-amino-2-(méthoxyméthyl)indoline
sat.	saturé
six	sixtuplet
sept	septuplet
SFC	chromatographies en phase supercritique
sln.	solution
T	température
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
P. é.	point d'ébullition
T <sub>f</sub>	trifyle
P. f.	point de fusion
THF	tétrahydrofurane
T.M.	tamis moléculaire
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
t.p.	température de la pièce
<i>tr</i>	temps de rétention
Ts	tosyle
UV	ultra violet
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

X           groupement complexant  
Z           zusammen

## *Remerciements*

J'aimerais d'abord exprimer ma sincère reconnaissance au Professeur André B. Charette qui m'a accueilli dans son groupe de recherche au tout début de ma carrière. Sa très grande rigueur scientifique a été une stimulation constante vers l'excellence et le dépassement de soi.

J'aimerais aussi sincèrement remercier tous les membres du groupe avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de travailler au laboratoire. Ils ont permis d'établir une ambiance stimulante à travers d'innombrables échanges et discussions. J'aimerais spécialement remercier le Dr Alexandre Gagnon et le Dr André Beauchemin pour leurs critiques constructives ainsi que pour leurs conseils incontournables surtout à mes débuts au sein du groupe.

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

J'aimerais aussi remercier tous ceux qui ont participé à la lecture et relecture de cet ouvrage et qui m'ont permis d'arriver au résultat final. Un remerciement tout spécial est dédié à Barbara Bessis et Jean-Manuel Cloarec pour leurs aides et temps précieux.

Je suis également très reconnaissant au CRSNG, FCAR, Boehringer Ingelheim, CIBPA ainsi qu'à l'Université de Montréal pour l'aide financière apportée tout au long de mes études qui m'a permis de me consacrer à ma recherche.

Enfin, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à ma famille, mon épouse et mes amis et amies qui m'ont constamment supporté et encouragé tout au long de mes études.

# CHAPITRE 1

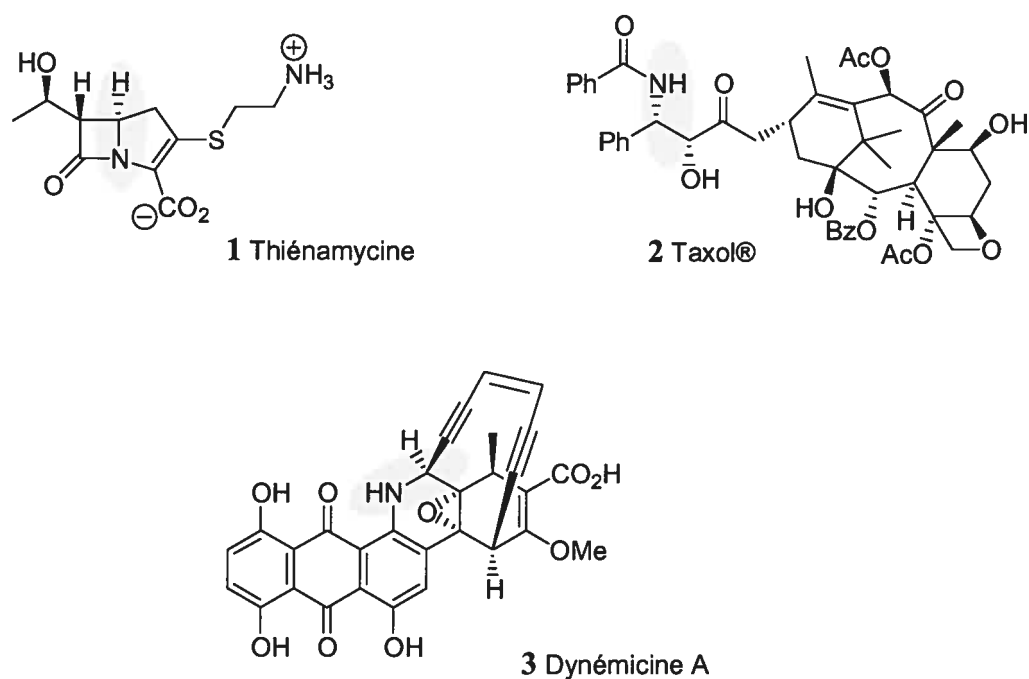
## *Objectif d'importance en chimie organique et pharmaceutique : un accès aux amines $\alpha$ -chirales*

### 1.1 Introduction

Les amines  $\alpha$ -chirales ont connu une popularité grandissante auprès des chimistes organiciens depuis les deux dernières décennies. Plus particulièrement, la formation exclusive de l'un des deux énantiomères constitue un défi de taille pour les groupes de synthèse organique.<sup>1</sup> Dans un premier temps, nous présenterons quelques exemples de produits naturels et synthétiques qui possèdent cette fonction. Dans un deuxième temps, nous aborderons les amines  $\alpha$ -chirales comme source et composante clé de plusieurs auxiliaires, ligands et catalyseurs chiraux.

Depuis la découverte de la pénicilline en 1928, les antibiotiques à motif  $\beta$ -lactame sont devenus une classe de choix parmi les médicaments pour le traitement d'infections bactériennes.<sup>2</sup> En 1976, la découverte de la thiénamycine (**1**) (Figure 1), extraite du microorganisme *Streptomyces cattleya*, a été publiée.<sup>3</sup> Par la suite, un groupe de chercheurs de la société pharmaceutique Merck<sup>4</sup> a permis l'identification de l'unité carbapenam, responsable des propriétés antibactériennes. À partir de ces résultats, une vaste gamme de dérivés analogues à la thiénamycine ont pu être synthétisés afin d'augmenter l'activité antibactérienne de ces médicaments.





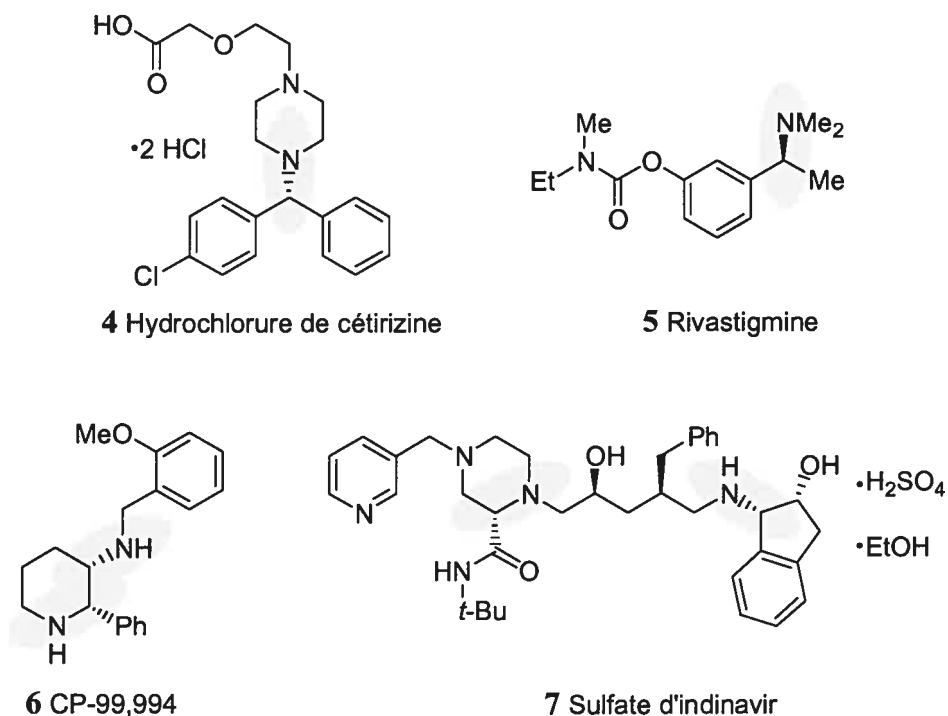
**Figure 1.** Amines  $\alpha$ -chirales se retrouvant dans la nature

D'autre part, le Taxol® (2) (Figure 1),<sup>5</sup> qui est extrait de l'écorce du *Taxus brevifolia*, est un autre exemple de molécule contenant un centre asymétrique azoté. Reconnu pour être l'un des plus puissants agents anti-tumoraux, le Taxol® agit par blocage de la polymérisation de la tubuline, ce qui perturbe le cycle cellulaire et arrête ainsi la prolifération des cellules cancéreuses.

Le cas de la dynémicine A (3) (Figure 1),<sup>6</sup> isolée du métabolite *Micromonospora chersina*, est particulièrement intéressant, car ce composé est un puissant inhibiteur de l'activité bactérienne en plus d'être efficace contre la prolifération des cellules cancéreuses.

Comme nous l'avons mentionné, les amines  $\alpha$ -chirales se retrouvent dans une multitude de produits synthétiques développés par l'industrie pharmaceutique et destinés à guérir d'éventuelles maladies. Notamment, l'hydrochlorure de cétirizine

(4) (Figure 2)<sup>7</sup>, mieux connu sous le nom de la Réactine™ (4), est un agent antagoniste du récepteur H<sub>1</sub> de l'histamine.



**Figure 2.** Amines  $\alpha$ -chirales d'intérêt pharmaceutique

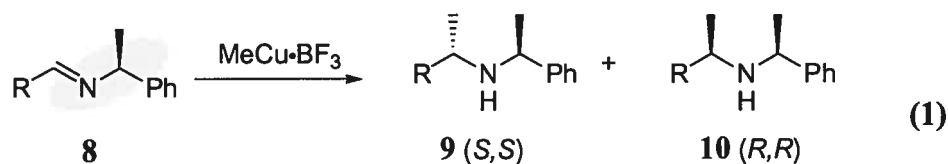
La rivastigmine (Exelon™) (5) (Figure 2),<sup>8</sup> une autre amine  $\alpha$ -chirale, a été développée pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. L'inhibition de l'acétylcholinestérase, une enzyme impliquée dans la dégénérescence progressive des cellules nerveuses, constitue le mode d'action de la rivastigmine.

Certaines pipéridines et pipérazines, des amines  $\alpha$ -chirales, sont aussi d'importants composés développés par l'industrie pharmaceutique. Mentionnons, à titre d'exemple, le CP-99,994 (6)<sup>9</sup> et le sulfate d'indinavir (7)<sup>10</sup> (Figure 2). Le premier est un antagoniste des récepteurs neurokinines de type-1 (NK-1); le second, mieux connu

sous le nom de Crixivan® (7), est un inhibiteur sélectif de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

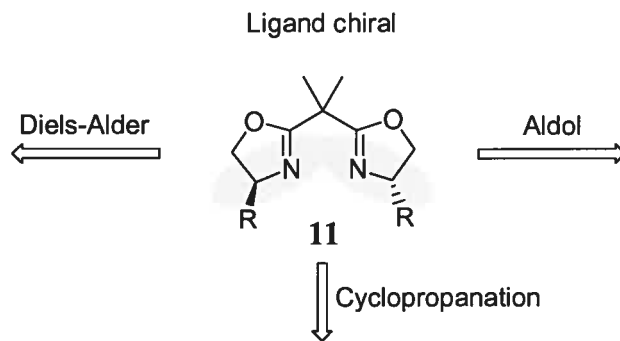
En plus d'être présentes dans plusieurs produits naturels et pharmaceutiques, les amines  $\alpha$ -chirales peuvent être la source de chiralité pour des auxiliaires chiraux, réactifs ou catalyseurs chiraux.

En premier lieu, les amines  $\alpha$ -chirales peuvent être utilisées comme auxiliaires chiraux. Par exemple, l' $\alpha$ -méthylbenzylamine a été employée pour l'obtention d'amines  $\alpha$ -chirales **9** et **10** par addition nucléophile d'organocuvres sur des imines chirales **8** (Équation 1).<sup>11</sup>



R = Aryle ou alkyle  
(38-97%) **9:10** = 70:40-94:6

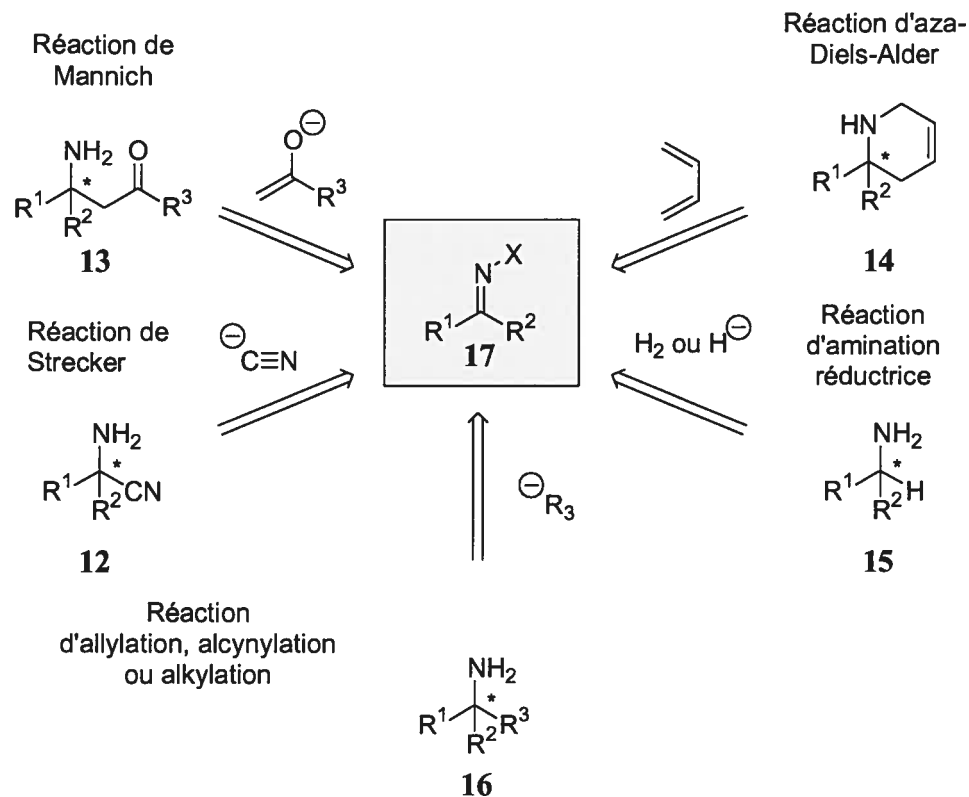
Les amines  $\alpha$ -chirales sont fréquemment utilisées pour la synthèse des ligands chiraux en catalyse asymétrique. Une place de choix revient aux ligands bis(oxazolines) **11**,<sup>12</sup> impliqués dans de nombreuses réactions asymétriques telles que les réactions de Diels-Alder, d'aldol et de cyclopropanation (Schéma 1).



**Schéma 1.** Les ligands bis(oxazolines) **11** en catalyse asymétrique

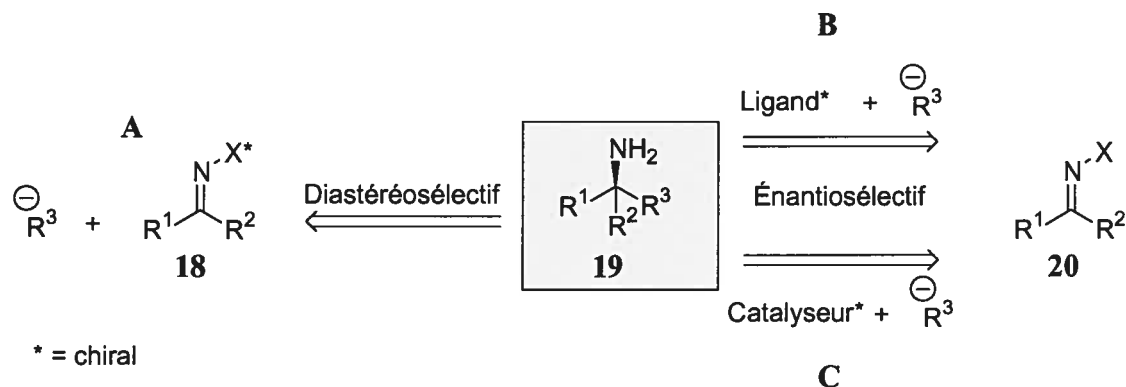
## 1.2 Préparation d'amines $\alpha$ -chirales

Plusieurs voies synthétiques existent pour la formation des amines  $\alpha$ -chirales à partir de l'addition nucléophile sur des imines. Nous pouvons diviser en cinq grandes classes la formation de ces centres chiraux azotés obtenus par transformation de la fonction imine : la réaction de Strecker, la réaction de Mannich, la réaction d'aza-Diels-Alder, la réaction d'amination réductrice et, finalement, la réaction d'allylation, d'alcylation et d'alkylation d'imines. Elles sont toutes représentées au Schéma 2.



**Schéma 2.** Stratégies synthétiques pour la formation des amines  $\alpha$ -chirales à partir d'imines

Pour chacune de ces cinq approches, l'induction chirale peut être obtenue soit par l'emploi d'un auxiliaire chiral (Schéma 3A), soit par l'utilisation stœchiométrique d'un réactif ou d'un ligand chiral (B), soit par l'usage d'un catalyseur chiral (C).



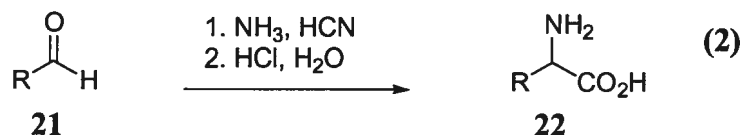
**Schéma 3.** Types d'inductions de chiralité en synthèse asymétrique

Nous effectuerons un survol général des cinq grandes classes de formation d'amines  $\alpha$ -chirales, en mettant l'accent sur les sources possibles d'énantiosélection, soit les systèmes diastéréosélectifs, énantiosélectifs stœchiométriques et catalytiques asymétriques. Pour les réactions de Strecker (section 1.2.1) et d'aza-Diels-Alder (1.2.3), les voies diastéréosélectives et catalytiques asymétriques seront abordées. Pour la réaction de Mannich (section 1.2.2), les voies énantiosélectives stœchiométriques et catalytiques seront considérées. La réaction d'amination réductrice (section 1.2.4) sera, quant à elle, vue exclusivement sous l'aspect énantiosélectif catalytique. Enfin, les réactions d'allylation et d'alcynylation seront développées sous les trois catégories d'énantiosélections. Cette sous-partie sera amplement développée aux chapitres 4 et 6, consacrés respectivement au système diastéréosélectif d'alkylation et au système catalytique asymétrique d'alkylation.

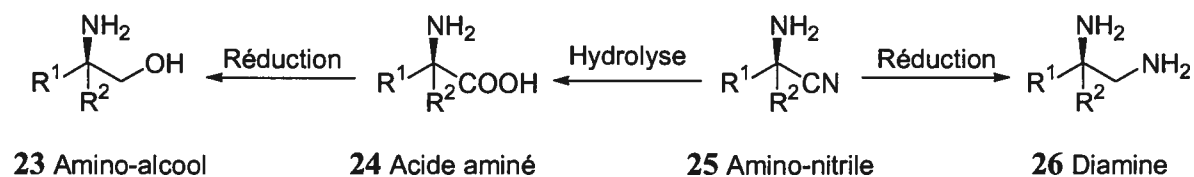
### 1.2.1 Réaction de Strecker : addition de cyanure

La cyanation asymétrique des imines constitue l'un des outils les plus importants pour la construction d'acides aminés  $\alpha$ -chiraux. La réaction de Strecker donne accès aux motifs acides aminés naturels et non-naturels.<sup>13</sup> Cette réaction classique englobe deux étapes : l'addition du cyanure d'hydrogène sur des imines obtenues *in situ* par

condensation de l'ammoniac sur des aldéhydes (**21**) et l'hydrolyse acide de l'aminonitrile généré lors de la première étape (Équation 2).

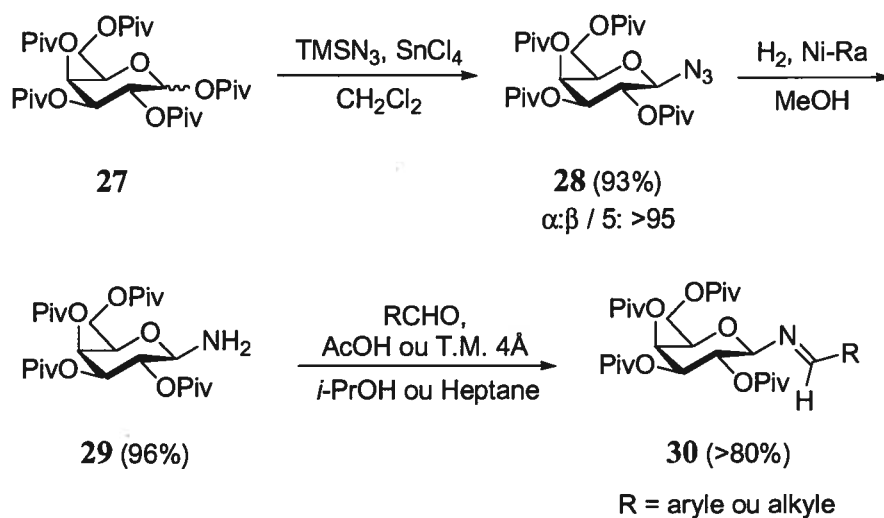


Par ailleurs, les aminonitriles **25** sont des précurseurs aux diamines **26** et aux amino-alcools  $\alpha$ -chiraux **23** par manipulation des groupements fonctionnels (Schéma 4).<sup>14</sup>



**Schéma 4.** Modification fonctionnelle des aminonitriles (**25**)

La première synthèse asymétrique de Strecker a été rapportée en 1963 par Harada.<sup>15</sup> Depuis, la stratégie générale pour l'induction du centre asymétrique consiste à condenser un aldéhyde et une amine optiquement active pour produire une base de Schiff chirale. L'addition d'une source de cyanure à ces imines forme les nitriles  $\alpha$ -aminés chiraux, qui sont ensuite hydrolysés aux acides aminés. Parmi les nombreuses publications sur ce type de réactions diastéréosélectives,<sup>16</sup> celle de Kunz *et al.* mérite une attention particulière, car ces derniers ont su développer un système diastéréosélectif intéressant.<sup>17</sup> En effet, cette méthodologie permet de préparer des acides aminés  $\alpha$ -chiraux avec de bonnes sélectivités et de recycler l'auxiliaire chiral après hydrolyse.

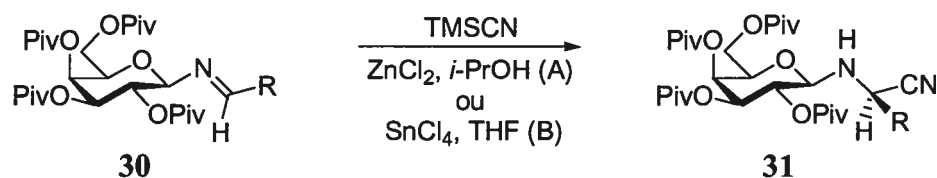


**Schéma 5.** Formation de l'auxiliaire chiral selon la procédure de Kunz

Cette réaction diastéréosélective se fait par l'addition du cyanure de triméthylsilyle avec la participation stœchiométrique d'un acide de Lewis (Tableau 1). Deux conditions réactionnelles ont été utilisées afin d'obtenir des sélectivités optimales : l'ajout du chlorure de zinc (II) dans l'isopropanol à 0 °C (méthode A) et l'ajout du tétrachlorure d'étain (IV) dans le tétrahydrofurane à -30 °C (méthode B). Nous remarquons que la méthode B donne des excès diastéréomères supérieurs à ceux de la méthode A. En fait, les ratios diastéréomères pour la méthode B sont compris entre 88:12 et >95:5 et les rendements vont de 74 à 91%, et ce, pour plusieurs imines aliphatiques et aromatiques (**30**).

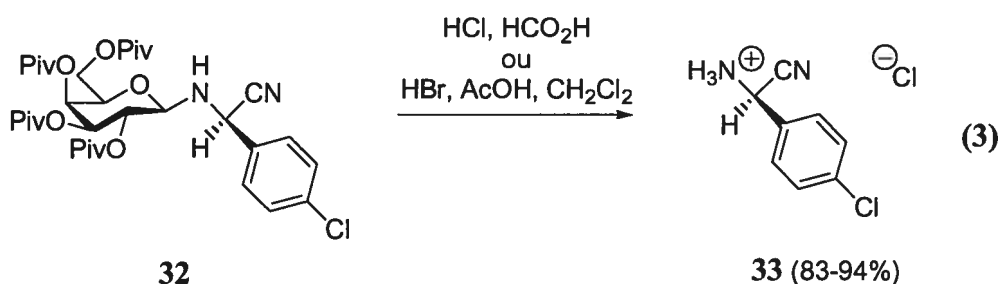


**Tableau 1.** Réaction diastéréosélective de Strecker selon la procédure de Kunz

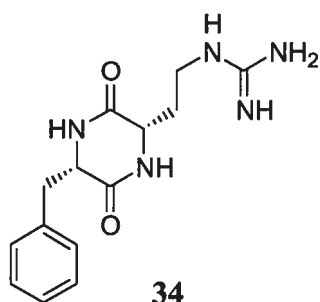


Entrée	R	Méthode	<i>dr</i>	Rendement (%)
1	<i>i</i> -Pr	B	89:11	74
2	<i>t</i> -Bu	B	93:7	86
3	Ph	A	80:20	70
4	4-Me-Ph	A	87:13	--
5	4-Me-Ph	B	92:8	87
6	4-Cl-Ph	A	88:12	--
7	4-Cl-Ph	B	92:8	84
8	3-Cl-Ph	B	88:12	78
9	4-F-Ph	B	91:9	84
10	2-NO <sub>2</sub> -Ph	B	>95:5	91

Une des particularités de cette méthodologie repose sur le clivage de son auxiliaire chiral. Lors de l'hydrolyse en milieu légèrement acide du dérivé nitrile  $\alpha$ -aminé chiral **32**, l'hémiaminale générée est clivée sans racémiser l'acide aminé **33**, ce qui permet de récupérer l'auxiliaire chiral (Équation 3).



Par la suite, des versions asymétriques catalytiques pour la réaction de Strecker ont vu le jour.<sup>18</sup> En 1996, Lipton *et al.* ont signalé pour la première fois l'addition du cyanure d'hydrogène sur les imines à l'aide d'un catalyseur organique (Figure 3).<sup>19</sup>



**Figure 3.** Catalyseur **34** impliqué dans la réaction énantiosélective catalytique de Strecker selon la procédure de Lipton

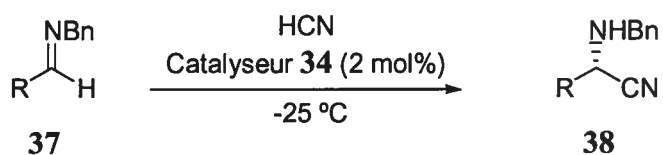
Le groupement se trouvant sur l'azote de l'imine **35** joue, dans la majorité des cas, un rôle crucial pour la stéréodifférenciation. De plus, comme nous l'avons mentionné plus haut, le groupement doit être facilement clivable, car il peut contribuer à racémiser l'acide aminé généré et ainsi rendre la méthodologie moins intéressante. Le groupe du Professeur Lipton a donc fait une légère optimisation de ce groupement et a constaté que le benzyle était un choix judicieux pour cette méthodologie en terme d'énantiosélection et de clivage (Tableau 2).

**Tableau 2.** Optimisation du groupement se trouvant sur l'azote de l'imine (**35**)

Entrée	R	Solvant	Rendement (%)	ee (%)
1	4-MeO-PhCH <sub>2</sub>	MeOH	97	>99
2	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> -PhCH <sub>2</sub>	MeOH	98	>98
3	Ph <sub>2</sub> CH	MeOH	95	>99
4	<i>t</i> -BuOCO	<i>i</i> -PrOH	88	75

En présence de 2 mol% du catalyseur chiral **34** et de cyanure d'hydrogène, les imines dérivées d'aldéhydes aromatiques (**37**) mènent aux nitriles aminés correspondants (**38**) avec d'excellents excès énantiomères (Tableau 3). Cependant, les réactions menées à partir d'alkylimines ne sont que très peu énantiosélectives pour cette réaction.

**Tableau 3.** Réaction énantiosélective catalytique de Strecker selon la procédure de Lipton



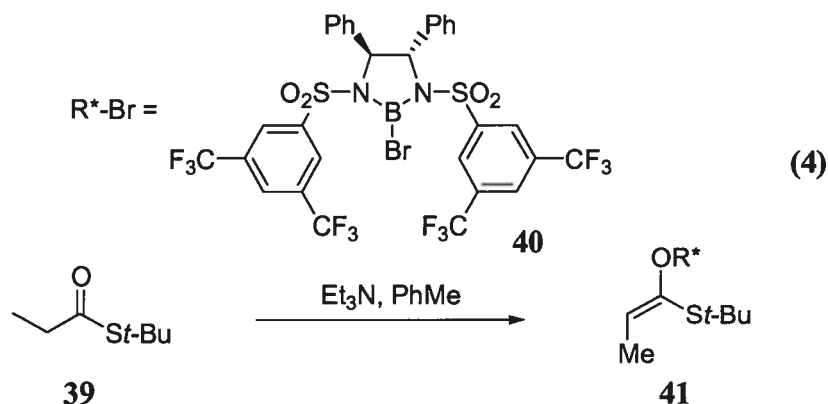
Entrée	R	T (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	-25	97	>99
2	4-Cl-Ph	-25	97	83
3	4-Cl-Ph	-75	94	>99
4	4-MeO-Ph	-25	96	64
6	4-MeO-Ph	-75	90	96
7	3-Cl-Ph	-75	80	>99
8	3-MeO-Ph	-75	82	80
4	3-NO <sub>2</sub> -Ph	-75	71	<10
9	3-pyridyle	-75	86	<10
10	2-furyle	-75	94	32
11	<i>i</i> -Pr	-75	81	<10
12	<i>t</i> -Bu	-75	80	17

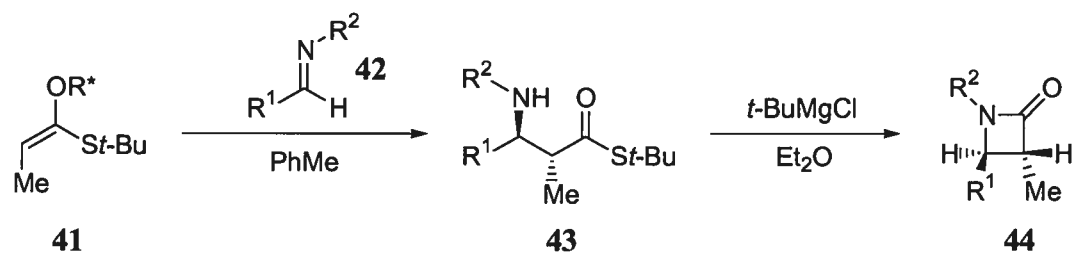
Dès lors, plusieurs autres systèmes asymétriques catalytiques encore plus puissants ont été développés. Les groupes conjoints des Professeurs Snapper et Hoveyda<sup>20</sup> ainsi que les groupes des Professeurs Jacobsen,<sup>21</sup> Corey,<sup>22</sup> Kobayashi<sup>23</sup> et Shibasaki<sup>24</sup> sont tous des spécialistes du développement de cette réaction asymétrique. Entre autres, ils ont contribué à repousser les limitations (rendements, excès énantiomères, diversités

d'imines, groupements clivables, etc.) de cette réaction pour arriver à des systèmes quasi parfaits.

### 1.2.2 Réaction de Mannich : addition d'énolates

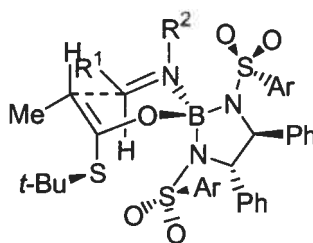
Les réactions asymétriques de Mannich fournissent des intermédiaires synthétiques utiles, soit des cétones et des esters  $\beta$ -aminés optiquement actifs. Ces unités chirales servent à la préparation de plusieurs produits biologiquement importants contenant une amine  $\alpha$ -chirale, dont les  $\beta$ -lactames. Plusieurs réactions diastéréosélectives de Mannich ont déjà été publiées.<sup>25</sup> En 1991, Corey *et al.* ont rapporté le premier exemple de la synthèse énantiosélective des acides  $\alpha$ -aminés en utilisant, en quantité stœchiométrique, des énolates chiraux de bore.<sup>26</sup> L'énolate **41** généré *in situ* (Équation 4) réagit avec une vaste gamme d'imines (**42**) aromatiques, vinyliques et aliphatiques avec des excès diastéréomères et des excès énantiomères remarquables (Tableau 4).



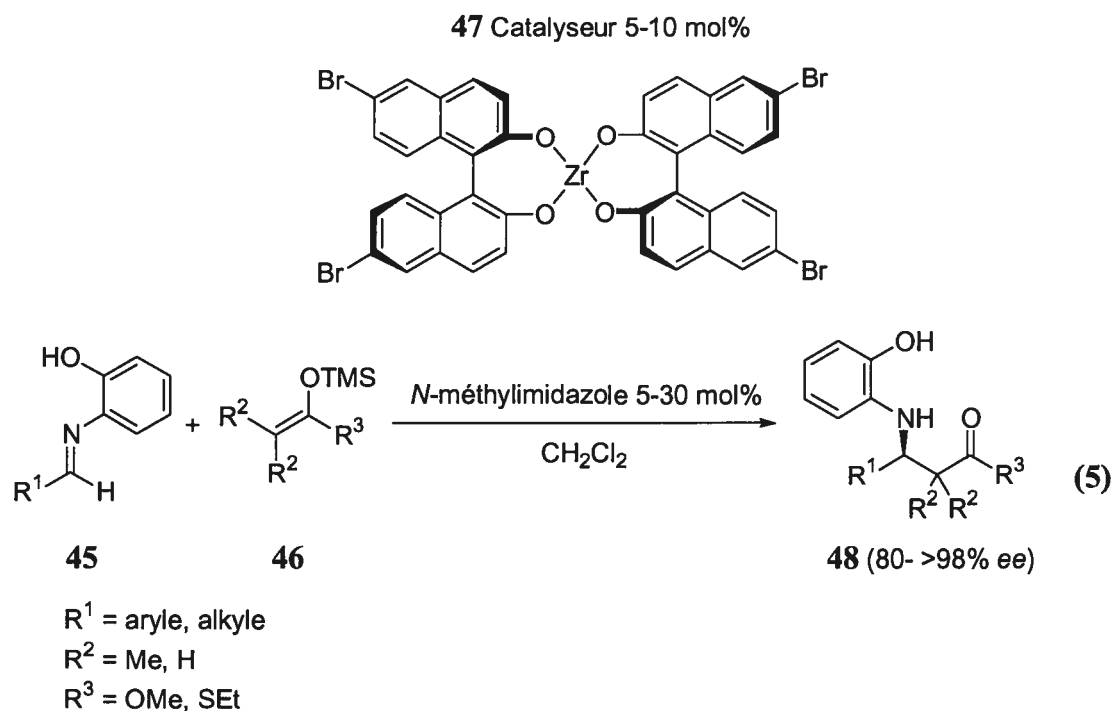
**Tableau 4.** Réaction énantiosélective de Mannich selon la procédure de Corey

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement <b>43</b> (%)	<i>anti:syn</i>	Rendement <b>44</b> (%)	ee (%)
1	phényle	allyle	74	>99:1	92	90
2	phényle	benzyle	72	>99:1	96	92
3	1-naphyle	allyle	77	>99:1	91	>99
4	2-naphyle	allyle	70	>99:1	94	95
5	cinnamyle	allyle	76	>99:1	86	>99
6	hydrocinnamyle	allyle	67	97:3	90	90
7	hydrocinnamyle	benzyle	74	92:8	86	90

Les excès énantiomères et la sélectivité *anti* élevée de ce système proviendraient, dans un premier temps, d'une isomérisation non thermodynamiquement favorisée de l'imine **42**, et dans un second temps, d'une complexation de l'imine sur l'énolate chiral **41** passant par un état de transition de type Zimmerman-Traxler,<sup>27</sup> comme l'illustre la Figure 4.

**Figure 4.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective de Mannich selon la procédure de Corey

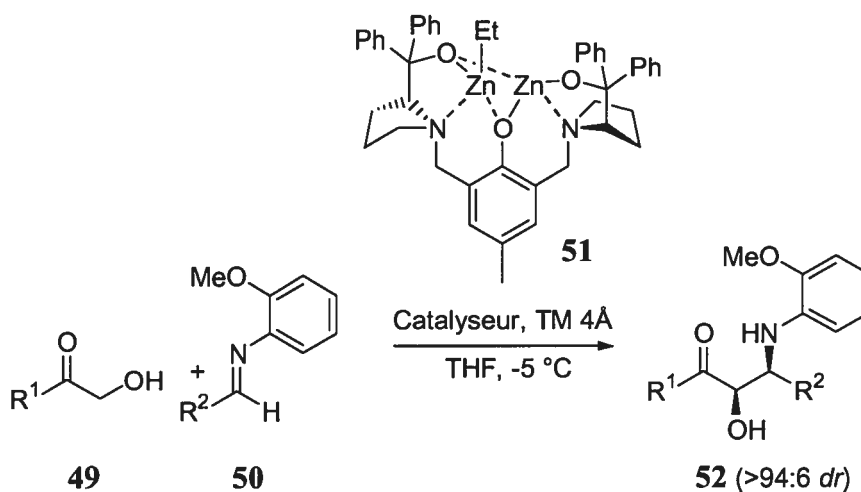
Par la suite, Kobayashi *et al.* ont développé, en 1997, la première version énantiosélective catalytique de cette réaction.<sup>28</sup> À l'aide du bis-binaphtholate de zirconium (IV) (**47**), ils ont obtenu l'adduit de Mannich **48** en utilisant, comme nucléophiles, des éthers d'énols silylés (**46**) (Équation 5).



Au fil des ans, plusieurs autres méthodologies ont été développées,<sup>29</sup> en l'occurrence celles impliquant des énolates  $\beta$ -hydroxysubstitués. Ces nucléophiles permettent, en plus de générer des centres asymétriques aminés, d'obtenir un centre hydroxylé contigu avec une relation *syn* ou *anti*.

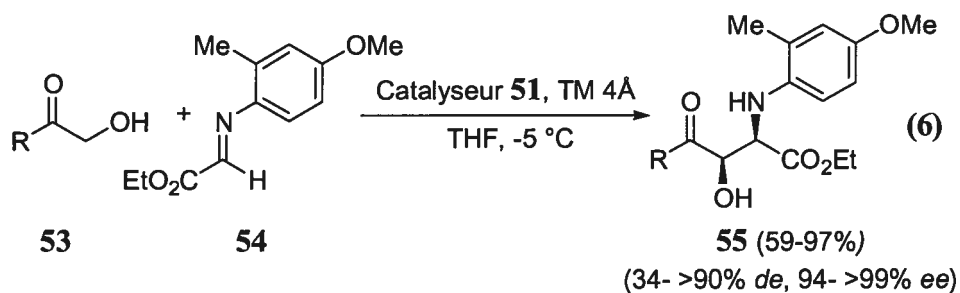
Trost<sup>30</sup> et Shibasaki<sup>31</sup> ont tout récemment obtenu des adduits de Mannich générés de façon directe en utilisant un catalyseur binucléaire de zinc (II). Le ligand utilisé par Trost est dérivé de la proline (**51**) et conduit, en présence d'hydroxycétones (**49**) et d'arylimines (**50**), aux  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminocarbonyles énantioenrichies (**52**) (Tableau 5).

**Tableau 5.** Réaction énantiosélective catalytique de Mannich selon la procédure de Trost



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendements (%)	ee (%)
1	Ph	Ph	66	>99
2	Ph	4-Cl-Ph	90	>99
3	2-MeO-Ph	4-Cl-Ph	68	>98
4	2-Fu	4-Cl-Ph	74	99

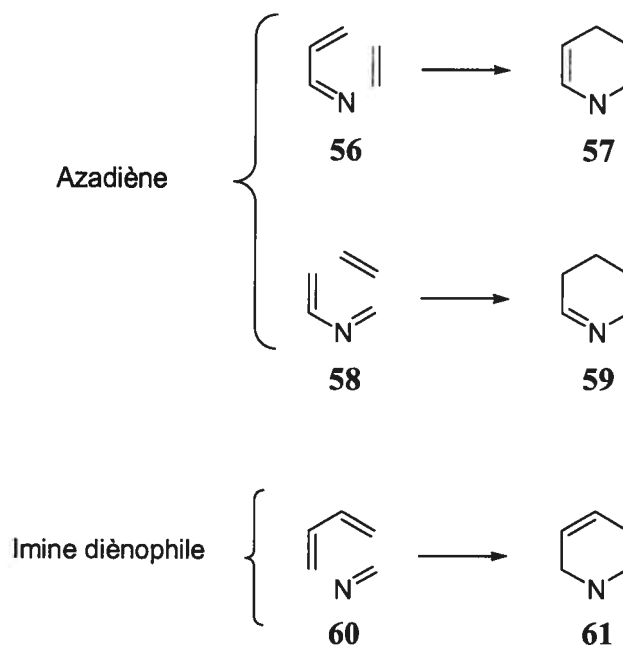
Utilisant cette même méthodologie, des hydroxycétone (**53**) ont été additionnées sur des imines de type glyoxylate (**54**) et ont donné, pour une diversité d'imines aromatiques, des excès énantiomères supérieurs à 94% et des excès diastéréomères allant de 34 à plus de 90% avec des rendements de 66 à 90% (Équation 6).



R = Ph, 4-MeO-Ph, 3-MeO-Ph, 2-MeO-Ph, 2-Fu

### 1.2.3 Réaction d'aza-Diels-Alder

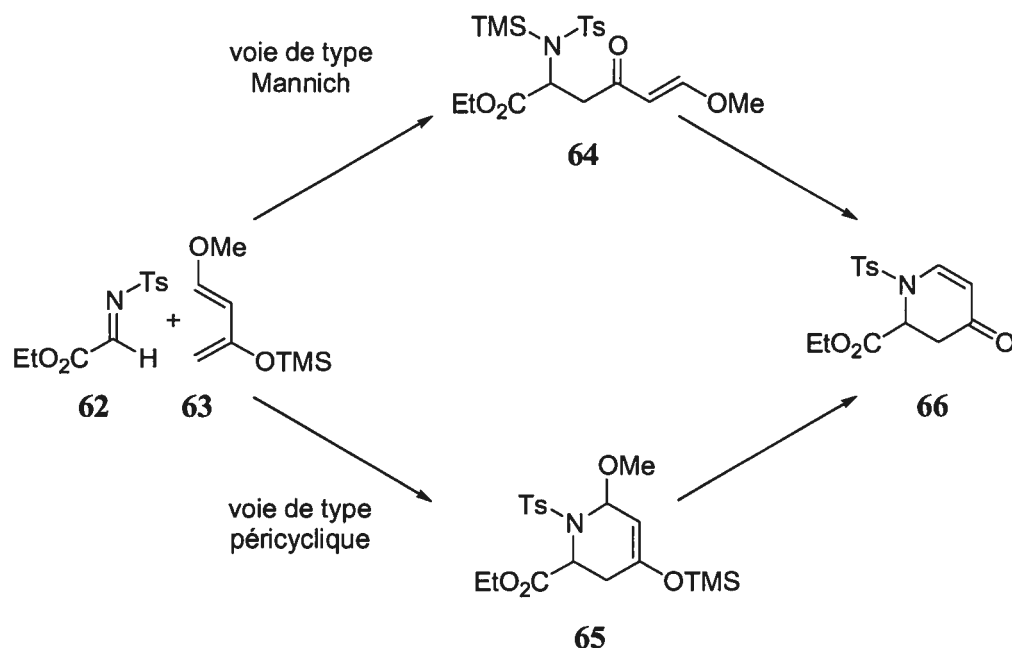
Les réactions asymétriques d'aza-Diels-Alder fournissent une voie expéditive vers les composés hétérocycliques (pipéridines et tétrahydroquinolines) optiquement actifs contenant un centre aminé.<sup>32</sup> Lors de cette réaction, l'azote peut être impliqué soit comme azadiène (**56**, **58**), soit comme imine diénophile (**60**) (Schéma 6).



**Schéma 6.** Position de l'atome d'azote dans la réaction d'aza-Diels-Alder

De plus, la réaction peut se produire suivant deux voies mécanistiques différentes : l'une est dite directe ou péricyclique tandis que l'autre est de type Mannich (Schéma 7).<sup>33</sup>



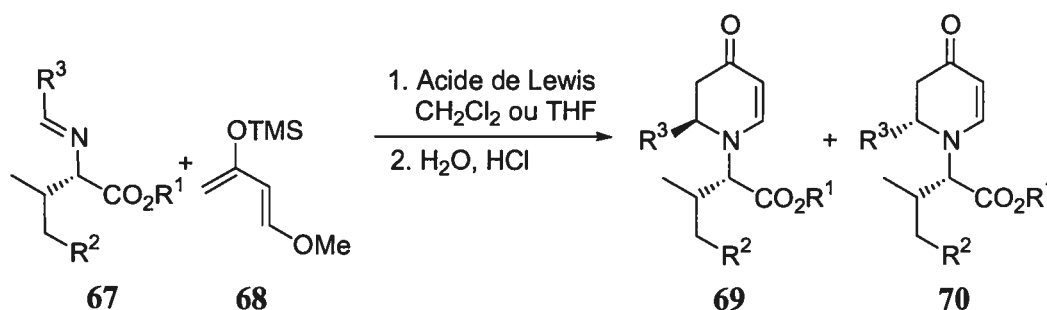


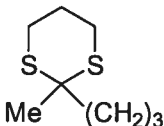
**Schéma 7.** Voies convergentes pour la réaction d'aza-Diels-Alder

Nous aborderons d'abord le cas de l'imine en tant que diénophile dans un processus diastéréosélectif de type Mannich, puis le cas de l'azadiène dans un processus énantiosélectif catalytique de type péricyclique.

Le groupe du Professeur Waldmann a développé l'une des premières méthodologies dans laquelle une imine diénophile chirale (67) mène à des dihydropyridones énantioenrichies (69, 70).<sup>34</sup> Selon les auteurs, la réaction d'hétéro-Diels-Alder, assistée par un acide de Lewis avec l'utilisation du diène de Danishefsky (68), suit le mécanisme de type Mannich. L'adduit chiral obtenu est traité en condition acide aqueuse pour induire la fermeture du cycle et mener à l'énaminone cyclique (69, 70). Les résultats montrent une bonne stéréodifférenciation du diène 68 sur les imines chirales 67 provenant des dérivés valine ou isoleucine (Tableau 6).

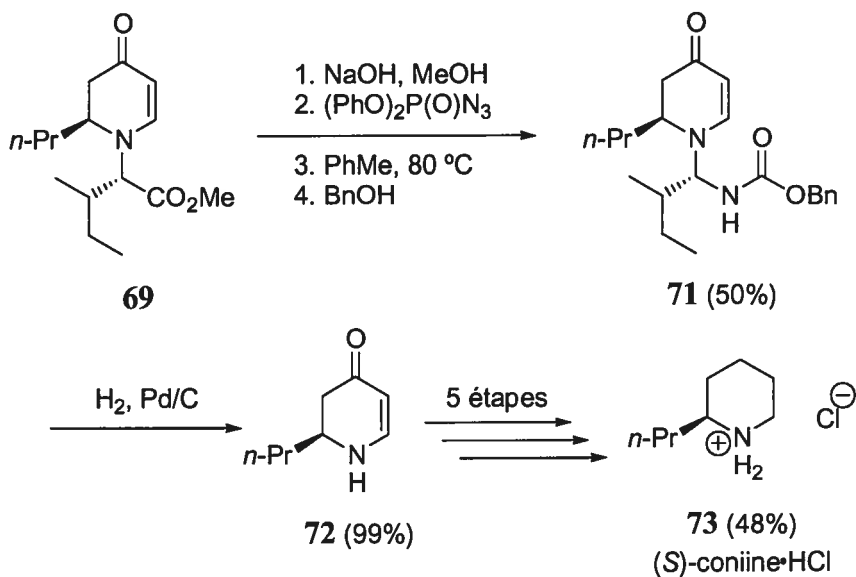
**Tableau 6.** Réaction diastéréosélective d'aza-Diels-Alder selon la procédure de Waldmann



Entrée	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	Acide de Lewis	T (°C)	Rendement (%)	dr <b>69:70</b>
1	OMe	H	Ph	$\text{ZnCl}_2$	-20	45	92:8
2	OMe	H	4-MeO-Ph	$\text{ZnCl}_2$	0	54	92:8
3	OMe	H	4- $\text{NO}_2$ -Ph	$\text{ZnCl}_2$	0	65	94:6
4	OMe	Me	<i>n</i> -Pr	$\text{ZnCl}_2$	-15	50	90:10
5	OMe	Me	<i>n</i> -Pr	$\text{EtAlCl}_2$	-78 à 20	80	94:6
6	OMe	Me	<i>n</i> -Pr	$\text{MeAlCl}_2$	-78 à 20	74	93:7
7	OBn	Me	<i>n</i> -Pr	$\text{ZnCl}_2$	-13	65	90:10
8	OMe	Me	<i>n</i> -Bu	$\text{Me}_2\text{AlCl}$	-78 à 20	77	90:10
9	OMe	Me	<i>i</i> -Pr	$\text{EtAlCl}_2$	-78 à 20	47	97:3
10	OBn	Me	$\text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$	$\text{EtAlCl}_2$	-78 à 20	46	93:7
11	OBn	H	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2$	$\text{EtAlCl}_2$	-78 à 20	50	93:7
12	OMe	Me		$\text{EtAlCl}_2$	-78 à 20	74	93:7

La libération de l'auxiliaire chiral de l'adduit de l'aza-Diels-Alder s'obtient en plusieurs étapes (Schéma 8). D'abord la saponification de l'ester méthylé (**69**) a lieu, suivi de l'azidation de l'acide obtenu. Par la suite, l'azoture d'acyle se transforme en isocyanate par le réarrangement de Curtius et, ajouté à l'alcool benzylique, forme le composé **71** avec un rendement globale de 50%. Puis, le clivage de l'auxiliaire chiral se fait par une hydrogénation, libérant ainsi la dihydropyridone **72** sans racémisation. Comme le démontre le Schéma 8, les auteurs ont pris avantage de leur méthodologie

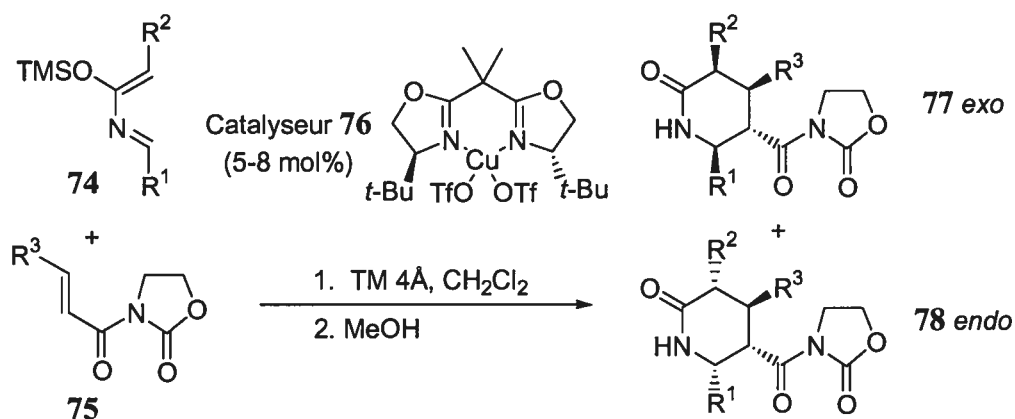
en l'appliquant à la synthèse de la (*S*)-coniine (**73**) en cinq étapes à partir du composé **72**.



**Schéma 8.** Clivage de l'auxiliaire chiral ainsi que la synthèse de la (*S*)-coniine·HCl (**73**) selon la procédure de Waldmann

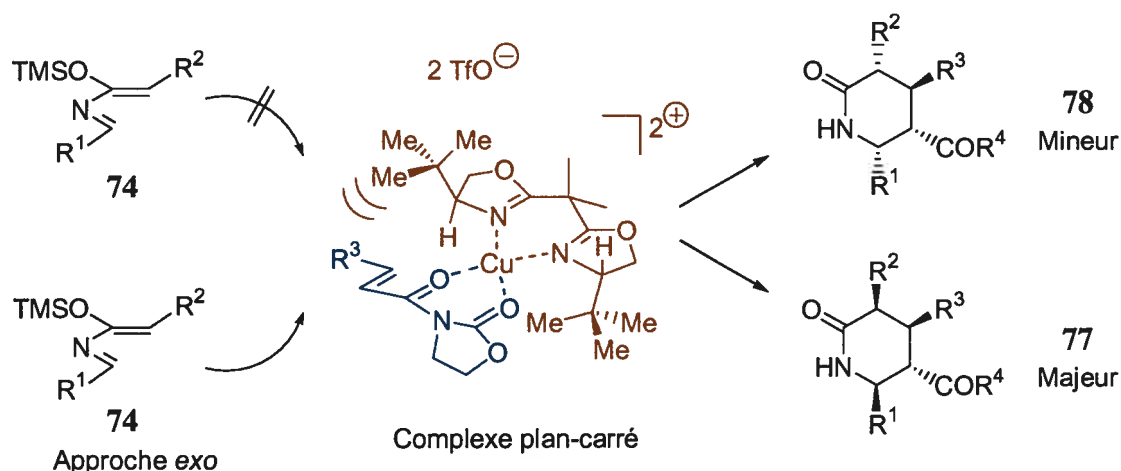
Plusieurs autres exemples préconisant des approches diastéréosélectives employant des auxiliaires chiraux ont régulièrement été publiés,<sup>35</sup> et ce n'est qu'à la fin des années 1990 que les voies catalytiques asymétriques se sont imposées.<sup>33</sup> En 1999, Ghosez et Jnoff ont utilisé les diénophiles de type oxazolidone (**75**) couplés au complexe bis(oxazoline)/Cu(OTf)<sub>2</sub> (**76**) et à un azadiène (**74**) pour obtenir les dihydropyridones chirales **77** et **78** avec d'excellents excès énantiomères (Tableau 7).<sup>36</sup> Cette réaction, qui donne de remarquables sélectivités, a aussi la caractéristique de donner une sélectivité *exo* dans la quasi-totalité des cas.

**Tableau 7.** Réaction énantiosélective catalytique d'aza-Diels-Alder selon la procédure de Ghosez



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	T (°C)	Rendement (%)	exo:endo	ee (%)
1	Ph	Me	Me	-78	0	--	--
2	Ph	Me	Me	-45	80	>99:1	95,1
3	Ph	Me	Me	20	96	>99:1	94,0
4	Ph	Me	Me	20	85	>99:1	93,4
5	Ph	H	H	-45	83	86:14	98,3
6	Ph	Me	H	-45	96	>99:1	98,3
7	Ph	H	Me	20	80	>99:1	93,0
8		Me	Me	20	98	>99:1	90,0
9		Me	Me	-45	62	>99:1	95,4

Les auteurs ont émis l'hypothèse de l'attaque de l'azadiène **74** de façon *exo*, qui était concordante avec les excès diastéréomères observés sur les dihydropyridones chirales **77** et **78** (Schéma 9). Par la suite, la stéréodifférenciation provient de la minimisation des interactions entre l'azadiène qui s'approche et les groupements *t*-butyle fixés sur le complexe bis(oxazoline)/Cu(OTf)<sub>2</sub> (**76**). Cet acide de Lewis, de géométrie plan carré, complexerait l'oxazolidinone **75** (diénophile) ferait en sorte de le placer dans une géométrie cisoïdale.



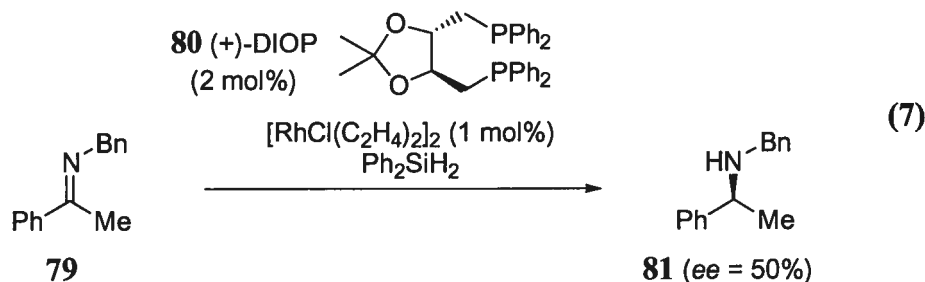
**Schéma 9.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective de d'aza-Diels-Alder selon la procédure de Ghosez

#### 1.2.4 Amination réductrice

Les réactions d'amination réductrice comprennent aussi bien les réactions d'hydrogénation que celles de réduction par hydrure. Elles sont limitées vis-à-vis des autres types de formation d'amines  $\alpha$ -chirales (formation de liaison carbone-carbone), car les amines produites doivent nécessairement avoir des substituents considérablement différents afin d'obtenir de bons excès énantiomères. Cependant, elles constituent l'une des classes les plus développées du point de vue de la catalyse asymétrique. En raison du nombre important de méthodologies développées, nous présenterons, dans cette section, uniquement les versions catalytiques asymétriques d'aminations réductrices. Nous en comptons trois : la méthode de Kagan<sup>37</sup> et la méthode de Burk,<sup>38</sup> qui utilisent toutes les deux le Rh (I), ainsi que la méthode de Buchwald,<sup>39</sup> qui utilise le Ti (IV).

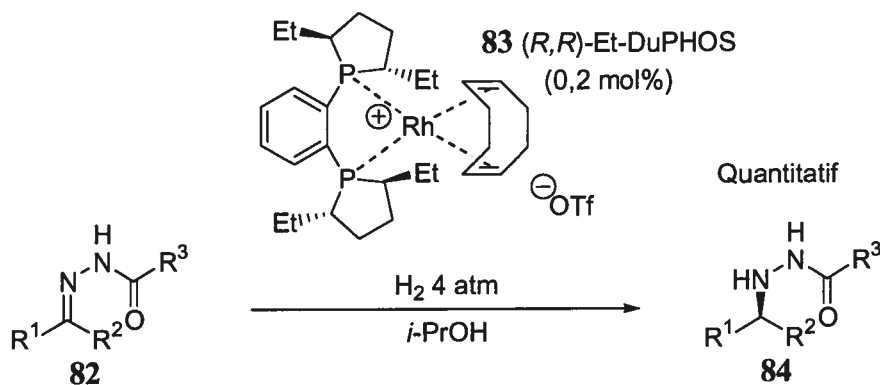
En 1973, Kagan *et al.* ont rapporté le premier exemple de réduction catalytique énantiosélective d'imines (79) par hydrosilylation (Équation 7). Cette nouvelle

méthodologie, bien que ne donnant que de modestes excès énantiomères, a permis à la communauté scientifique d'élaborer d'autres stratégies d'amination réductrice pour accéder aux amines  $\alpha$ -chirales.



Dès lors, beaucoup de chimistes ont développé d'excellents procédés énantiosélectifs pour la réduction d'imines.<sup>40</sup> Notamment, Burk *et al.* ont développé l'hydrogénation énantiosélective des dérivés *N*-acylhydrazones **82** en utilisant un complexe cationique de Rh(I)/Et-DuPHOS (**83**) (Tableau 8). Plusieurs hydrazones dérivés de l'acétophénone ou de pyruvate ont donné des excès énantiomères allant jusqu'à 97% *ee* en présence de 0,2 mol% de catalyseur de rhodium (I) **83**. Par ailleurs, des sélectivités modérées ont été observées en utilisant des *N*-acylhydrazones dérivés des cétones aliphatiques (entrée 15).

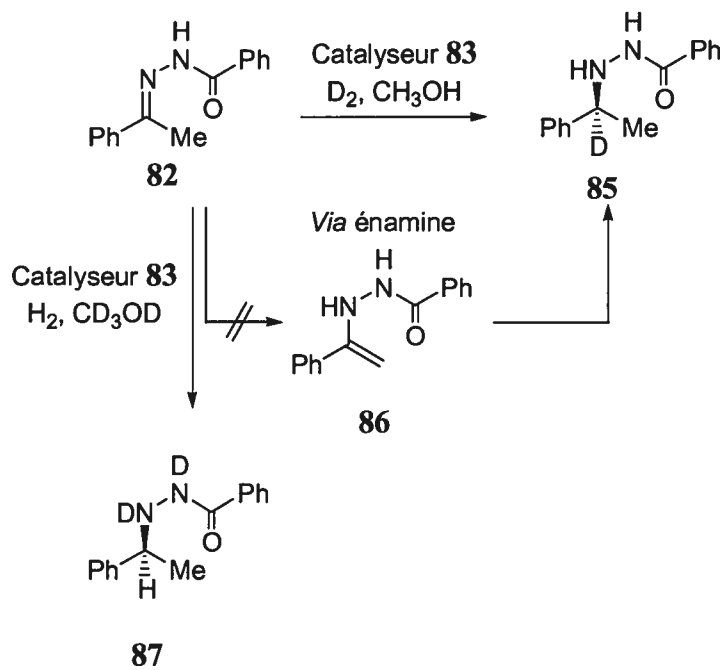
**Tableau 8.** Réaction énantiosélective catalytique d'hydrogénation selon la procédure de Burk



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	T (°C)	ee (%)
1	Ph	Me	Ph	20	88
2	Ph	Me	4-MeO-Ph	20	91
3	Ph	Me	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	20	92
4	Ph	Me	Ph	0	92
5	Ph	Me	Ph	-10	95
6	4-MeO-Ph	Me	Ph	0	88
7	4-EtO <sub>2</sub> C-Ph	Me	Ph	0	96
8	4-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	Ph	0	97
9	4-Br-Ph	Me	Ph	0	96
10	Ph	Et	Ph	-10	85
11	2-naphtyle	Me	Ph	0	95
12	CO <sub>2</sub> Et	Me	Ph	0	89
13	CO <sub>2</sub> Me	Et	Ph	0	91
14	CO <sub>2</sub> Me	Ph	Ph	20	91
15	cyclohexyle	Me	Ph	-15	72

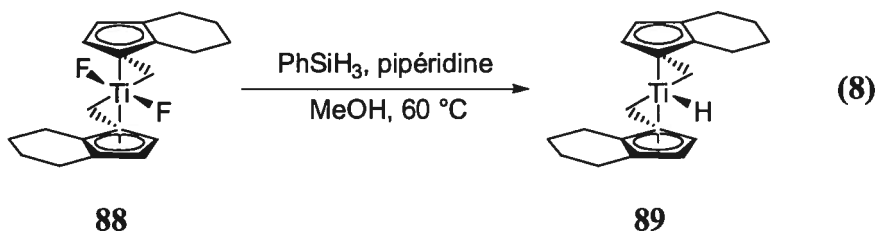
Les auteurs ont démontré que la réaction d'amination réductrice se produit sur l'hydrazone **82** et non sur l'énamine correspondante **86** (Schéma 10).<sup>41</sup> En effet, des expériences de deutération lors de l'hydrogénation (CH<sub>3</sub>OH, D<sub>2</sub>) et un contrôle de deutération (CD<sub>3</sub>OD, H<sub>2</sub>) ont permis d'observer qu'il n'y avait pas d'incorporation de deutérium en α de l'hydrazone. Finalement, les hydrazines α-chirales **84** ont été

obtenues avec d'excellents excès énantiomères et ont été libérées par un clivage oxydatif à l'iodure de samarium (II).



**Schéma 10.** Expérience de deutération pour la réaction énantiosélective catalytique d'hydrogénation selon la procédure de Burk

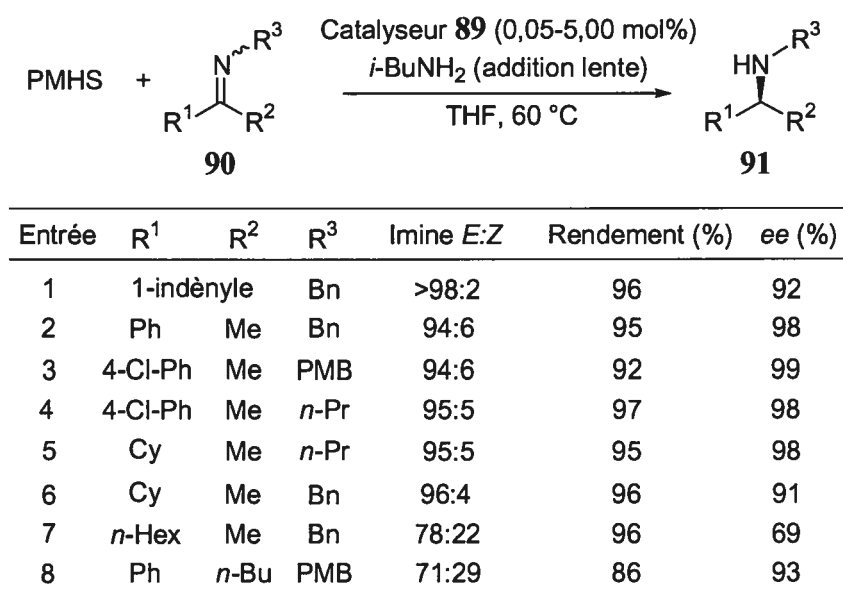
Enfin, une réaction très efficace d'hydrosilylation a été développée par le groupe de recherche du Professeur Buchwald (Tableau 9). Le catalyseur **89** utilisé est généré *in situ* en traitant un complexe de type titanocène chiral **88** avec le phénylsilane, produisant ainsi un hydruure de titane (III) chiral **89** (Équation 8).



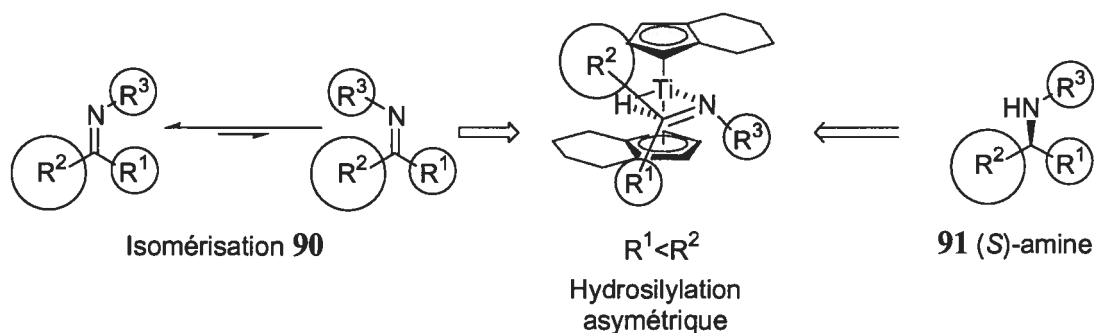


Ce catalyseur (**89**), en présence de polyméthylhydrosiloxane (PMHS) et d'isobutylamine elle-même ajoutée lentement au milieu réactionnel, permet d'effectuer la réduction d'une multitude de cétimines (**90**) avec d'excellents excès énantiomères.

**Tableau 9.** Réaction catalytique énantiosélective d'hydrosilylation selon la procédure de Buchwald

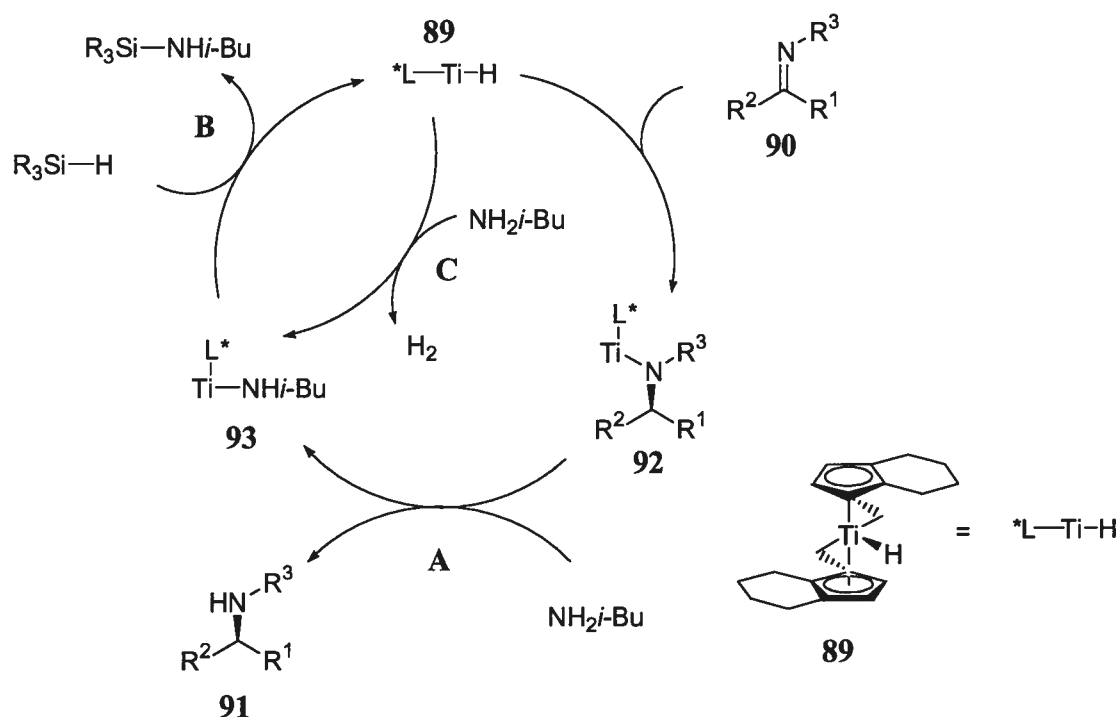


La stéréodifférenciation des faces lors de cette réaction est indépendante du ratio des géométries de l'imine **90** (entrées 7 et 8). En fait, les bonnes stéréosélectivités observées pour la réduction proviendraient, selon les auteurs, d'une isomérisation constante de l'imine. Cet équilibre crée donc une différenciation faciale du catalyseur **89** sur l'imine et minimise ainsi la répulsion entre le plus gros groupement (R<sup>2</sup>) et celui qui est situé sur l'azote (R<sup>3</sup>) (Schéma 11).



**Schéma 11.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective d'hydrosilylation selon la procédure de Buchwald

Le cycle catalytique de cette réaction repose majoritairement sur la participation bifonctionnelle de l'isobutylamine, qui est ajoutée lentement au mélange réactionnel afin d'en augmenter la vitesse. D'une part, cet additif sert à libérer l'amine réduite par le catalyseur hydrurique **89** (Schéma 12A) et, d'autre part, il régénère le catalyseur actif **89** avec la participation du PMHS (B). Notons que l'ajout trop rapide de cet additif consommerait totalement le PMHS en devançant la réduction de l'imine **90** par la formation d'hydrogène pour ainsi outrepasser le cycle catalytique (C).



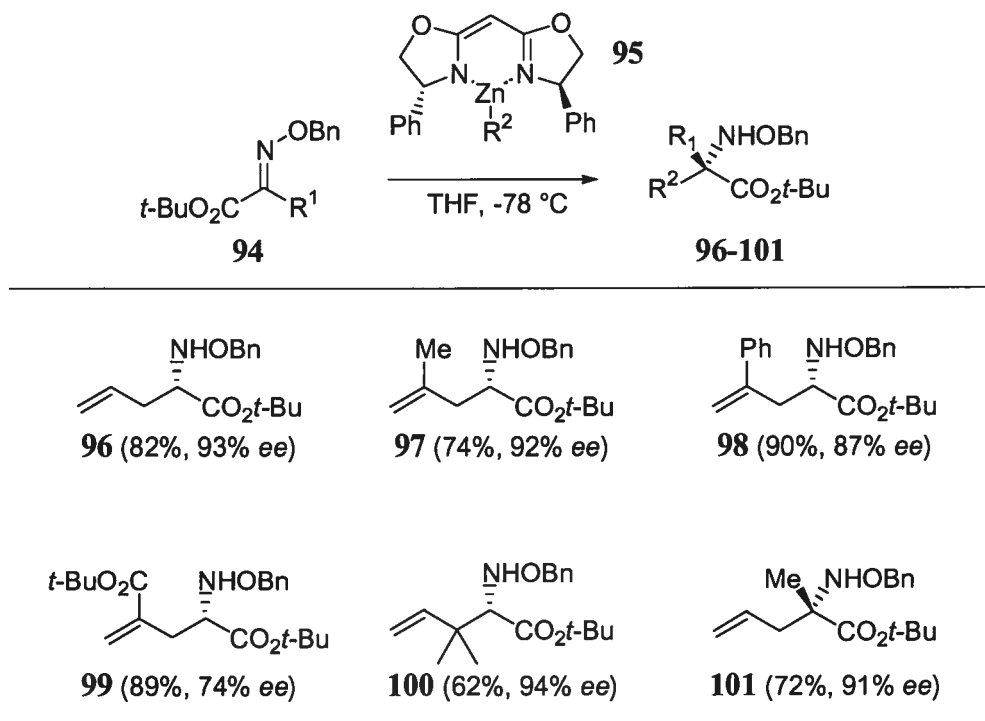
**Schéma 12.** Cycle catalytique proposé pour la réaction énantiosélective d'hydrosilylation selon la procédure de Buchwald

### 1.2.5 Allylation, alcynylation et alkylation

Les amines allyliques et propargyliques sont des synthons importants en chimie puisqu'elles peuvent être converties en plusieurs groupements fonctionnels. L'utilisation de systèmes diastéréosélectifs, énantiosélectifs stœchiométriques et catalytiques asymétriques permettent d'obtenir ces motifs chiraux en additionnant des unités allyliques ou acétyléniques sur des imines. Nous étudierons de manière exhaustive et exclusive l'introduction d'alkyles sur des imines aux chapitres 4 et 6.

En 1996, Nakamura *et al.* ont développé un système énantiosélectif d'allylation d'imines par l'utilisation d'un réactif allylique de zinc (II) couplé à une bis(oxazoline) chirale.<sup>42</sup> Au même moment, une méthodologie similaire permettant la

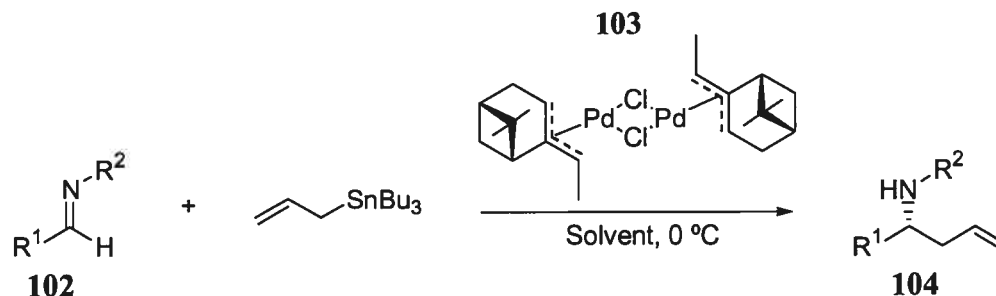
formation de dérivés glyoxylates allyliques aminés  $\alpha$ -chiraux (**96**) a été décrite par Hanessian *et al.*<sup>43</sup> Cette méthodologie implique l'addition d'un réactif chiral allylique de zinc (II) **95** sur des dérivés oximes d'éthers glyoxyliques **92** (Schéma 13). Ce système donnait accès à plusieurs esters aminés allyliques  $\alpha$ -chiraux (**96-101**) avec d'excellents excès énantiomères en plus de générer, pour un cas, une amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée chirale (**101**).



**Schéma 13.** Réaction d'allylation énantiosélective selon la procédure d'Hanessian

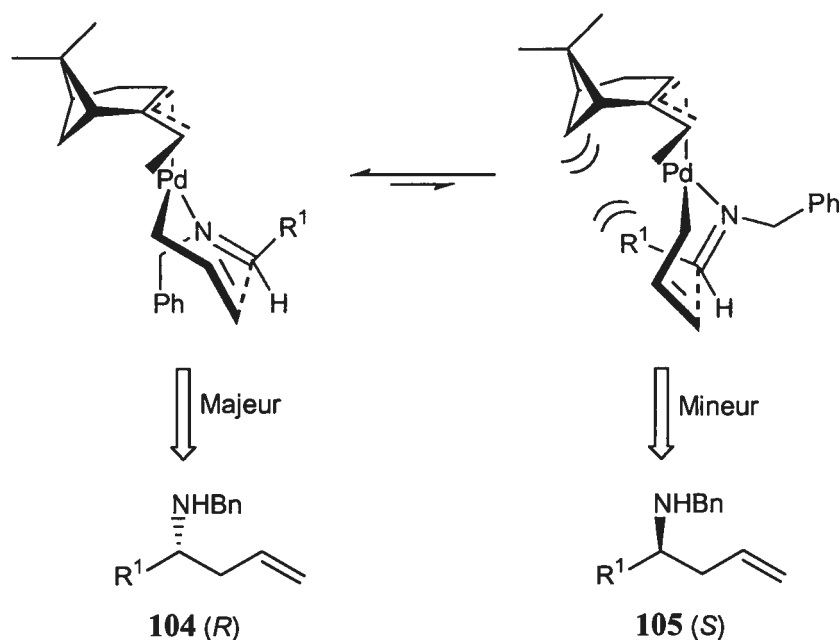
Par la suite, le groupe du Professeur Yamamoto a été le premier à développer l'allylation asymétrique d'imines (**102**) catalysée par un complexe dimérique  $\pi$ -allylpalladium (Tableau 10).<sup>44</sup> Ces réactifs palladés, obtenus par la transmétallation de l'allyltributylétain avec le complexe de palladium(II)/pinényle **103**, ont mené aux produits d'allylations **104** avec de bonnes sélectivités.

**Tableau 10.** Réaction énantiosélective catalytique d'allylation selon la procédure de Yamamoto



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Solvant	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Bn	DMF	62	81
2	Ph	Bn	THF	72	80
3	Ph	PMB	DMF	50	80
4	Ph	PMB	THF	61	82
5	Ph	Ph	DMF	74	0
6	Ph	Pr	DMF	30	70
7	4-MeO-Ph	Bn	DMF	48	78
8	2-naphtyle	Bn	DMF	69	79
9	2-naphtyle	Bn	THF	83	71
10	cinnamyle	Bn	DMF	68	61
11	cyclohexyle	Bn	DMF	44	40

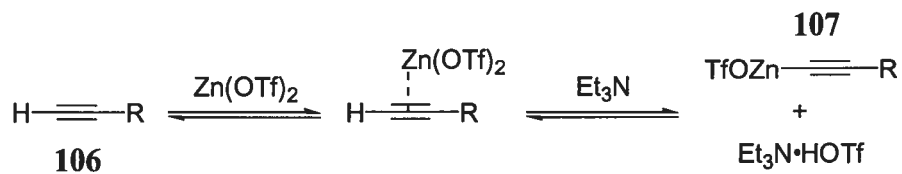
Les auteurs ont proposé un état de transition de type Zimmerman-Traxler pour expliquer les excès énantiomères expérimentalement observés pour la formation d'allylamine α-chirales (**104**, **105**) (Schéma 14). La minimisation des interactions entre les groupements aryles ou alkyles des imines **102** et la fraction chirale du catalyseur définit la face d'addition du groupement allylique sur l'électrophile azoté.



**Schéma 14.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction énantiosélective d'allylation selon la procédure de Yamamoto

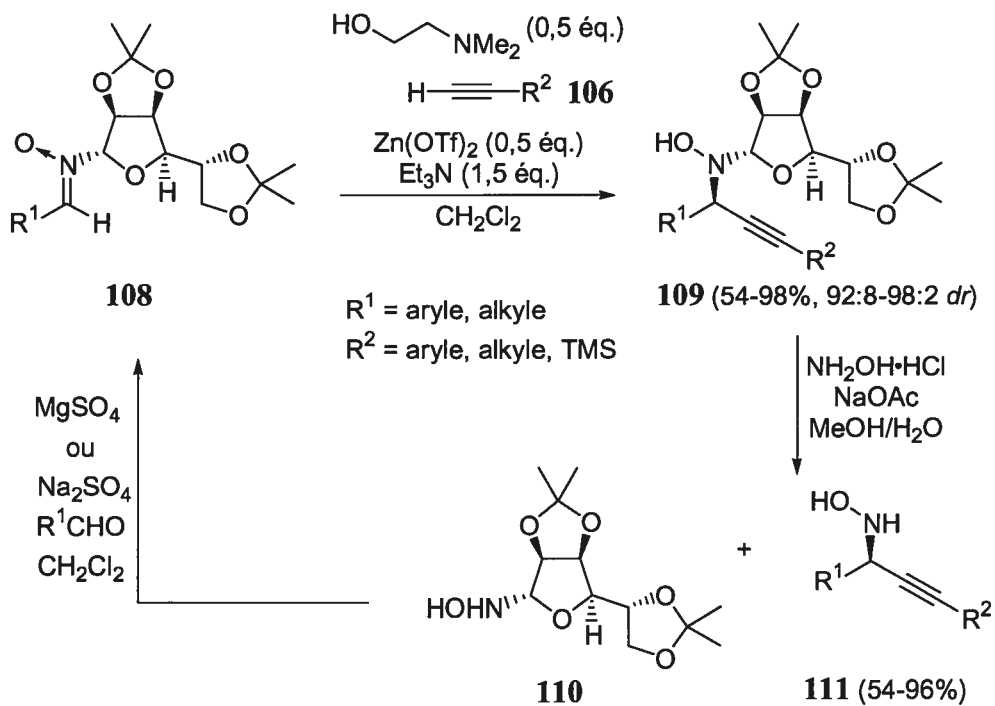
Ce système a fait place à de nouvelles méthodologies plus performantes dans le domaine de l'allylation asymétrique d'imine. Par exemple, les systèmes développés par Kobayashi<sup>45</sup> et Jørgensen<sup>46</sup> sont toujours parmi les meilleurs pour la synthèse des centres allyliques  $\alpha$ -aminés chiraux.

Carreira *et al.* ont récemment développé un excellent système diastéréosélectif pour l'addition d'acétylénures de zinc (II) **107** sur des nitrones chirales **108** (Schéma 16).<sup>47</sup> L'utilisation d'un dérivé du mannose comme auxiliaire chiral rend cette méthodologie peu coûteuse, bien qu'elle soit stœchiométrique. Le triflate de zinc (II) permet, en coordonnant la triple liaison de l'alcyne **106**, la déprotonation du proton acétylénique par la triéthylamine pour conduire à l'acétylénure de zinc (II) (Schéma 15).<sup>48</sup>



**Schéma 15.** Formation de l'acétylèneure de zinc (II) **107** selon la procédure de Carreira

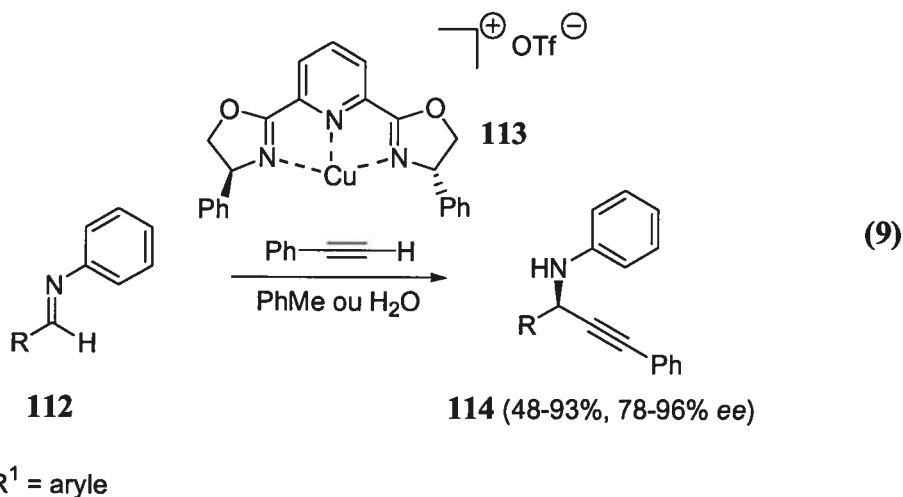
Par la suite, cet organozincique (**107**), activé par la *N,N*-diméthyléthanolamine, effectue une addition nucléophile sur une nitroène chirale **108**, menant à une vaste sélection d'hydroxylamines chirales **109** avec d'excellentes diastéréosélectivités. Un des grands avantages de cette méthode est le clivage de l'auxiliaire chirale **110**. Il est obtenu par un simple traitement du produit d'addition **109** à l'hydroxylamine. L'auxiliaire **110**, séparé de l'hydroxylamine  $\alpha$ -chirale **111**, peut être totalement recyclé et à nouveau condensé sur un autre aldéhyde.



**Schéma 16.** Réaction diastéréosélective d'alcynylation selon la procédure de Carreira

Le groupe du Professeur Li a développé un système ingénieux dans lequel aucune base ni aucun nucléophile métallique stœchiométrique n'est nécessaire (Équation 9).<sup>49</sup> Le catalyseur **113** comprenant du triflate de cuivre (I) complexé à un ligand de type py-BOX permet d'additionner l'unité phénylacétylène sur des imines aromatiques **112** avec d'excellentes énantiosélectivités.





En plus de donner des énantiosélectivités élevées, cette méthodologie présente un autre aspect intéressant sur le plan environnemental, car elle peut être effectuée dans l'eau, même si les excès énantiomères sont légèrement diminués (PhMe = 88 à 96% *ee*, H<sub>2</sub>O = 78 à 91% *ee*).

### 1.3 Conclusion

En somme, les réactions de Strecker, de Mannich, d'aza-Diels-Alder, d'aminations réductrices, ainsi que les allylations ou les alcynylations d'imines constituent les meilleures approches méthodologiques pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales par la modification de la fonctionnalité imine. Par contre, ces chemins méthodologiques ne permettent pas d'accéder aux amines  $\alpha$ -chirales provenant d'alkylations énantiosélectives. Aux chapitres 4 et 6, nous examinerons plus en profondeur la formation d'amines  $\alpha$ -chirales à l'aide d'alkylations diastéréosélectives et énantiosélectives catalytique. À la suite de ce survol, nous approfondirons l'élaboration de nouvelles méthodologies diastéréosélectives et énantiosélectives catalytiques pour l'alkylation d'imines en vue, entre autres, d'améliorer certaines lacunes des systèmes déjà développés.

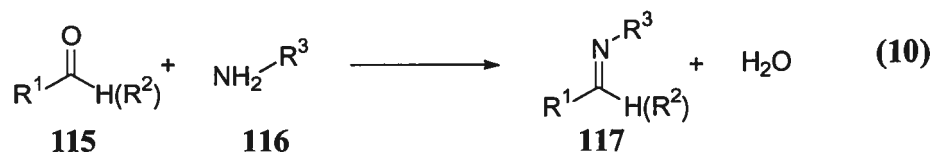
## CHAPITRE 2

### *Précédents sur la réaction de Staudinger/aza-Wittig et sur les réactifs phosphines sur polymère*

#### 2.1 Introduction et objectifs de recherche

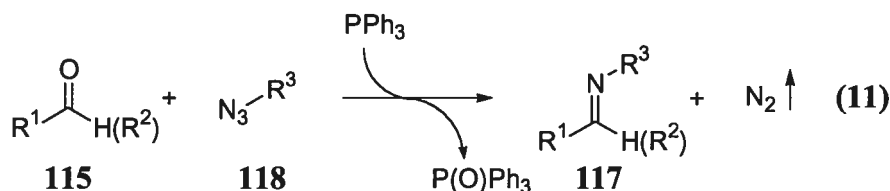
Les analogues azotés des cétones et des aldéhydes sont appelés respectivement imines, azométhines ou bases de Schiff. Comme nous l'avons décrit au chapitre précédent, cette fonctionnalité constitue, dans la majorité des cas, l'unité de départ pour la formation des amines  $\alpha$ -chirales. Cependant, ces imines sont relativement sensibles aux conditions de purification par chromatographie éclair, car elles ont la particularité de s'hydrolyser facilement en milieu légèrement acide. C'est pourquoi, il serait souhaitable de développer une nouvelle méthode de préparation de ces dérivés azotés permettant une purification facile et efficace.

La principale voie d'accès aux imines (117) est la condensation d'une amine (116) sur une fonction carbonylée, comme un aldéhyde (115) ou une cétone (115), suivie de la déshydratation de l'adduit (Équation 10).



Le protocole classique pour la formation des imines est de combiner une amine avec un aldéhyde ou une cétone, puis d'ajouter un agent déshydratant ou d'utiliser une distillation azéotrope (Dean-Stark). Les agents déshydratants conventionnels sont, par exemple, le sulfate de magnésium (II), le tamis moléculaire ou le tétrachlorure de

titane (IV). De plus, l'utilisation d'une faible quantité d'acide (Brønsted ou Lewis) catalyse cette réaction jusqu'à complétion lorsqu'elle est lente (ex : formation de cétimines). Il existe beaucoup d'autres voies réactionnelles qui permettent la formation des imines.<sup>50</sup> Cependant, nous nous concentrerons, dans ce chapitre, simplement sur la réaction de Staüdinger/aza-Wittig.<sup>51</sup> En effet, une nouvelle variante de cette réaction a été développée dans notre groupe, afin de faciliter la purification des imines désirées en tant que précurseurs aux amines  $\alpha$ -chirales par l'utilisation d'une phosphine greffé sur polymère soluble. Cette réaction permet la transformation d'un azoture (118) en imine (117) en présence d'aldéhyde (115) ou de cétone (115) par l'action de la triphénylphosphine (Équation 11).



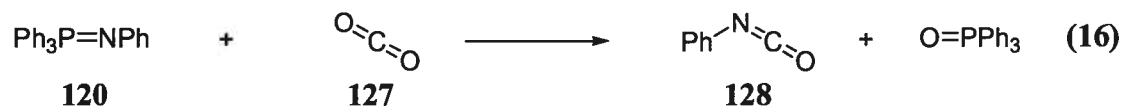
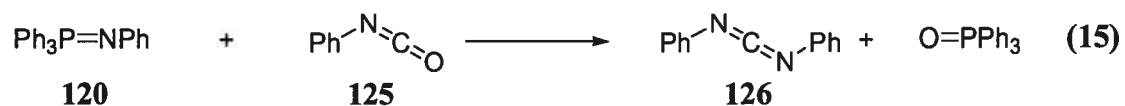
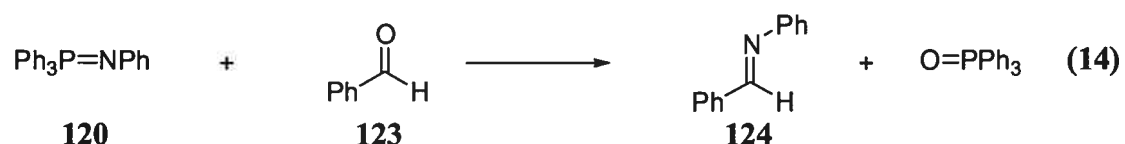
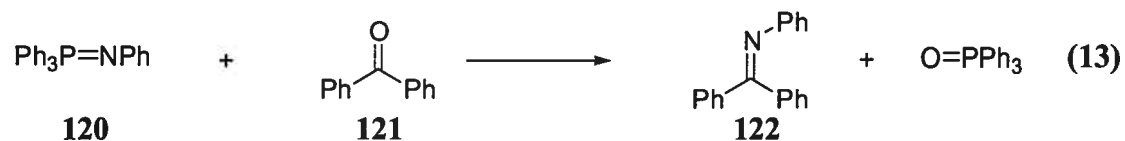
## 2.2 Réaction de Staüdinger/aza-Wittig

La réaction d'un azoture organique avec une phosphine tertiaire est la plus ancienne réaction chimique produisant un iminophosphorane. C'est en 1919 que Staüdinger et Meyer ont rapporté que le chauffage de l'azoture de phényle (119) avec la triphénylphosphine menait à un dégagement d'azote et à la formation du *N*-phényliminotriphénylphosphorane (120) sous forme cristalline (Équation 12).<sup>52</sup>



Lorsque cet iminophosphorane est hydrolysé avec un équivalent d'eau, il y a alors formation d'oxyde de triphénylphosphine, et l'aniline est libérée. Cette réaction porte

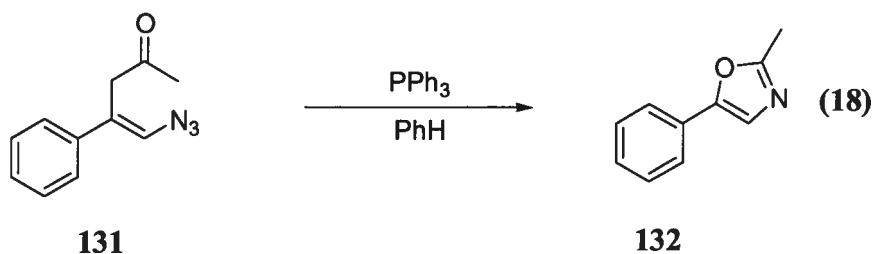
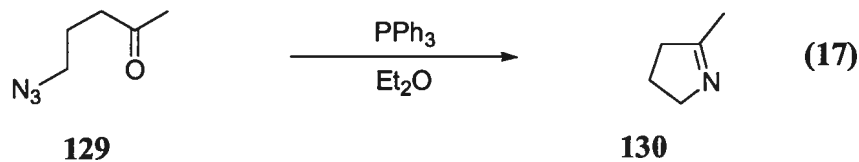
le nom de réduction de Stäudinger.<sup>53</sup> Après cette découverte, Stäudinger, Meyer et Hauser ont traité un iminophosphorane avec plusieurs composés carbonylés (Équations 13-16). La réaction de type aza-Wittig, par analogie à la réaction de Wittig, a pris alors son importance à la suite des premiers résultats concluants décrits par ces auteurs.



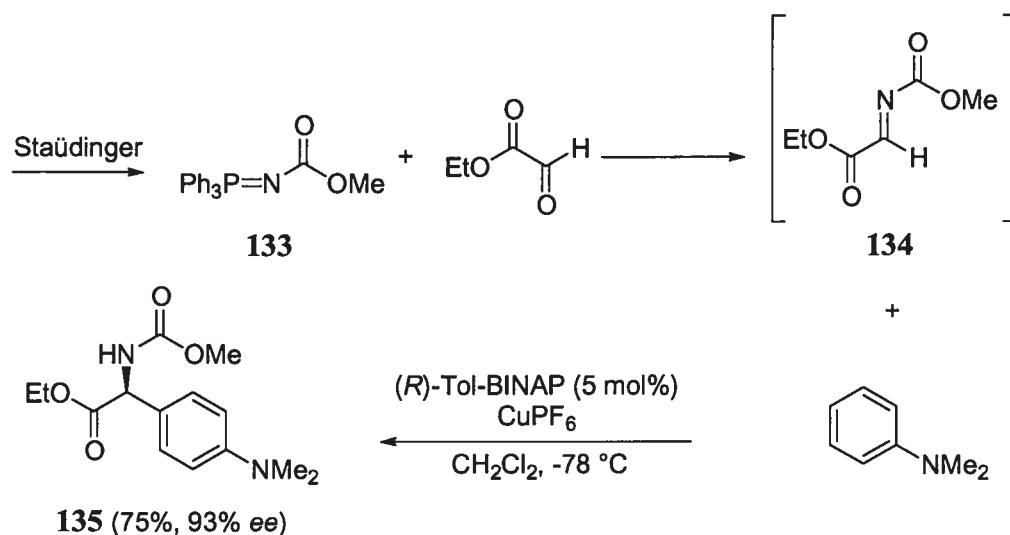
Plusieurs exemples de phosphines trivalentes, possédant une réactivité similaire, ont été publiés dans la littérature scientifique. Entre autres, les phosphines alkyles ou aryles non symétriques, les phosphines halogénées, les phosphites et les amidures de phosphore permettent tous la décomposition d'azotures en iminophosphoranes. Réciproquement, une multitude d'azotures peuvent réagir en présence de phosphines. Les azotures d'alkyles, d'aryles, d'arènesulfonyles, d'acyles et de phosphoryles ont tous la capacité de former les iminophosphoranes correspondants.

De par sa grande efficacité à accéder à un large éventail de composés, cette réaction chimique a pris une place importante dans la préparation des molécules azotées. Par exemple, la réaction d'aza-Wittig intramoléculaire sur l'azoture **129** et **131** montre le

plein potentiel de cette réaction, car elle conduit respectivement à l'imine cyclique **130** (Équation 17)<sup>54</sup> ou l'oxazole **132** (Équation 18)<sup>55</sup> avec des bons rendements.

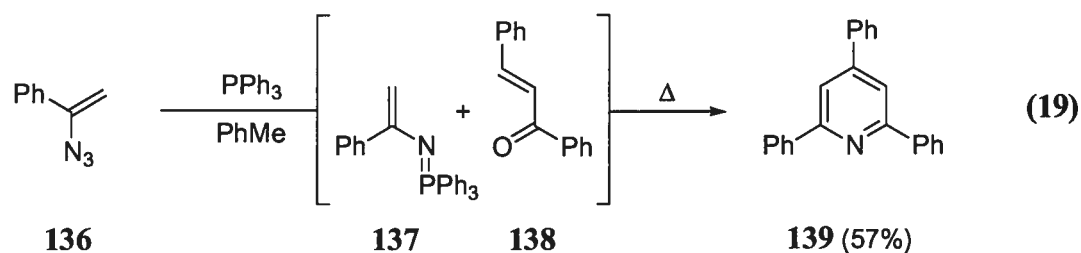


La formation énantiosélective d'amino-esters aromatiques (**135**) est un autre exemple d'une application de la réaction de Staudinger/aza-Wittig. Cette voie consiste en la substitution électrophile aromatique énantiosélective d'une aniline sur l'imine glyoxylique **134** qui conduit au carbamate **135** avec de bons rendements et excès énantiomères (Schéma 17).<sup>56</sup>



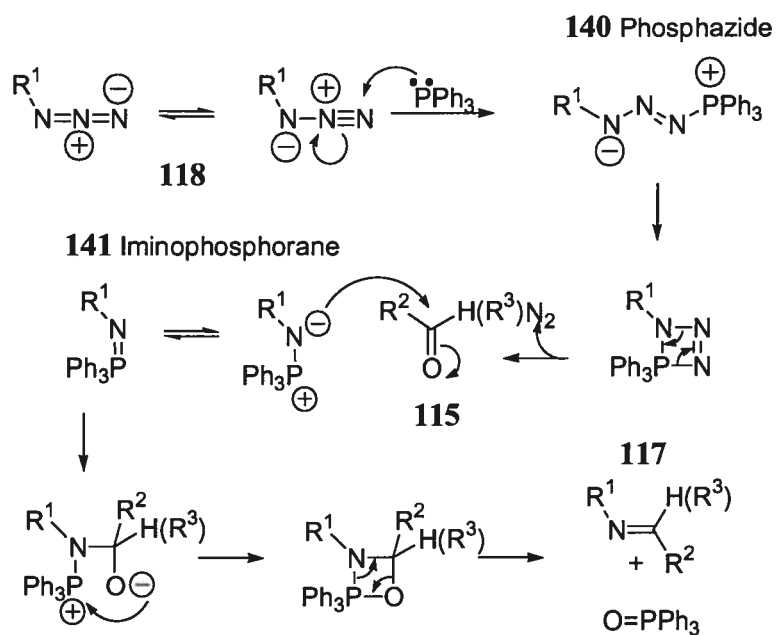
**Schéma 17.** Réaction de formation d'aminoesters selon la procédure de Jørgensen

Un autre exemple sélectionné de la réaction de Staedinger/aza-Wittig est la synthèse de pyridines substituées **139**.<sup>57</sup> Ces pyridines sont obtenues par réarrangement électrocyclique de l'adduit de la réaction de Staedinger/aza-Wittig (Équation 19).



Après ce bref survol de certaines utilisations synthétiques de la réaction de Staedinger/aza-Wittig, il serait bon de décrire son mécanisme (Schéma 18). La réaction débute par l'addition de la triphénylphosphine sur l'azoture **118**, qui génère le phosphazide **140**. Celui-ci se décompose en azote moléculaire et en iminophosphorane **141** (réaction de Staedinger). L'imino-phosphorane réagit alors

avec l'aldéhyde **115** ou la cétone **115**, présents dans le milieu, et génère l'imine **117** et l'oxyde de triphénylphosphine (réaction d'aza-Wittig).



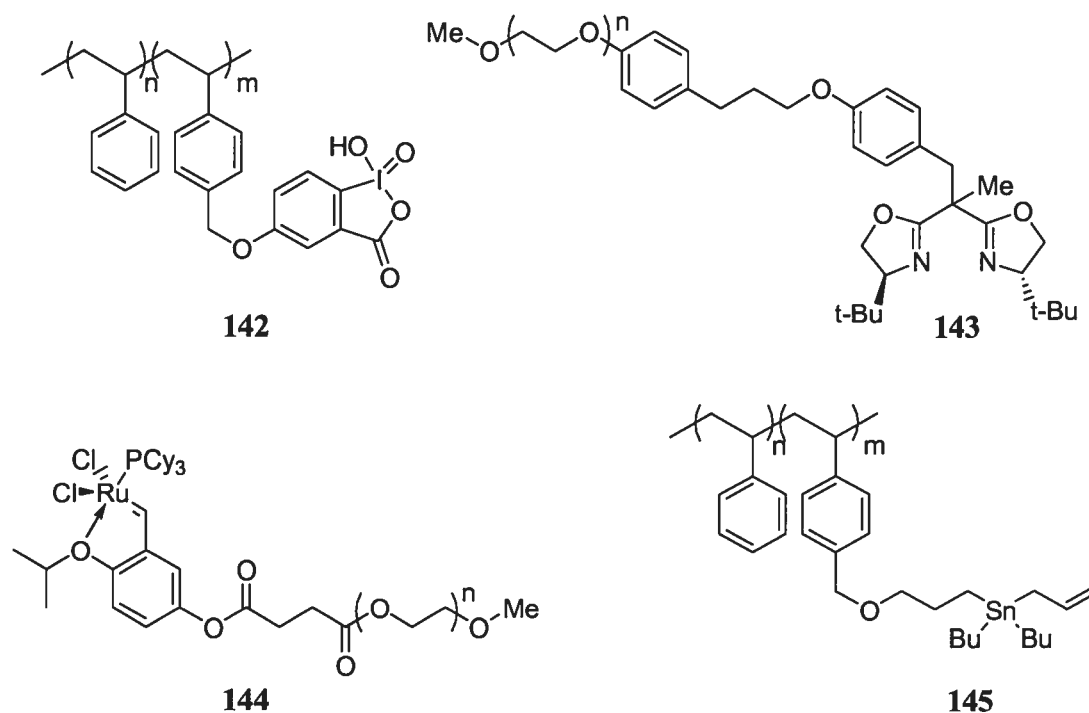
**Schéma 18.** Mécanisme pour la réaction de Staudinger/aza-Wittig<sup>51</sup>

Le but de notre projet réside dans l'utilisation de phosphine sur polymère soluble afin d'isoler ces imines sans autre purification puisque dans la majorité des cas, les imines ne sont pas purifiable par chromatographie. Par conséquent, il serait important de faire, au préalable, un survol sur ce type de chimie impliquant les réactifs liés à des supports macromoléculaires.

### 2.3 Réactifs de type phosphines sur polymère soluble

Depuis que Merrifield a développé la synthèse peptidique sur support solide en 1963,<sup>58</sup> beaucoup de chercheurs se sont intéressés à la formation de réactifs sur

différents supports solides.<sup>59</sup> Le développement des supports polymériques solubles a également retenu l'attention des chimistes organiciens de par leur facilité d'usage.<sup>60</sup> Bon nombre de réactifs ont été greffés sur polymères solubles afin de profiter des avantages de la chimie sur support polymérique. Les réactifs polymériques, que ce soit les oxydants (**142**),<sup>61</sup> les ligands chiraux (**143**),<sup>62</sup> les catalyseurs (**144**)<sup>63</sup> ou les nucléophiles (**145**)<sup>64</sup> ont tous pour objectif d'être enlevé d'un milieu réactionnel soit par précipitation et filtration soit par extraction solide/liquide afin de simplifier l'isolement du produit final (Figure 5).



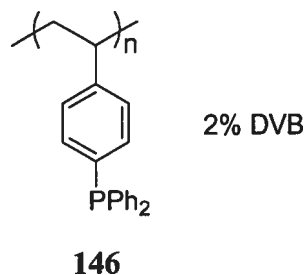
**Figure 5.** Différents réactifs, ligands et catalyseurs greffés sur polymère soluble

Un exemple qui a suscité énormément d'intérêt parmi les chimistes est l'élaboration de réactifs contenant l'unité triphénylphosphine. Cet engouement pour cette catégorie de phosphines vient du fait que la triphénylphosphine peut être utilisée dans plusieurs réactions chimiques stœchiométriques populaires. La réaction de réduction de



Stäudinger,<sup>53</sup> la réaction de Mitsunobu,<sup>65</sup> la réaction de Wittig<sup>66</sup> et la transformation des alcools en halogénures en sont quelques exemples.

C'est en 1971 qu'ont été publiés les premiers développements d'un réactif phosphine greffé sur polystyrène réticulé avec 2% de divinylbenzène (DVB) (**146**) (Figure 6).<sup>67</sup>

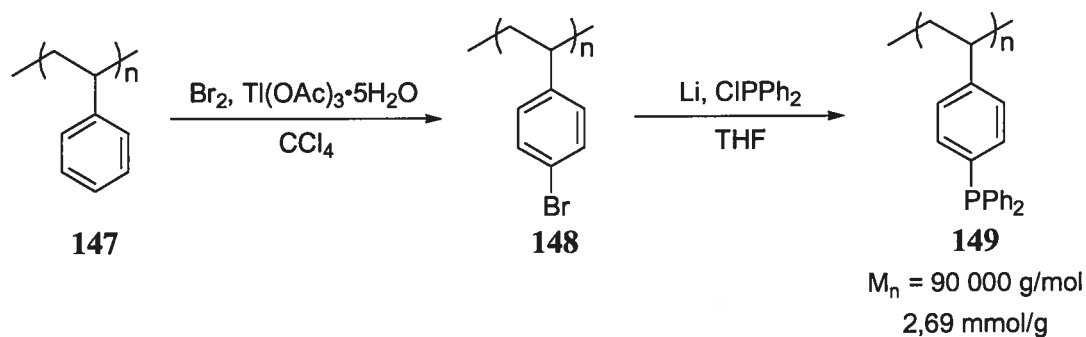


**Figure 6.** Poly(styryldiphénylphosphine) 2% DVB (**146**)

Le polymère **146** a permis à plusieurs auteurs de développer des voies de synthèse plus efficaces et plus pratiques en plus de diversifier les applications de ce réactif. Les réactions de Wittig,<sup>68</sup> de conversion d'alcools en halogénures d'alkyle,<sup>69</sup> de conversion d'acides en chlorures d'acyles,<sup>70</sup> de conversion d'époxydes en halogénoalcools<sup>71</sup> sont toutes des transformations que l'on peut réaliser avec ce réactif polymérique. La grande popularité de ce polymère a mené à sa commercialisation avec les caractéristiques de  $\sim 3$  mmol/g et réticulé avec 2% de DVB.<sup>72</sup> Même si ce polymère a obtenu énormément de succès, il est important de mentionner qu'en plus d'être très coûteux par rapport à la triphénylphosphine, son utilisation nécessite un excès de réactif et entraîne une augmentation du temps de réaction et une diminution de la réactivité. Toutefois, l'utilisation d'un support polymérique soluble pourrait, dans la majorité des cas, pallier à certains de ces inconvénients.

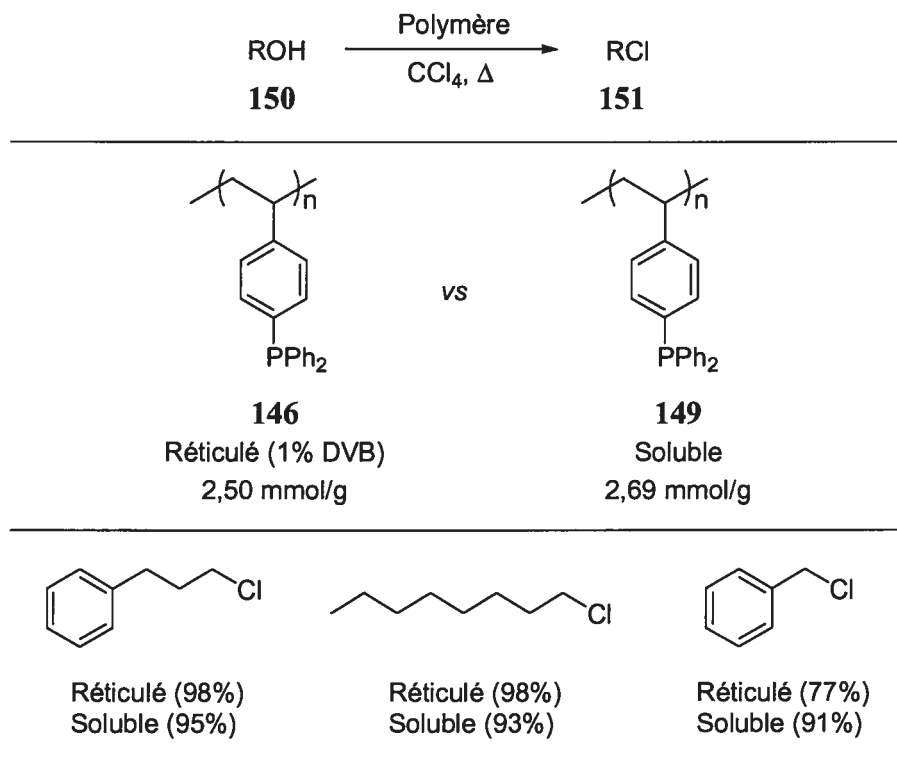
En 1983, Hodge *et al.* ont développé la première phosphine greffée sur polymère soluble.<sup>73</sup> Le poly(styryldiphénylphosphine) soluble (**149**) a été synthétisé par la

bromation aromatique du polystyrène linéaire **147**. Par la suite, une substitution nucléophile aromatique du bromure **148** par le lithiodiphénylphosphine conduit au produit désiré. Le polymère ainsi préparé donne une concentration en unité phosphine de 2,69 mmol/g et une masse molaire moyenne en nombre de 90 000 g/mol (Schéma 19).



**Schéma 19.** Synthèse du poly(styryldiphénylphosphine) non réticulé **149** selon la procédure de Hodge

Les auteurs ont effectué la transformation d'alcools (**150**) en chlorures d'alkyle correspondants (**151**) en comparant la réactivité du polymère linéaire avec son homologue réticulé (1% DVB). Comme le montre le Schéma 20, les propriétés sont sensiblement identiques.

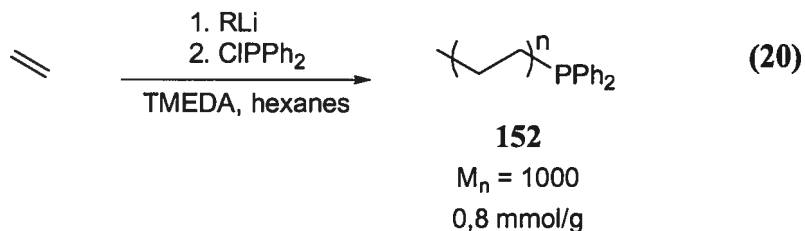


**Schéma 20.** Exemple de transformations d'alcools en chlorures selon la procédure de Hodge

Par la suite, les auteurs ont entrepris une étude cinétique pour mettre à jour la différence de réactivité du polymère phosphine linéaire **149** par rapport à celui qui est réticulé (**146**). Étrangement, les courbes montrent une faible diminution de la réactivité du polymère soluble par rapport à celui qui est insoluble pour la transformation du 3-phénylpropanol et de l'alcool benzylique en leurs chlorures correspondants.

Dans la même lignée, le groupe du Professeur Bergbreiter a développé une phosphine greffée sur polyéthylène (**152**) pour la transformation d'un alcool (**150**) en son dérivé chloré (**151**) (Équation 20).<sup>74</sup> Ce polymère a été obtenu par terminaison de la

polymérisation anionique de l'éthylène avec le chlorure de diphénylphosphine. Il avait la propriété d'être soluble seulement à des températures supérieures à 90 °C.



Les auteurs ont entrepris la transformation de divers alcools (**150**) en leurs chlorures (**151**) correspondants en utilisant leur phosphine greffée sur polyéthylène **152** en présence de  $\text{CCl}_4$ . Ce dernier a une réactivité similaire au polymère réticulé (poly(styryldiphénylphosphine) (**146**), 1% DVB, 0,7 mmol/g) (Tableau 11). Le recyclage de l'oxyde de phosphine du polymère **152** par le traitement au trichlorosilane a été obtenu. Cependant, la première resoumission du polymère recyclé, pour la transformation de l'octan-1-ol en chloro-1-octane, a donné un rendement de 65% et un rendement de 41% pour la seconde resoumission.

**Tableau 11.** Réaction de transformation d'un alcool (**150**) en son chlorure d'alkyle (**151**) selon la procédure de Bergbreiter

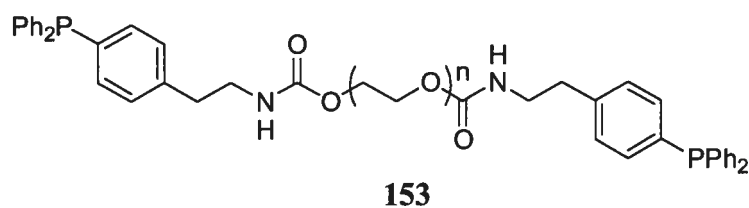
$$\text{Ph}_2\text{P} \left( \text{---} \right)_n \text{---} \quad \mathbf{152}$$

$$\text{ROH} \xrightarrow[\text{PhMe, 90 }^\circ\text{C}]{\text{CCl}_4} \text{RCl} \quad \mathbf{151}$$

Entrée	ROH	Rendement (%)
1	octan-1-ol	96 (93) <sup>a</sup>
2	undec-10-en-1-ol	81
3	cyclodecanol	61 (57) <sup>a</sup>
4	cyclohexanol	42
5	alcool benzylique	91
6	octadecan-1-ol	69

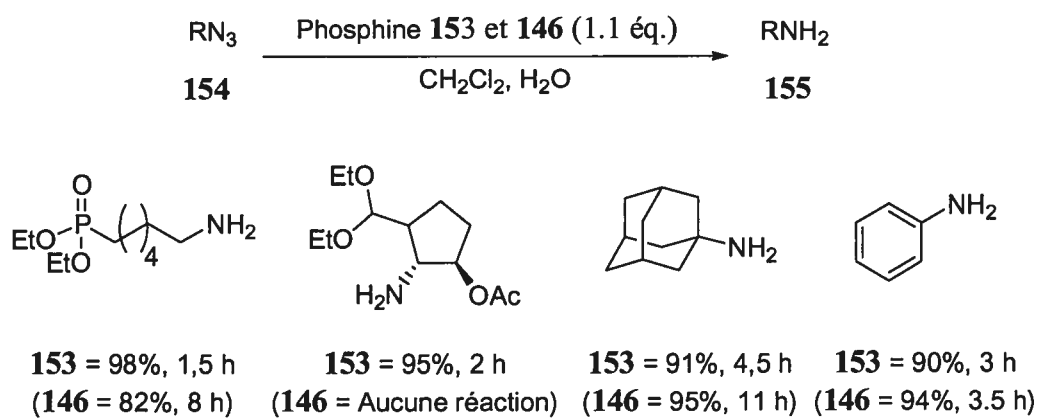
<sup>a</sup> Rendement obtenu avec l'utilisation du poly-(styryldiphénylphosphine)(1% DVB, 0,7 mmol/g)

Il aura fallu attendre 12 ans avant qu'une amélioration de la réactivité des phosphines sur supports polymériques soit publiée. C'est le groupe du Professeur Janda qui a entrepris, en 1997, la première synthèse d'un réactif triarylphosphine sur un polymère de type poly(éthylène glycol) (PEG<sub>3400</sub>) (Figure 7) (**153**).<sup>75</sup>



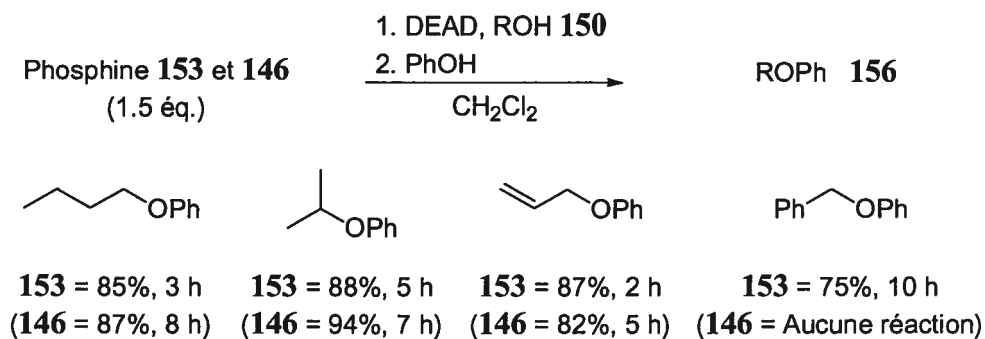
**Figure 7.** Triarylphosphine sur un polymère de type poly(éthylène glycol) (**153**) développé par Janda

Ce polymère (**153**), ayant une concentration en unité phosphine de l'ordre de 0,5 mmol/g a été tout d'abord utilisé pour la réduction de Staüdinger, donnant ainsi accès aux amines correspondantes (**155**) avec d'excellents rendements (Schéma 21).



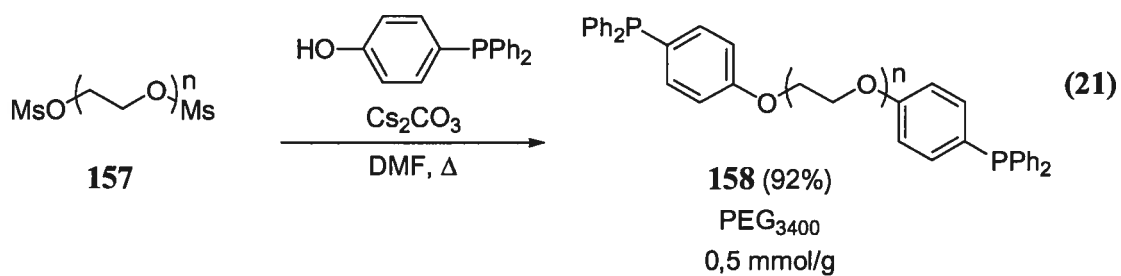
**Sch\u00e9ma 21.** R\u00e9action de Sta\u00fcdinger selon la proc\u00e9dure de Janda

Par la suite, la r\u00e9action de Mitsunobu a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e pour g\u00e9n\u00e9rer des \u00e9thers aryliques (**156**) \u00e0 partir d'alcools primaires (**150**) sous l'action du polym\u00e8re **153**, de l'azodicarboxylate de di\u00e9thyle (DEAD) et du ph\u00e9nol (Sch\u00e9ma 22). Les auteurs ont compar\u00e9 la performance de leur polym\u00e8re avec le poly(styryldiph\u00e9nylphosphine) **146** (~3 mmol/g, 2% DVB) pour d\u00e9montrer la sup\u00e9riorit\u00e9 de celui-ci vis-\u00e0-vis le polym\u00e8re r\u00e9ticul\u00e9 **146** pour les deux types de transformations chimiques mentionn\u00e9es.



**Schéma 22.** Réaction de Mitsunobu selon la procédure de Janda

Deux années plus tard, le même groupe de recherche a développé une autre phosphine greffée sur poly(éthylène glycol) (**158**).<sup>76</sup> La réaction clé de cette synthèse est la substitution nucléophile du *p*-hydroxyphényldiphénylphosphine sur le bismésylate **157** du PEG à l'aide du carbonate de césium (I) (Équation 21).



Une étude intéressante de la réduction d'ozonide a été menée à l'aide de ce nouveau polymère soluble **158**. Elle porte sur la comparaison entre la triphénylphosphine, le poly(styryldiphénylphosphine) (**146**) (~3,0 mmol/g, 2% DVB) et le polymère phosphine soluble développé par Janda. Comme l'indique le Tableau 12, il y a une similitude marquée entre le comportement du polymère soluble **158** et la triphénylphosphine. Autre fait notable, dans la majorité des cas, il y a une réactivité nettement supérieure du polymère soluble vis-à-vis du polymère réticulé **146**.

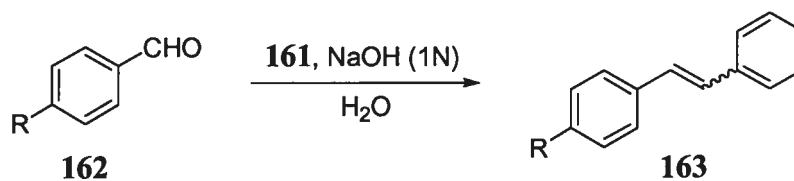
**Tableau 12.** Réaction de réduction d'ozonides selon la procédure de Janda

Entrée	Alcène <b>159</b>	Produit <b>160</b>	Rendement (%)		
			PPh <sub>3</sub>	<b>146</b>	<b>158</b>
1			94	58	98
2			80	73	92
3			84	60	97
4			51	56	77
5			72	62	63

D'autre part, le sel de phosphonium **161**, généré par la benzoylation de la phosphine **158** sur polymère, a été utilisé comme réactif pour la réaction de Wittig sur des aldéhydes aromatiques (**162**) (Tableau 13). Les alcènes correspondants ont été obtenus avec des sélectivités peu élevées (49:51-75:25) et avec des rendements compris entre 38 et 95% pour la réaction de Wittig en solution aqueuse. Par ailleurs, les auteurs ont démontré que le polymère **158** pouvait être régénéré quantitativement par le traitement de l'oxyde de phosphine avec l'hydrure d'aluminium (AlH<sub>3</sub>·THF) à reflux dans le THF.

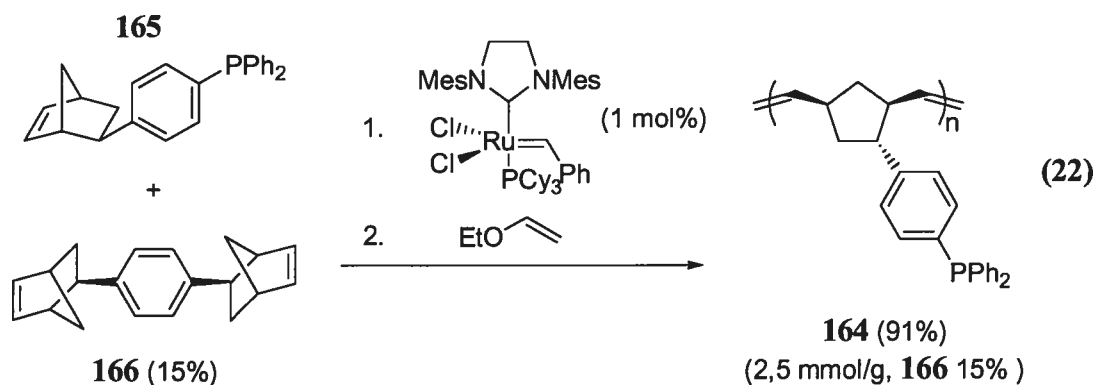


**Tableau 13.** Réaction de Wittig selon la procédure de Janda

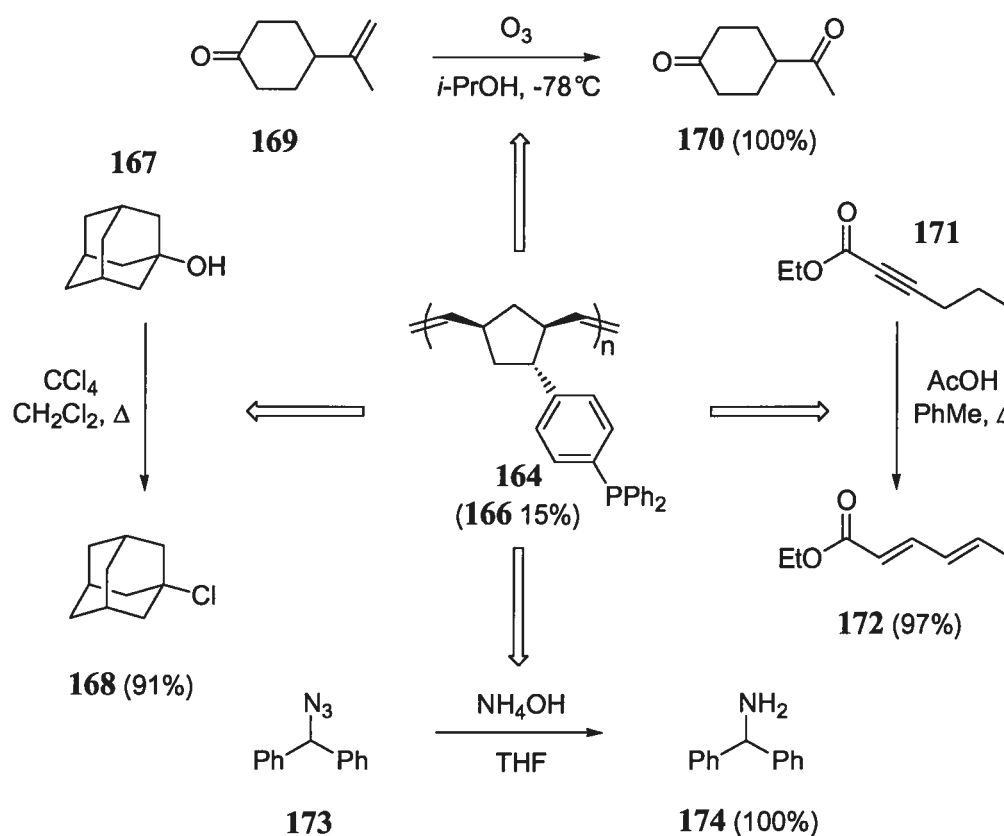


Entrée	R	T (°C)	Ratio E:Z	Rendement (%)
1	NO <sub>2</sub>	20	56:44	65
2	NO <sub>2</sub>	90	75:25	62
3	Cl	20	46:54	80
4	Cl	90	75:25	78
5	H	20	48:52	95
6	<i>t</i> -Bu	20	49:51	38
7	<i>t</i> -Bu	90	47:53	49
8	MeO	20	54:46	63

Il est important de mentionner également les excellents travaux effectués par le groupe du Professeur Barrett, qui a développé, même s'il est réticulé, un polymère phosphine (**164**) aussi efficace que les polymères solubles.<sup>77</sup> Ce type de polymère est obtenu par la copolymérisation de la phosphine **165** avec l'agent réticulant **166** par polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (Équation 22).



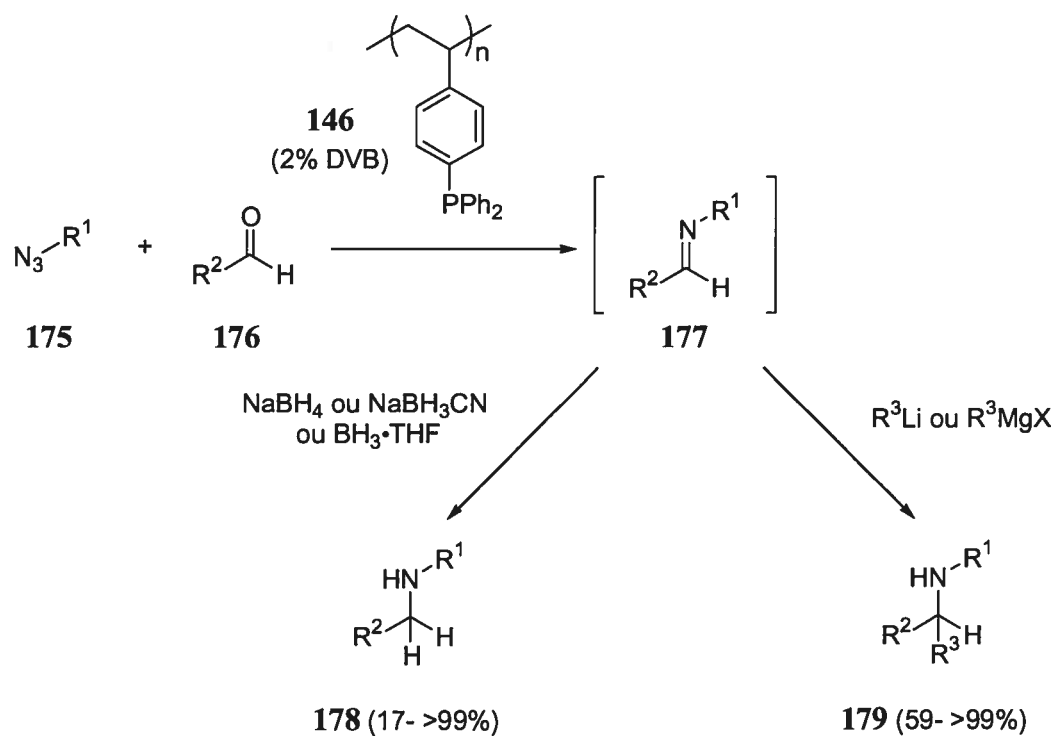
Le polymère **164** a été utilisé avec succès dans une multitude de transformations chimiques, notamment la conversion d'alcools (**167**) en chlorures (**168**), la réduction d'ozonides, l'isomérisation d'esters  $\alpha,\beta$ -acétyléniques (**171**) et, finalement, la réduction de Stäudinger (Schéma 23).



**Schéma 23.** Diverses transformations chimiques effectuées avec le réactif phosphine **164** selon la procédure de Barrett

Parallèlement à nos travaux sur la formation d'imine, qui seront amplement discutés à la prochaine section, le groupe du Professeur Hemming a développé une méthodologie de formation d'amines (**178** et **179**) par addition nucléophile sur des imines (**177**) générées *in situ* par la réaction de Stäudinger/aza-Wittig (Schéma 24).<sup>78</sup> Le poly(styryldiphénylphosphine) (**146**) (2% DVB), disponible commercialement, a

été utilisé pour la formation des imines intermédiaires. Les rendements pour les réaction de réduction et d'addition nucléophile sont identiques à ceux qui sont obtenus avec la triphénylphosphine



$R^1$  = TMS, Bn, Ph, *p*-MeO-Ph

$R^2$  = Ph, *p*-MeO-Ph, *p*-F-Ph, *t*-Bu, *n*-Pr, Me, PhCH=CH, MeCH=CH

$R^3$  = *n*-Bu, Ph, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>

**Schéma 24.** Formation d'amines (178 et 179) selon la procédure de Hemming

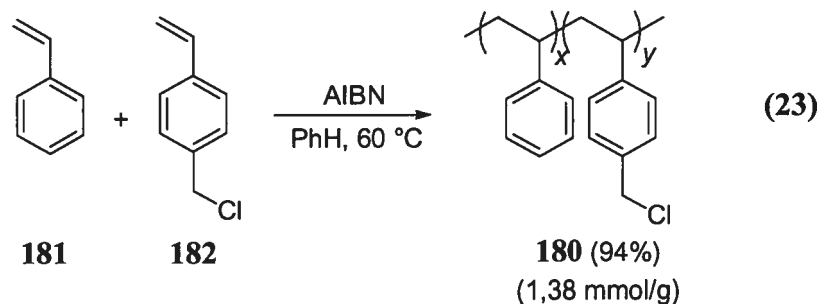
## CHAPITRE 3

### *Formation d'imines : précurseurs des amines $\alpha$ -chirales*

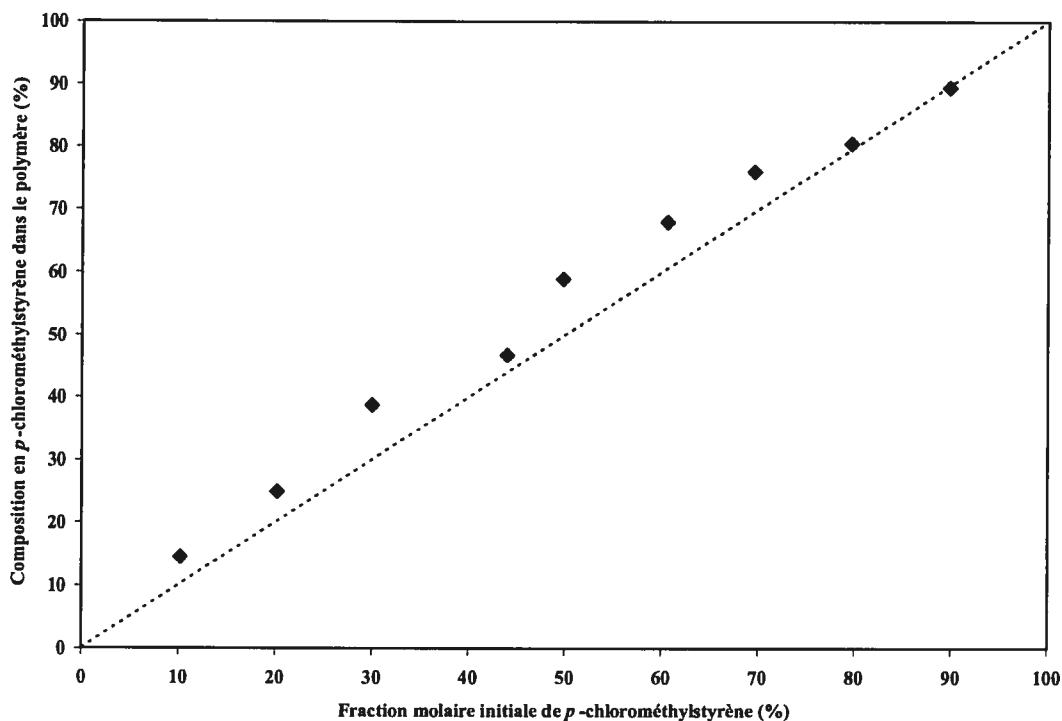
#### 3.1 Synthèse d'un nouveau réactif phosphine sur polymère soluble

Avant d'élaborer notre réactif phosphine sur polymère, nous avons déterminé que le polystyrène linéaire serait le support de notre phosphine. Le choix de ce polymère est justifié : d'une part, il est extrêmement soluble, non seulement à basse température (-78 °C) mais aussi dans plusieurs solvants (THF, PhH, PhMe, CCl<sub>4</sub>, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, DMF, DMSO); d'autre part, il démontre une stabilité accrue sous plusieurs conditions réactionnelles (basique, acide, oxydante, réductrice, etc.), ce qui constitue un avantage non négligeable si nous envisageons d'utiliser ce nouveau réactif dans différentes réactions.

La synthèse du polymère a été accomplie au moyen de deux voies synthétiques distinctes, qui ont toutefois en commun l'addition de l'unité phosphine sur le polystyrène non réticulé chlorométhylé **180**. La première voie passe par la copolymérisation radicalaire connue du styrène (**181**) avec le *p*-chlorométhylstyrène (**182**) et le AIBN à 60 °C dans le benzène (Équation 23).<sup>79</sup>



Cette réaction a donné le polystyrène non réticulé chlorométhylé **180** dans un rendement de 94% et une concentration en unité chlorométhylée de 1,38 mmol/g. De plus, une analyse déterminée par chromatographie par exclusion moléculaire (GPC) a confirmé une masse molaire moyenne en poids ( $M_p$ ) de 122 000 g/mol et en nombre ( $M_n$ ) de 52 400 g/mol, soit une polydispersité ( $M_p/M_n$ ) de 2,33.<sup>80</sup> Le degré d'inclusion de l'unité chlorométhylée sur la chaîne polymérique a été étudié par la méthode de Fineman-Ross.<sup>81</sup> D'après la Figure 8, décrivant les fractions molaires des monomères dans le polymère (après <10% de conversion) en fonction des fractions molaires initiales des monomères, nous pouvons conclure que les concentrations initiales des monomères **181** et **182** sont quasi similaires sur la distribution sur le polymère, assurant ainsi une distribution uniforme du monomère de type *p*-chlorométhylstyrene.

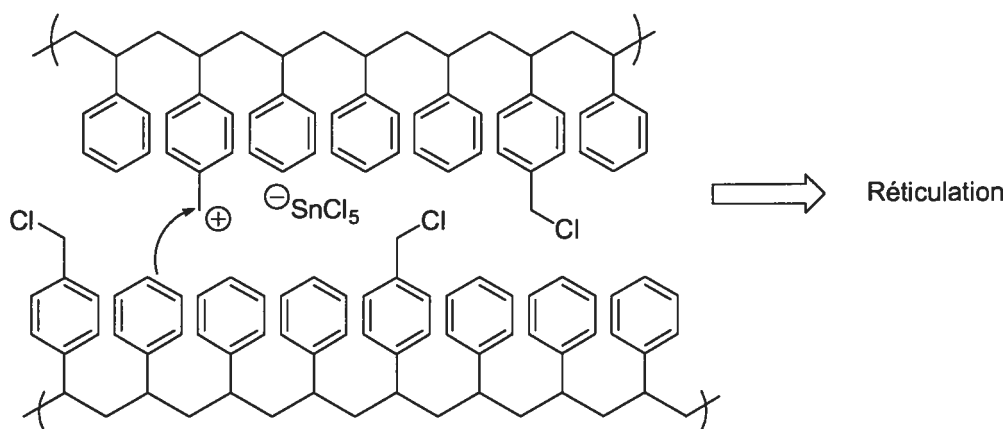


**Figure 8.** Variation de la composition en *p*-chlorométhylstyrène dans le polymère **180** en fonction de la fraction molaire initiale pour la réaction de copolymérisation radicalaire du styrène (**181**) avec le *p*-chlorométhylstyrène (**182**)<sup>79</sup>

Après avoir obtenu le polystyrène partiellement chlorométhylé **180** par voie radicalaire, nous l'avons fait réagir avec le phénol **183** (*idem* Schéma 26). Nous avons traité, sous différentes conditions de précipitation, le nouveau polymère d'oxyde de phosphine **184**, dans l'espoir d'obtenir une suspension du polymère facilement filtrable. Après l'avoir solubilisé dans un minimum de benzène, nous avons transvidé cette solution dans le méthanol en agitant vigoureusement, mais malheureusement nous avons obtenu une suspension trop fine et non filtrable. À cause de ces mauvaises propriétés, nous avons dû restructurer notre voie synthétique pour améliorer deux facteurs : soit augmenter la masse moléculaire moyenne du polymère en maintenant la concentration en unités de phosphine à un niveau acceptable. L'augmentation des

masses molaires moyennes en nombre et en poids devrait faciliter la précipitation et, par conséquent, faciliter l'extraction des produits réactionnels de la matrice polymérique. Il ne fallait toutefois pas trop augmenter cette masse, car ceci aurait entraîné une diminution de la solubilité du polymère dans les milieux réactionnels ciblés. L'augmentation de la concentration en unité phosphine a eu très peu d'impact sur les propriétés de précipitation. Cependant, lorsque le polymère était oxydé, un changement significatif des propriétés de solubilité a été observé. En effet, le polymère avait une tendance à précipiter sous la forme d'un gel, ce qui n'était pas souhaitable. De ce fait, nous avons conclu que l'augmentation en concentration phosphine impliquait, après oxydation, que le polymère ne précipite pas sous des conditions similaires au polymère phosphine de départ. C'est pour ces raisons que nous avons utilisé, dans un premier temps, un polymère ayant une masse moléculaire moyenne plus grande et que nous avons étudié, dans un second temps, la solubilité en fonction de la concentration en motif oxyde de phosphine.

La chlorométhylation du polystyrène (185) à l'aide du chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl) dans le  $\text{CCl}_4$  et du chlorure d'étain (IV) est une réaction connue.<sup>82</sup> Cependant, la concentration de styrène chlorométhylé n'est que de 0,63 mmol/g, ce qui est relativement bas pour le type d'usage que nous envisagions. En fait, ~1,25 mmol/g aurait été souhaitable. Afin d'augmenter la concentration du chlorure benzylique dans le polystyrène, nous avons dû augmenter le nombre d'équivalents de MOMCl en plus de prévenir la réticulation du polymère par réaction de Friedel-Craft, qui se produisait lorsque la concentration en chlorure benzylique augmentait au fil de la réaction (Schéma 25).

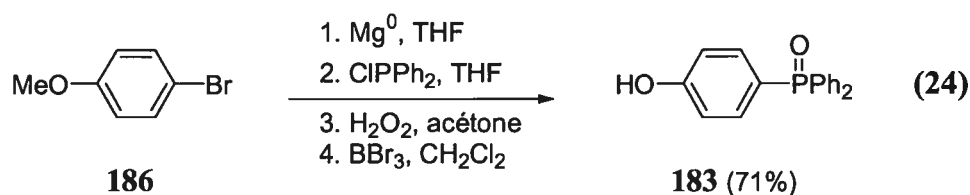


**Schéma 25.** Réaction de réticulation pour la chlorométhylation du polystyrène (185)

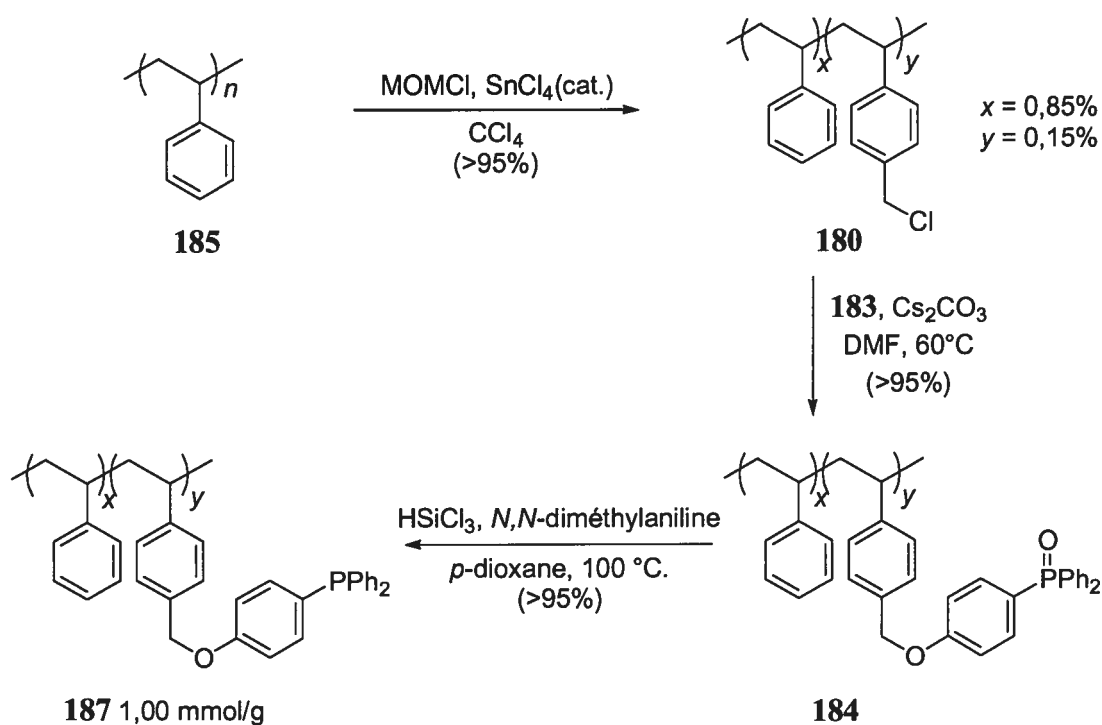
La variation en concentration de réactif oxyde de phosphine nous a permis de constater que la concentration maximale pour maintenir des propriétés de solubilités souhaitables du polymère 184 se situait dans les environs de 1.00 mmol/g. Pour des concentrations supérieures à 1,25 mmol/g, le polymère d'oxyde de phosphine 184 précipitait sous la forme de gel et non d'un solide. Ce résultat satisfaisant nous a donc incité à faire la synthèse sur une échelle appréciable.

Ainsi, la synthèse du polymère optimal débute par la formation de l'unité oxyde de phosphine, qui est ensuite greffé sur le polystyrène soluble chlorométhylé 180 (Schéma 26). Cette unité est synthétisée par l'addition du réactif de Grignard du *p*-bromoanisole (186) sur la chlorodiphénylphosphine dans le THF. Par après, le mélange réactionnel non purifié est oxydé à l'aide du peroxyde d'hydrogène dans l'acétone avec un rendement global de 78% pour les trois étapes.<sup>83</sup> L'oxyde de phosphine est ensuite traité avec le tribromure de bore (III) pour ainsi produire le phénol 183, avec un rendement de 91% pour cette dernière étape (Équation 24).<sup>84</sup>





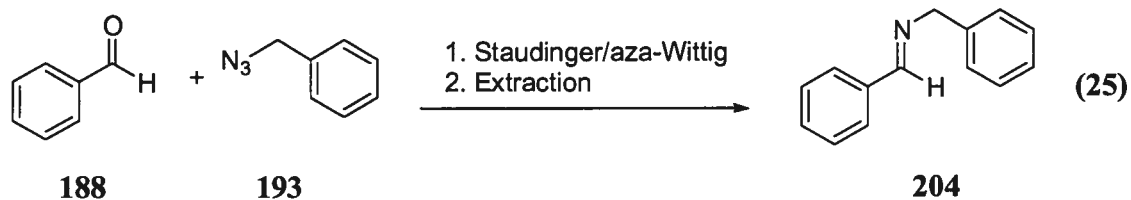
Comme nous l'avons mentionné plus tôt, la chlorométhylation du polystyrène non réticulé **185** a été obtenue par la réaction de Friedel-Craft sur le polystyrène (**185**) qui a une masse molaire moyenne en poids de  $M_p = 230\ 000$  g/mol et en nombre de  $M_n = 140\ 000$  g/mol (donc une polydispersité de 1,64). Par la suite, la substitution nucléophile benzylique par le phénol **183** à l'aide du carbonate de césium (I) a donné le polymère d'oxyde de phosphine **184** dans un rendement quantitatif. Cette réaction a d'abord été tentée par déprotonation du phénol **183** avec l'hydruide de sodium, qui n'a conduit qu'au déplacement partiel des unités benzyliques. Nous avons donc rejeté cette voie synthétique. Par la suite, nous avons optimisé la réduction conduisant au polymère de phosphine voulu (**187**) pour la synthèse du polymère et qui sera aussi utilisée pour le recyclage de celui-ci. Le traitement de l'oxyde de phosphine **184** avec du trichlorosilane et de la *N,N*-diméthylaniline à 100 °C a conduit exclusivement à la phosphine **187** avec une concentration de 1,00 mmol/g (Schéma 26).<sup>85</sup> La réaction impliquant l'hydruide d'aluminium (III) et de lithium (I) (LAH) et le chlorure de cérium (III) a également permis l'obtention du produit dans un rendement quantitatif.<sup>86</sup> Cependant, les complications engendrées par le parachèvement aqueux de cette réaction ont rendu cette voie synthétique inapplicable sur grande échelle. Ainsi, le polymère final **187** contient moins de 5% d'oxyde de phosphine et peut être entreposé à l'air pendant plusieurs mois. Le polymère est très soluble dans le DMF, le DMSO, le THF, le *p*-dioxane, le PhH, le PhMe, le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , le  $\text{CHCl}_3$ , et le  $\text{CCl}_4$ . D'autre part, il est insoluble dans l' $\text{Et}_2\text{O}$ , le MeOH, le EtOH, et l'eau.



**Schéma 26.** Synthèse du réactif de phosphine **187** sur polystyrène non réticulé

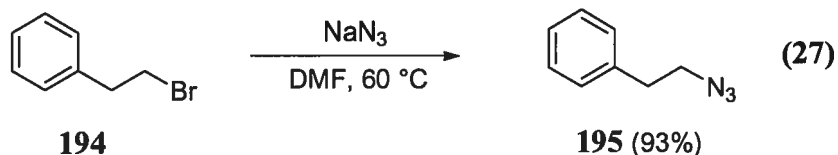
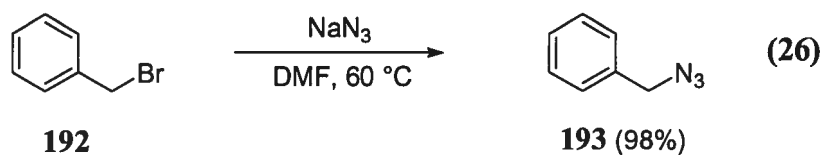
### 3.2 Application de la nouvelle phosphine polymérique à la réaction de Staüdinger/Aza-Wittig

Comme nous l'avons déjà mentionné, la réaction de Staüdinger/aza-Wittig est la réaction pour laquelle nous voulions faire usage d'un polymère soluble de phosphine. Le but ultime était d'obtenir des imines sans purification. Les premières réactions, utilisant le benzaldéhyde (**188**) et l'azoture de benzyle (**193**) avec le polymère soluble de phosphine **187** que nous avons développées, ont permis d'élaborer la stratégie abordée pour la récupération de l'imine **204** (Équation 25).

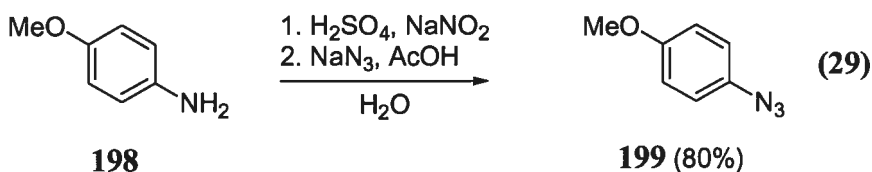
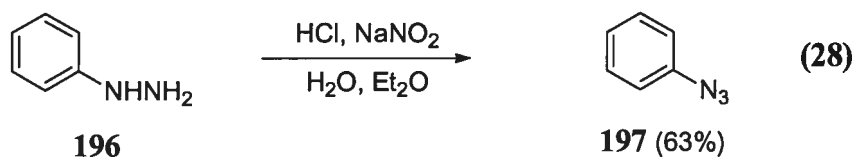


Dans un premier temps, nous avons fait précipiter le milieu réactionnel en l'ajoutant à cinq volumes de méthanol ou d'éther diéthylique. De modestes rendements de l'imine (55 à 65%) ont été obtenus, même si la conversion par RMN était totale. La cause était probablement due à une mauvaise extraction de l'imine **204** par le méthanol ou à l'éther diéthylique induit par l'inclusion de l'imine dans le polystyrène précipité. L'évaporation du milieu réactionnel à la fin de la réaction, suivie d'une extraction au méthanol ou à l'éther diéthylique, a permis d'augmenter le rendement. Afin d'améliorer l'extraction de l'imine de la phase solide, la mise à reflux du solvant d'extraction (MeOH) durant toute la nuit a permis d'obtenir un rendement de 89% de l'imine benzylée **204**. Par ailleurs, l'utilisation d'une extraction par Soxhlet n'a pas permis d'augmenter le rendement. À la suite de ces résultats encourageants, nous avons diversifié cette nouvelle méthodologie en changeant la nature de l'aldéhyde et de l'azoture.

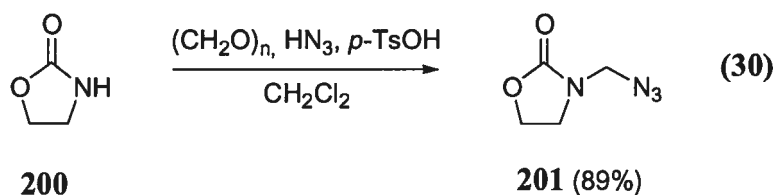
Le benzaldéhyde (**188**), le cyclohexanecarboxaldéhyde (**189**), le 3-pyridinecarboxaldéhyde (**190**), le cinnamaldéhyde (**191**) ainsi que les azotures de benzyle (**193**) et de phénéthyle (**195**), de phényle (**197**), *p*-azidoanisole (**199**) en plus de l'azoture dérivé de la 2-oxazolidone **201** ont tous été utilisés pour la réaction de Staudinger/aza-Wittig. La synthèse des azotures de benzyle<sup>87</sup> et de phénéthyle<sup>88</sup> a été obtenue par la substitution nucléophile par l'azoture de sodium sur le bromure de benzyle (**192**) (Équation 26) et de phénéthyle (**194**) (Équation 27) dans le *N,N*-diméthylformamide à 60 °C. Des rendements respectifs de 98 et de 93% ont été obtenus.



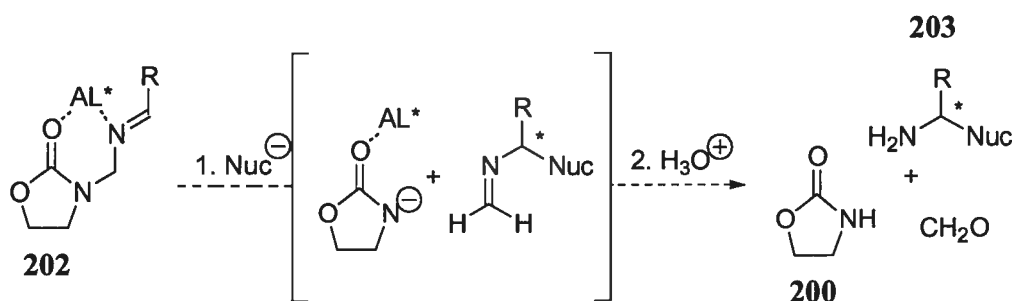
Par ailleurs, l'azoture de phényle (**197**)<sup>89</sup> a été obtenu par formation de la fonction azoto à partir de la phénylhydrazine (**196**) et du nitrite de sodium en milieu acide aqueux (Équation 28). Le rendement pour cette transformation est de 63%. Le *p*-azidoanisole (**199**)<sup>90</sup> a été obtenu par la diazotisation de la *p*-anisidine (**198**) par le nitrite de sodium et l'acide sulfurique, générant ainsi le sel de diazonium, qui a ensuite été déplacé par l'azoture de sodium en milieu acide aqueux (Équation 29). Le rendement pour cette transformation est de 80%.



Finalement, l'azoture **201** a été généré par une addition de l'acide hydrazoïque sur l'iminium formylé de la 2-oxazolidone (**200**) avec un rendement de 89% (Équation 30).



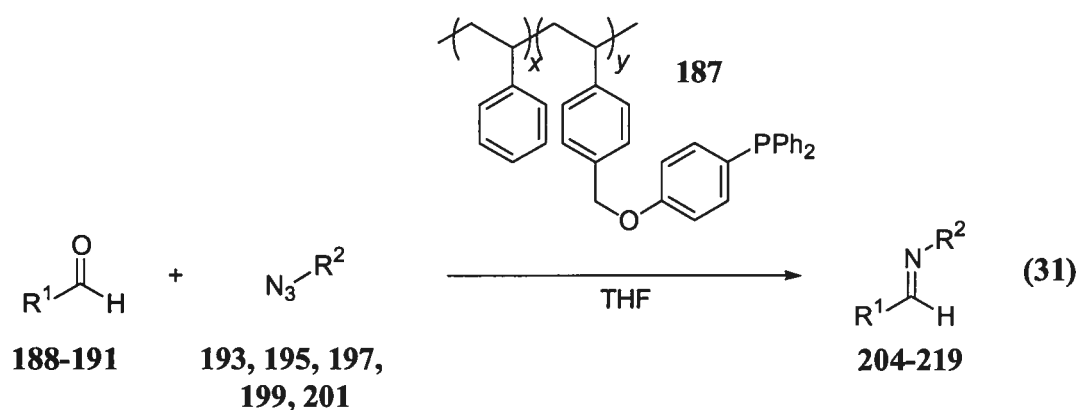
Ce dernier azoture (**201**) a donné accès à un type d'imine (**202**) qui pourrait être très utile en synthèse organique, même si elle est sensible aux conditions de purification standard. En effet, cette imine permet d'avoir un groupement partant sur l'azote de l'hétérocycle et de donner un produit de départ intéressant en catalyse asymétrique d'addition nucléophile par activation avec un acide de Lewis chiral (Schéma 27).



**Schéma 27.** Nouveau système catalytique d'addition nucléophile

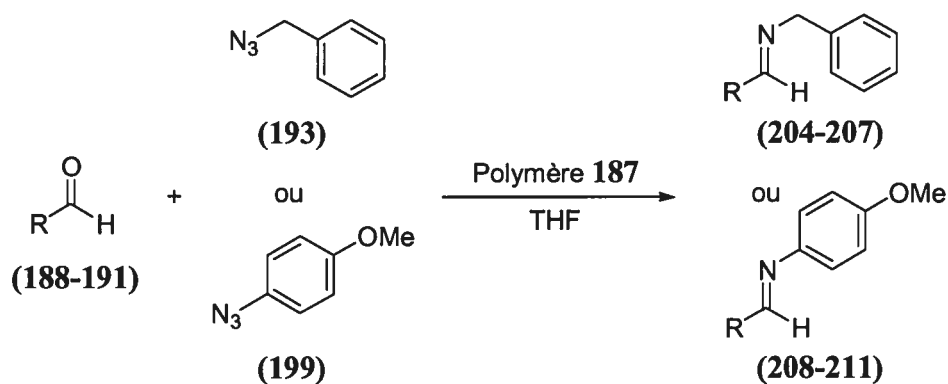
Malheureusement, aucune étude poussée n'a été entreprise sur le sujet. Cependant, l'utilisation de ce type d'imine sera repris pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales par addition diastéréosélective sur les orthoacylimines (chapitre 5).

Après avoir optimisé les conditions d'extraction des imines et synthétisé les azotures ciblés, nous avons pu déterminer l'étendue de la réaction de Staüdinger/aza-Wittig (Équation 31).



Comme illustré au Tableau 14, la formation des imines dérivées de l'azoture de benzyle (**193**) donne, dans les quatre cas, les imines **204** à **207** avec d'excellents rendements. La formation des imines **210** et **211** dérivées du *p*-azidoanisole (**199**) donne également d'excellents rendements. Seules les réactions utilisant le benzaldéhyde (**188**) ou le cyclohexanecarboxaldéhyde (**189**) donnent des rendements moyens.

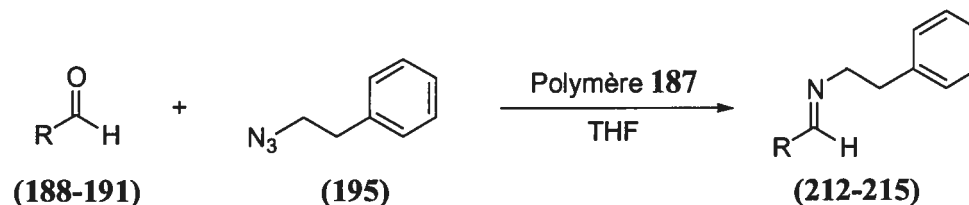
**Tableau 14.** Réaction de Stäudinger/aza-Wittig



Entrée	R	Produit	Rendement (%)	Entrée	R	Produit	Rendement (%)
1	phényle	<b>204</b>	89	5	phényle	<b>208</b>	75
2	cyclohexyle	<b>205</b>	90	6	cyclohexyle	<b>209</b>	76
3	3-pyridyle	<b>206</b>	94	7	3-pyridyle	<b>210</b>	100
4	cinnamyle	<b>207</b>	99	8	cinnamyle	<b>211</b>	98

La formation des imines **212** à **215** provenant de l'azoture de phénylène (**195**) donne d'excellents rendements pour les quatre aldéhydes utilisés (**188-191**) (Tableau 15).

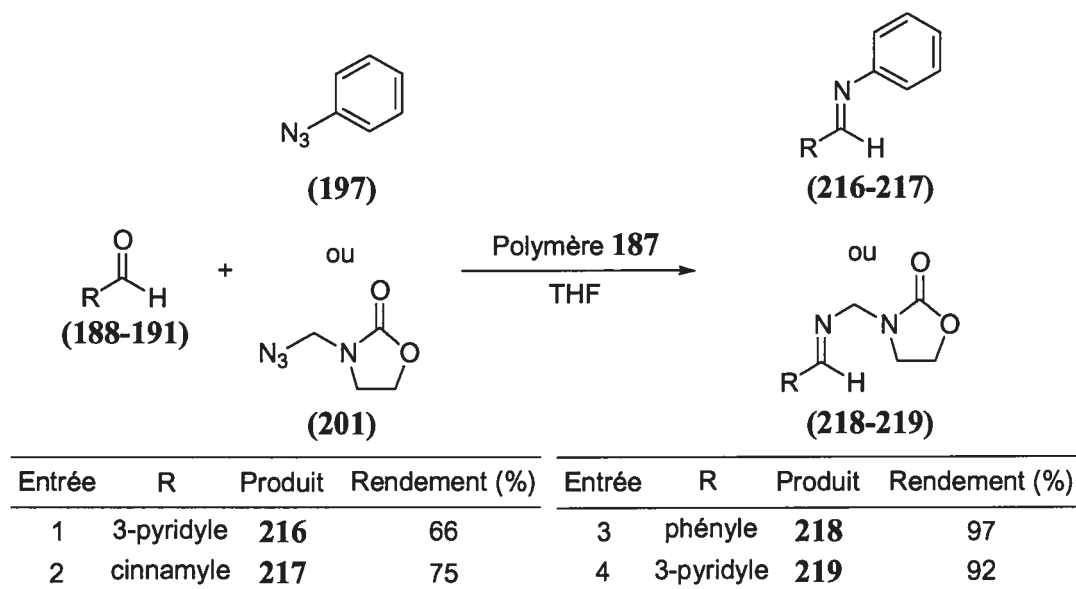
**Tableau 15.** Réaction de Stäudinger/aza-Wittig



Entrée	R	Produit	Rendement (%)
1	phényle	<b>212</b>	96
2	cyclohexyle	<b>213</b>	98
3	3-pyridyle	<b>214</b>	100
4	cinnamyle	<b>215</b>	96

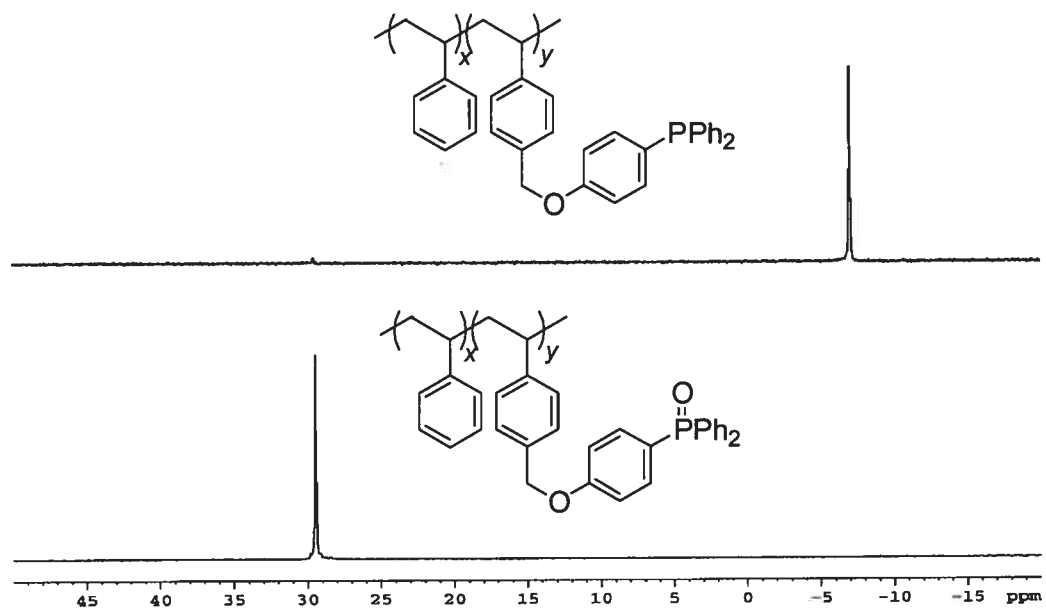
Pour les imines obtenues avec l'azoture de phénylène (**197**), nous observons une nette diminution des rendements. Tout comme dans les entrées 1 et 2 du Tableau 16, les imines avec un groupement aromatique sur l'azote (**216**, **217**) semblent plus difficile à extraire du polymère que les autres imines benzyliques ou aliphatiques. Il y a probablement des interactions de type  $\pi$  entre l'unité styrène du polymère et les noyaux aromatiques des imines ce qui gêne leur extraction. Par ailleurs, nous avons obtenu d'excellents rendements pour les imines **218** et **219** issues de l'azoture dérivé de la 2-oxazolidone **201**.

**Tableau 16.** Réaction de Stäudinger/aza-Wittig



En somme, la formation de plusieurs imines a été réalisée à l'aide du nouveau polymère (187) développé, et ce, avec des bons rendements et des puretés supérieures à 95% dans la majorité des cas. Le recyclage du polymère 184 a été effectué avec succès par réduction de l'oxyde de phosphine (obtenu à la fin de la réaction de Stäudinger/aza-Wittig) dans les mêmes conditions que celles que nous utilisons pour la synthèse initiale du polymère. Comme le montre la Figure 9, moins de 5% d'oxyde de phosphine est présente après le recyclage de ce polymère. L'utilisation du polymère recyclé a permis d'obtenir l'imine 204 dans un rendement équivalent à celui que nous avons obtenu avec le polymère fraîchement préparé.

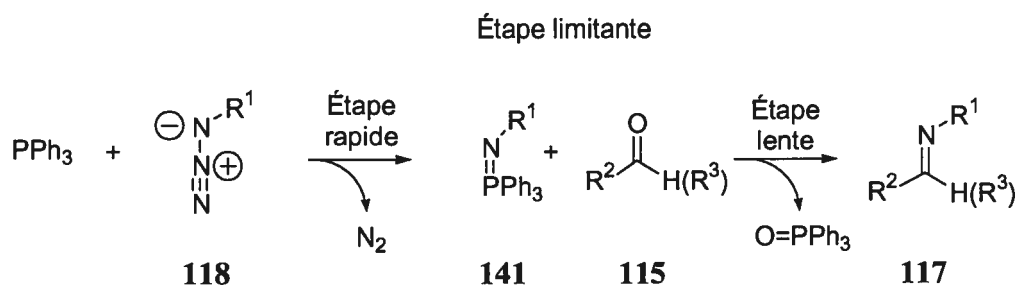




**Figure 9.** Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du polymère soluble recyclé

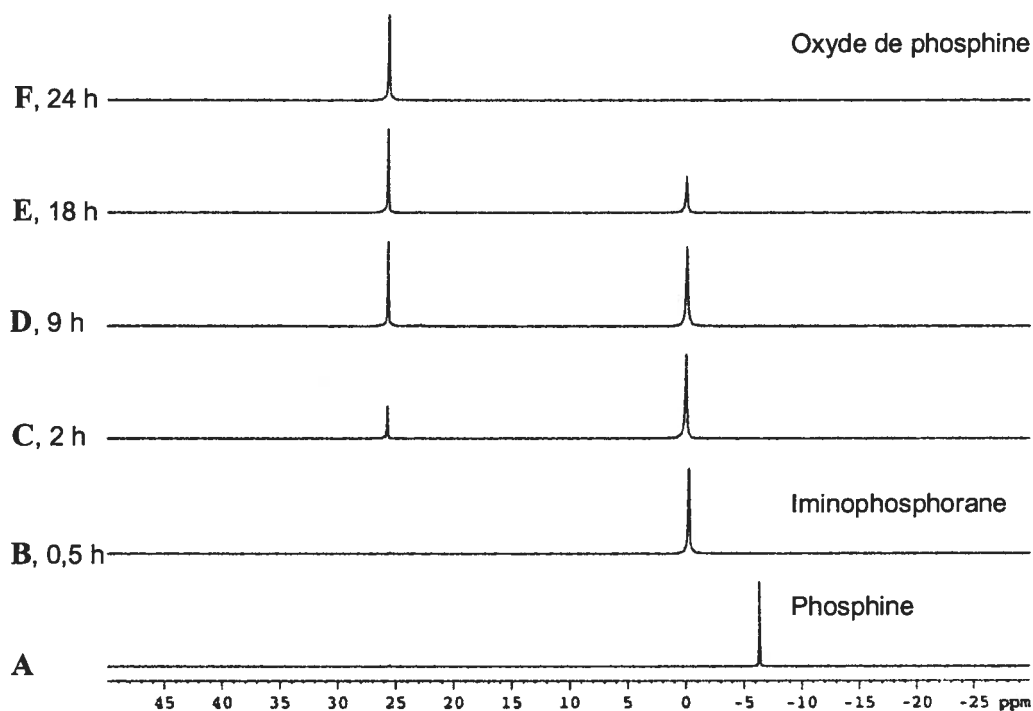
### 3.3 Comparaison de la réactivité du polymère avec d'autres réactifs phosphines

Afin de mieux étudier la réactivité de notre polymère, nous avons suivi l'évolution de la réaction de Staudinger/aza-Wittig par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du phosphore (RMN  $^{31}\text{P}$ ) en fonction du temps.



**Schéma 28.** Description des principales étapes pour la réaction de Staudinger/aza-Wittig

Comme nous l'avons expliqué à la section 2.2, l'addition de la phosphine sur un azoture **118** génère un iminophosphorane (**141**) (réaction de Staudinger). Cette réaction est très rapide dans la majorité des cas. Dans le cas de l'azoture de benzyle (**193**), nous pouvons observer une rapide évolution d'azote, qui confirme la formation de l'imino-phosphorane et la disparition totale de la phosphine (Figure 10A) en moins de 30 minutes (B). Par la suite, la conversion de l'imino-phosphorane en présence du benzaldéhyde (**188**) en imine **204**, se fait graduellement sur une échelle de 24 heures (aza-Wittig). Nous pouvons observer cette évolution sur des périodes de 2 h (C), 9 h (D), 18 h (E) et 24 h (F). Nous avons également observé que l'azoture disparaît plus lentement (3-6 heures) lorsque l'aldéhyde est présent dans le mélange réactionnel. Néanmoins, les temps réactionnels de la réaction globale sont similaires à ceux des réactions effectuées en deux étapes. La réaction d'aza-Wittig est donc l'étape limitante dans ce processus (Schéma 28).

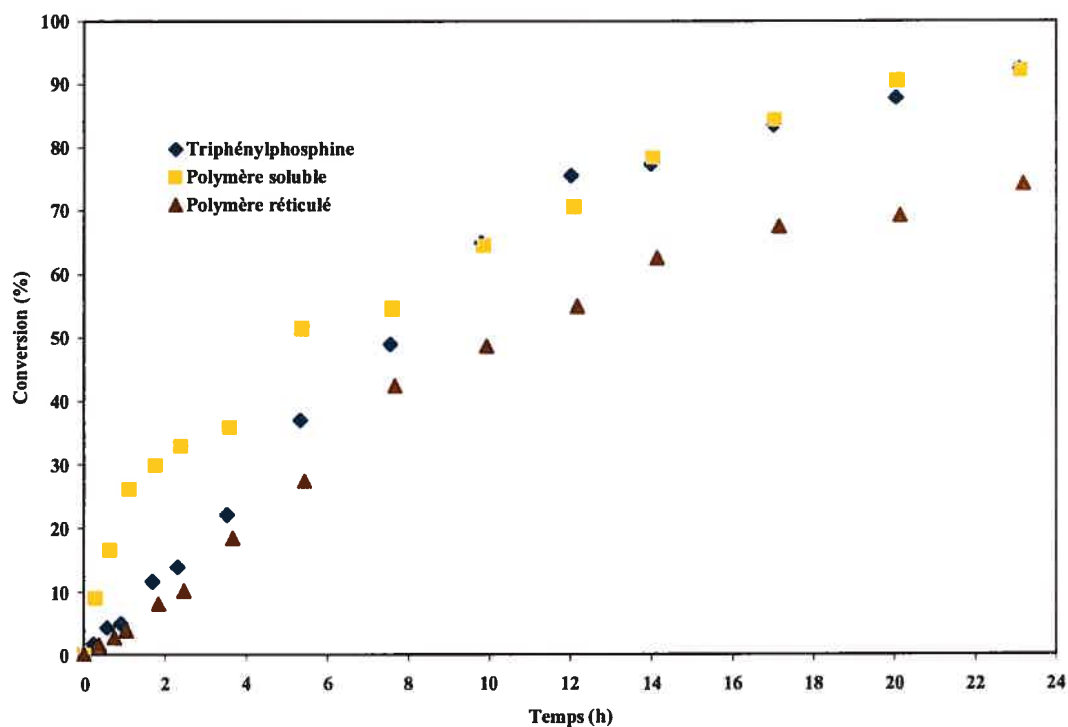


**Figure 10.** Représentation en RMN  $^{31}\text{P}$  de l'évolution de la réaction de Stäudinger/aza-Wittig en fonction du temps effectué sur l'azoture de benzyle (**193**) et le benzaldéhyde (**188**) à l'aide de notre polymère de phosphine **187**

Nous avons effectué une comparaison de la réactivité de notre polymère par rapport à la triphénylphosphine et le poly(styryldiphénylphosphine) (**146**) (2% DVB). Pour ce faire, nous avons choisi la réaction de Stäudinger/aza-Wittig entre le benzaldéhyde (**188**) et l'azoture de benzyle (**193**) (Figure 11). Nous observons sur les courbes des conversions de la réaction en fonction du temps, que notre polymère **187** est aussi efficace que la triphénylphosphine et est supérieur au polymère réticulé **146**. Cette réactivité accrue provient, dans un premier temps, de la solubilité de ce polymère vis-à-vis de son prédécesseur réticulé et, dans un second temps, de l'augmentation de la

nucléophilie de la phosphine sur le polymère soluble. Cette augmentation de nucléophilie peut être expliquée par les effets inductifs et électroniques causés par le groupement électrodonneur oxygéné se situant en *para*- du noyau aromatique.

En raison de ces effets électroniques, nous avons aussi pu observer que dans les premières heures de la réaction, notre polymère possède une réactivité supérieure de par rapport à la triphénylphosphine pour la formation de l'imine finale. Ainsi, la génération de l'iminophosphorane serait grandement accélérée pour obtenir une concentration plus grande dans les premières heures de la réaction. Ceci accélérerait la conversion en imine lors de la réaction d'aza-Wittig. Par la suite, étant donné que la réaction d'aza-Wittig est l'étape la plus lente et qu'il y a formation totale de l'iminophosphorane, il n'y a plus d'impact de la concentration sur la vitesse de réaction d'aza-Wittig et il y a donc, pour la deuxième étape, une cinétique identique à la réaction effectuée avec la triphénylphosphine.



**Figure 11.** Étude comparative des conversions en fonction du temps pour la triphénylphosphine, le poly(styryldiphénylphosphine) (146) et notre réactif phosphine greffé sur polymère soluble 187 pour la réaction de Stäudinger/aza-Wittig effectué entre l'azoture de benzyle (193) et le benzaldéhyde (188)

### 3.4 Conclusion

En somme, nous avons réussi à synthétiser un réactif de phosphine sur polymère soluble de type polystyrène avec un excellent rendement. Ce polymère à base de diphénylphosphine a été utilisé pour la réaction de Stäudinger/aza-Wittig. Cette réaction a permis, par l'entremise de ce nouveau réactif, la formation d'une multitude d'imines obtenues sans autre purification avec des rendements excellents et des puretés satisfaisantes. En plus d'être recyclable, notre polymère peut être resoumis

aux conditions réactionnelles de Stäudinger/aza-Wittig avec une réactivité similaire. Par ailleurs, nous avons observé qu'il avait non seulement une réactivité équivalente à celle de la triphénylphosphine mais aussi qu'il était nettement plus réactif que le poly(styryldiphénylphosphine) (2% DVB). Par conséquent, nous pensons que ce polymère pourrait être utilisé dans d'autres types de réactions chimiques qui utilisent la triphénylphosphine, en l'occurrence la réaction de Mitsunobu, qui a déjà été entreprise avec succès par notre groupe de recherche.<sup>91</sup>

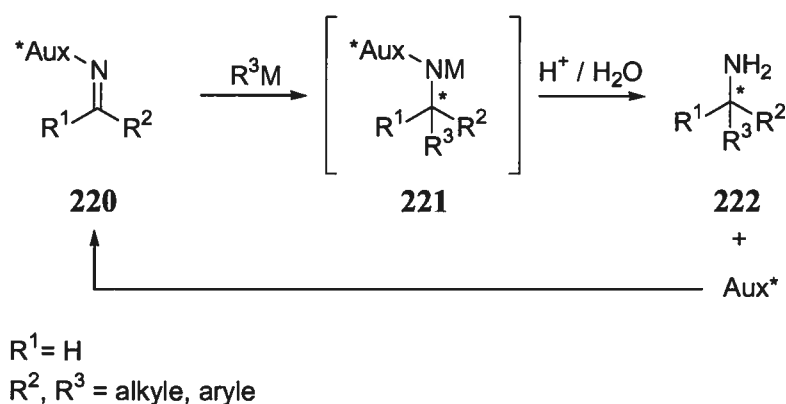
## CHAPITRE 4

### *Formation d'amines $\alpha$ -chirales : précédents sur l'alkylation diastéréosélective de la liaison C=N*

#### 4.1 Introduction et objectifs de recherche

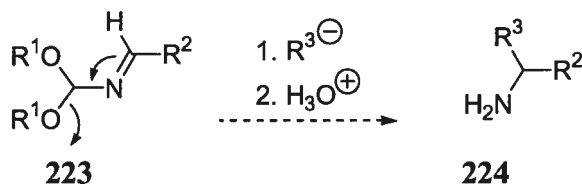
Jusqu'à présent, nous avons volontairement évité de présenter en détail la bibliographie traitant de la formation d'amines  $\alpha$ -chirales par alkylation diastéréosélective de la fonction imine. Toutefois, pour lever toute équivoque quant à la validité de notre nouvelle méthodologie, nous allons entreprendre, dans ce chapitre, une revue systématique du sujet. À noter que nous avons pris la liberté d'englober sous le terme « imine » tous les composés à motif C=N, c'est-à-dire non seulement les imines proprement dites mais aussi les éthers d'oximes, les hydrazones, les nitrones et les sulfinylimines.

Le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales a toujours suscité un intérêt très marqué en chimie organique. Dans ce contexte, nous avons concentré nos efforts sur la conception d'un système diastéréosélectif d'alkylation qui aurait la particularité d'avoir de bons rendements et de bonnes stéréosélectivités en plus d'être facile d'application. Ce dernier critère devrait reposer sur deux points : une bonne électrophilie de l'imine et un clivage facilité de l'auxiliaire récupérable (Schéma 29).



**Schéma 29.** Synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales basée sur l'utilisation d'un auxiliaire chiral

Selon ces deux critères, aucun choix ne s'offre à nous quant aux fonctionnalités imines déjà existantes. De ce fait, nous avons pensé à utiliser une nouvelle fonction soit les orthoacylimines (**223**). Ce type d'imes pourrait être, à la fois, plus électrophile par la proximité d'un groupe partant, et plus facilement clivable par l'hydrolyse connue des imidates générés lors de l'addition (Schéma 30).<sup>92</sup>



**Schéma 30.** Synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales basée sur l'utilisation d'orthoacylimines

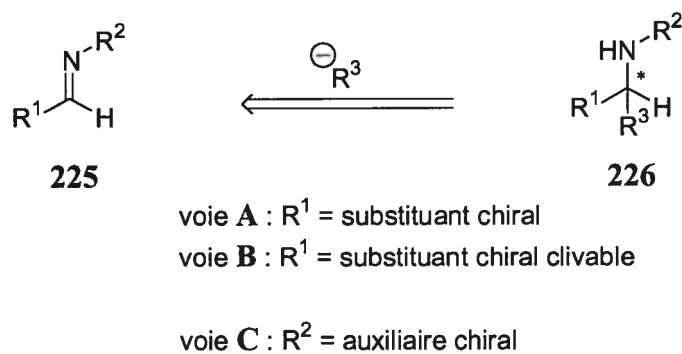
De cette nouvelle fonction, la formation des azotures d'orthoacyles dérivés d'une multitude de diols chiraux sera effectuée. Ces azotures seront alors traités dans les conditions de Staüdinger/aza-Wittig afin de produire les dérivés orthoacylimines, qui constituent en soi une nouvelle fonctionnalité en chimie organique. Cette dernière sera soumise à plusieurs nucléophiles pour différentes conditions réactionnelles afin



de sonder son électrophilie. Enfin, nous pourrons obtenir une nouvelle voie d'accès aux amines  $\alpha$ -chirales à partir de plusieurs types d'imines, qui donnera de bons rendements et de bons excès diastéréomères. Finalement, nous appliquerons cette méthodologie à la synthèse de la *t*-leucine, un acide aminé non naturel important.

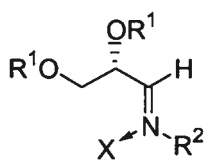
## 4.2 Précédents

Plusieurs réactions diastéréosélectives d'alkylations d'imines (**225**) ont fait leur apparition au milieu des années 1980. Ces systèmes peuvent être classés selon deux voies d'approches (Schéma 31). La première classe (voies A et B) est caractérisée par l'introduction d'un centre chiral en  $\alpha$  de l'imine. L'induction de la chiralité peut être transférée soit par une entité chirale modulable mais non clivable (voie A), soit par un substituant chiral clivable (voie B). Nous ne présenterons cette première classe que très brièvement étant donné qu'elle ne donne pas accès aux amines  $\alpha$ -chirales **226** que nous convoitons. La seconde classe (voie C) constitue la voie la plus importante dans laquelle la chiralité est introduite sur l'azote substituant ( $R^2$ ) de l'imine **225**. Cette stratégie est plus intéressante, car elle mène directement aux amines  $\alpha$ -chirales suite au clivage de l'auxiliaire.



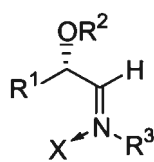
**Schéma 31.** Système d'imines (**225**)

Comme nous l'indiquons à la Figure 12, il est possible d'observer plusieurs exemples tirés de la littérature utilisant la voie A impliquant des alkylations d'imines.<sup>1h</sup> Bon nombre de chimistes ont d'ailleurs employé ce type de réactions diastéréosélectives pour l'introduction d'organolithiens (I), d'organomagnésiens (II), d'organocuprates (I) et d'organocériens (III) donnant des excès diastéréomères nul jusqu'à plus de 99%. Cependant, cette voie ne permet pas d'accéder à toutes les amines  $\alpha$ -chirales possibles, car le substituant chiral fait partie intégrante de la molécule et toute modification importante peut entraîner un très grand nombre d'étapes.



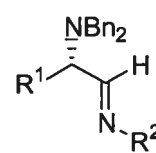
227

$R^1 = \text{Bn}, (\text{CH}_3)_2\text{C}, \text{H}$   
 $R^2 = \text{Bn}, \text{PMB}, \text{NMe}_2, \text{NHCOPh}$   
 $X = \text{H}, \text{O}$



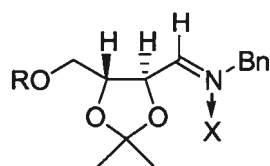
228

$R^1 = \text{Me}, \text{Bu}$   
 $R^2 = \text{TBDMS}, \text{Bn}, \text{BOM}$   
 $R^3 = \text{TMS}, \text{Bn}, \text{NMe}_2$   
 $X = \text{H}, \text{O}$



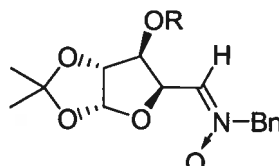
229

$R^1 = \text{Me}, \text{Bu}, i\text{-Pr}, i\text{-Bu}$   
 $R^2 = \text{Bn}, \text{Ts}$



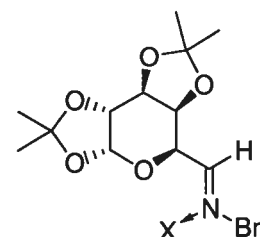
230

$R = \text{Bn}, \text{TBDMS}$   
 $X = \text{H}, \text{O}$



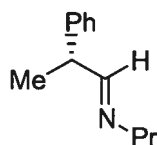
231

$R = \text{Bn}, \text{MEM}, \text{Ac}$

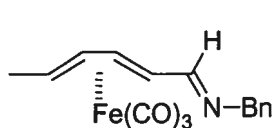


232

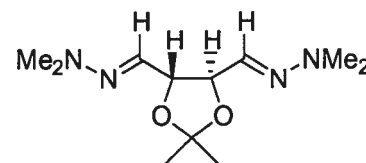
$X = \text{H}, \text{O}$



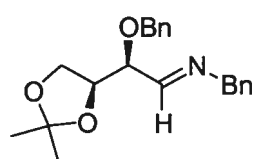
233



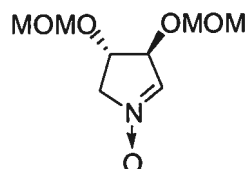
234



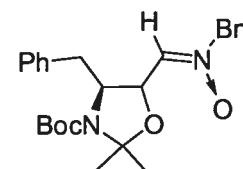
235



236



237

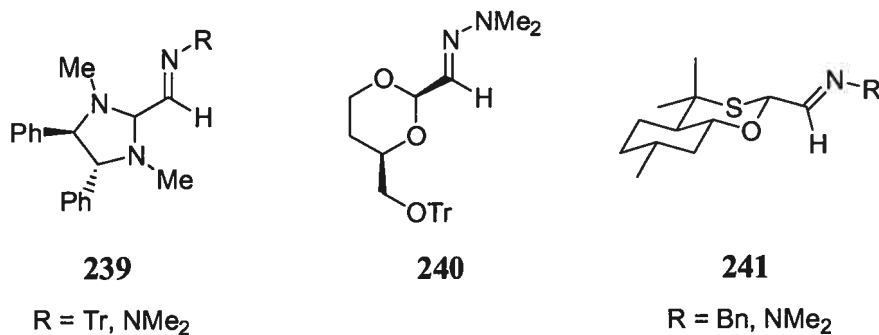


238

**Figure 12.** Composés ayant une liaison C=N dérivés d'aldéhydes chiraux (227-238)

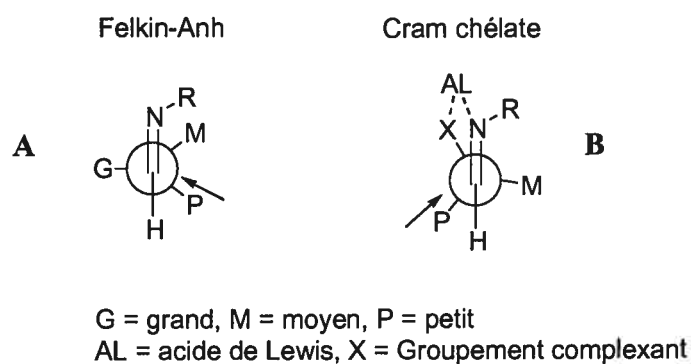
D'autre part, l'utilisation d'auxiliaire chirale pour masquer la fonction aldéhyde de l'imine du glyoxal a donné des bons résultats pour l'addition d'organolithiens (I), d'organomagnésiens (II) et organocériens (III). En effet, l'auxiliaire chiral peut être

incorporé sous la forme d'acétale **239**,<sup>93</sup> d'aminale **240**<sup>94</sup> ou de hémithioacétale **241**.<sup>95</sup> Quelques exemples d'auxiliaires chiraux sont représentés à la Figure 13.



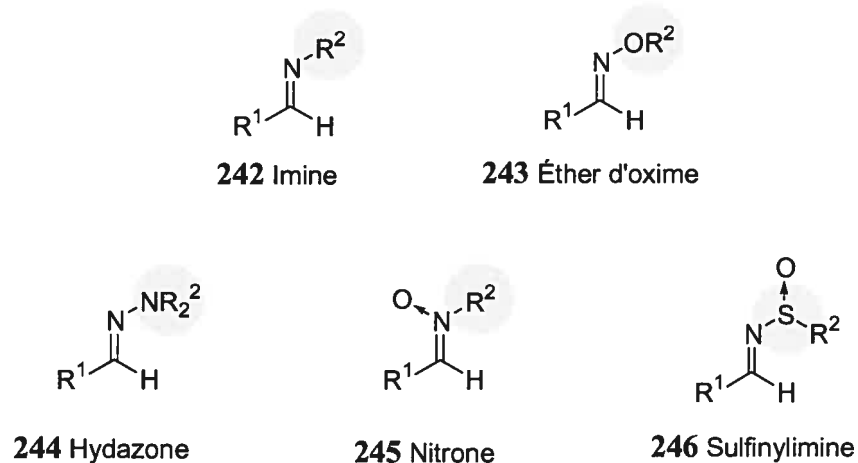
**Figure 13.** Auxiliaires pour l'alkylation diastéréosélective d'imines (**239-241**)

La stéréosélectivité relative observée pour les réactions aux voies A et B du Schéma 31 peut être expliquée selon deux modèles. Le modèle de Felkin-Anh (Figure 14A) prédit une addition *anti* par rapport au plus gros groupement se situant en  $\alpha$  de l'imine.<sup>96</sup> Ce modèle repose sur les effets électroniques et stériques et sur l'angle d'attaque Bürgi-Dunitz<sup>97</sup> du nucléophile sur l'imine (B). Par ailleurs, le modèle de Cram-chélate est utilisé si (X) un des groupements en  $\alpha$  de l'imine est basique et si un acide de Lewis est présent dans la réaction. Selon ce modèle, l'addition du nucléophile se fait sur la face la moins encombrée lorsque le chélate formé par le groupement complexant et l'imine bloque la rotation des substituants.<sup>98</sup>



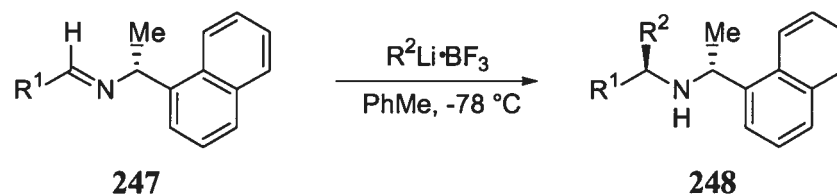
**Figure 14.** Modèles de Felkin-Anh et de Cram chélate

Pour assurer la continuité entre les diverses possibilités de stéréocontrôle basé sur l'utilisation d'auxiliaires chiraux, nous allons à présent aborder la version dans laquelle l'auxiliaire chiral est introduit sur l'azote de l'imine (Schéma 31, voie C). Cette voie a été amplement étudiée pour accéder aux amines  $\alpha$ -chirales. En outre, elle peut être sous-divisée selon les différents groupements fonctionnels, soit les imines (**242**), les éthers d'oximes (**243**), les hydrazones (**244**), les nitrones (**245**) et les sulfonylimines (**246**) (Figure 15).



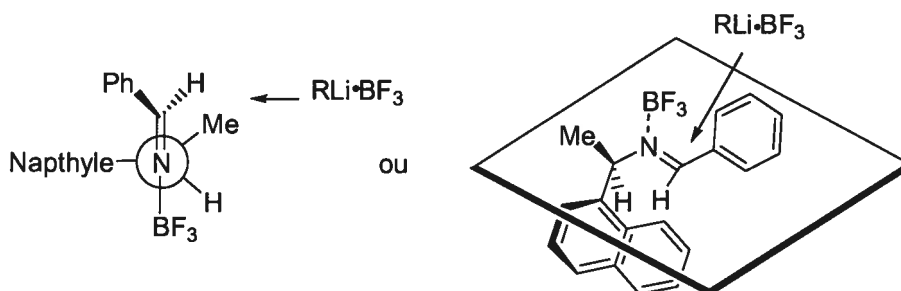
**Figure 15.** Classe de composés comportant un motif C=N (**242-246**)

Les imines chirales (**242**) sont des précurseurs pour synthétiser des amines  $\alpha$ -chirales. Le clivage destructif de l'auxiliaire chiral en fait une méthodologie moins intéressante. L'utilisation de l' $\alpha$ -méthylbenzylamine (chapitre 1.1) ou bien la (*R*)-naphthyléthylamine comme précurseur de l'imine **247** est un excellent exemple de méthodologie qui donne de bons excès diastéréomères pour l'addition d'organolithiens (I) en présence de trifluorure de bore (III) (Tableau 17).<sup>99</sup>

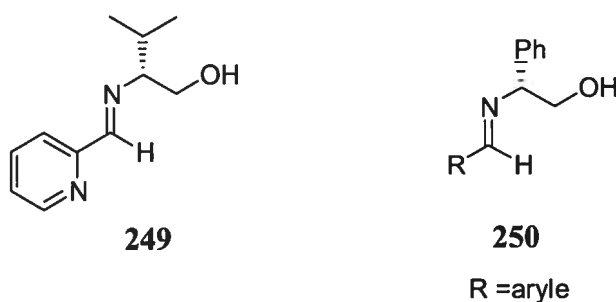
**Tableau 17.** Alkylations diastéréosélectives selon la procédure de Nagakawa

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	de (%)
1	Ph	<i>n</i> -Bu	76	86
2	Ph	Me	81	84
3	Ph	<i>t</i> -Bu	5	18
4	<i>t</i> -Bu	Me	76	>99
5	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	93	70

Nagakawa *et al.* proposent une conformation réactive du complexe BF<sub>3</sub>•imine selon un calcul d'orbital moléculaire semi-empirique (Figure 16). Selon cette conformation, le groupement naphthyle est perpendiculaire au plan π de la liaison C=N et du groupement phényle, ce qui permet l'addition du nucléophile sur la face la moins encombrée.

**Figure 16.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation selon la procédure de Nagakawa

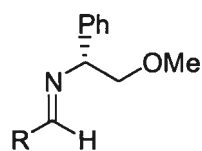
Plusieurs autres méthodologies utilisant des imines ont été développées. Entre autres, l'utilisation d'amino-alcools dérivés de la valine (**249**)<sup>100</sup> ou de la glycine (**250**)<sup>101</sup> sont deux bons exemples dans lesquelles les auxiliaires différencient efficacement les deux faces diastéréotopiques de l'imine lors de l'addition d'organolithiens (I) ou d'organomagnésiens (II) avec d'excellents excès diastéréomères (74 à >99%) (Figure 17).



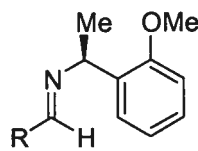
**Figure 17.** Auxiliaires **249** et **250** pour l'alkylation diastéréosélective d'imines selon la procédure de Higashiyama, de Miao et de Pridgen

Toutes les méthodologies impliquant des amino-éthers comme auxiliaires chiraux sont décrites à la Figure 18, et incluent notamment la méthodologie développée indépendamment par les groupes des Professeurs Fujisawa<sup>102</sup> et Higashiyama (**251**)<sup>103</sup> ou celles des groupes conjoints des Professeurs Hashimoto et Saigo (**252, 253**).<sup>104,105</sup> Ces méthodologies ont permis d'ajouter des organolithiens (I), des organomagnésiens (II), des organocuprates (I) et des organocériens (III) avec des excès diastéréomères de 72 à >99%.

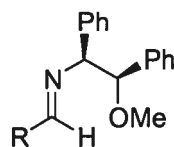


**251**

R = alkyle ou aryle

**252**

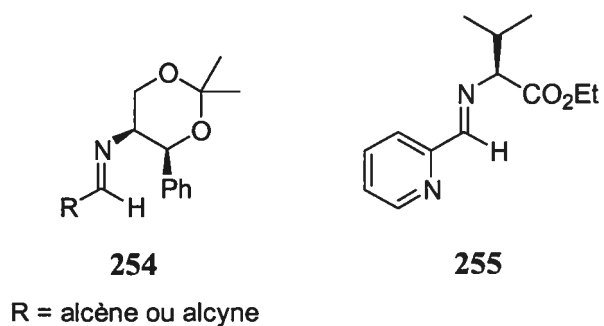
R = alkyle ou alcène

**253**

R = alkyle ou aryle

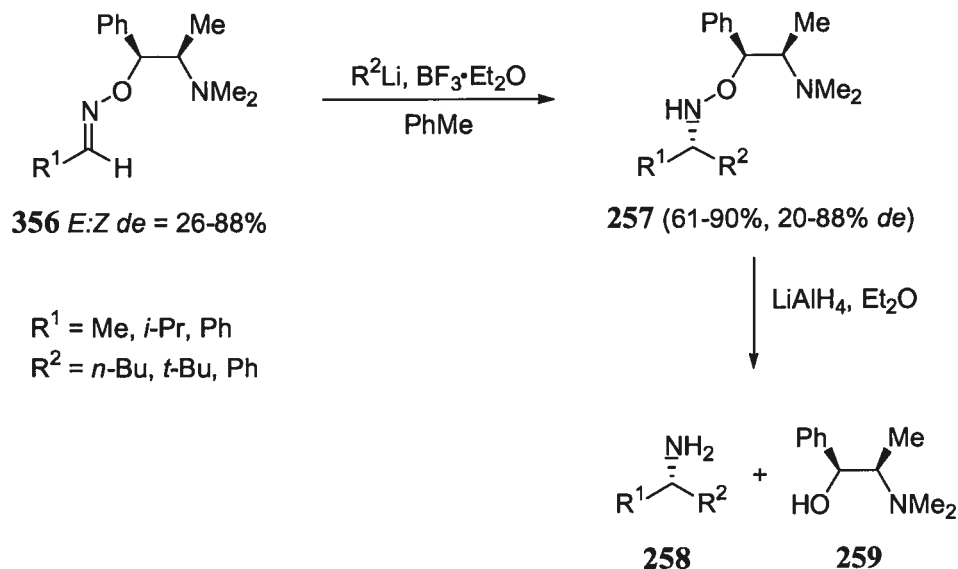
**Figure 18.** Auxiliaires chiraux **251** à **253** pour l'alkylation diastéréosélective d'imines selon la procédure de Fujisawa, Hashimoto et Saigo

D'autres méthodologies un peu plus exotiques ont aussi fait leur apparition. Par exemple, le groupe du Professeur Enders a utilisé un amino-acétale chiral comme auxiliaire avec des imines alcéniques et alcyniques (**254**).<sup>106</sup> Cette méthodologie a donné des rendements de 65 à 91% et des excès diastéréomères de 86 à  $\geq 98\%$  pour l'addition d'organocériens (III). Le groupe du Professeur Savoia, a également su utiliser un amino-ester dérivé de la valine (**255**) en présence d'organozincates (II) ( $R_3ZnX$ ) comme nucléophiles pour donner des rendements de 45-95% et des excès diastéréomères de 50 à 99% (Figure 19).<sup>107</sup>



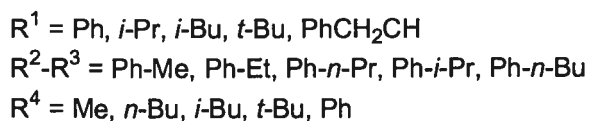
**Figure 19.** Auxiliaires chiraux **254** et **255** pour l'alkylation diastéréosélective d'imines selon la procédure de Enders et de Savoia

L'emploi d'éthers d'oximes permet l'accès aux amines  $\alpha$ -chirales par le clivage de l'auxiliaire, tout en le récupérant. C'est Dieter et Datar qui ont utilisé pour la première fois ce type d'auxiliaire, avec le dérivé de *N*-méthyléphédrine **259** comme source de chiralité (Schéma 32).<sup>108</sup> Il s'avère que la réaction d'addition d'organolithiens en présence du trifluorure de bore (III) sur ces éthers d'oximes chiraux (**356**) donne des excès diastéréomères qui reflètent le rapport des isomères *E* et *Z* des éthers d'oximes correspondants.

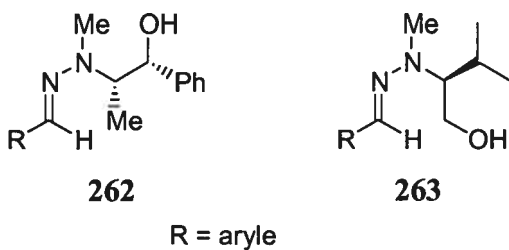


**Schéma 32.** Réactions diastéréosélectives d'alkylation selon la procédure de Dieter

L'équipe du Professeur Moody a développé une nouvelle méthodologie utilisant des alcools  $\alpha$ -chiraux comme source de chiralité afin d'accéder aux amines  $\alpha$ -chirales avec des excès diastéréomères pouvant atteindre 95% (Équation 32).<sup>109</sup>

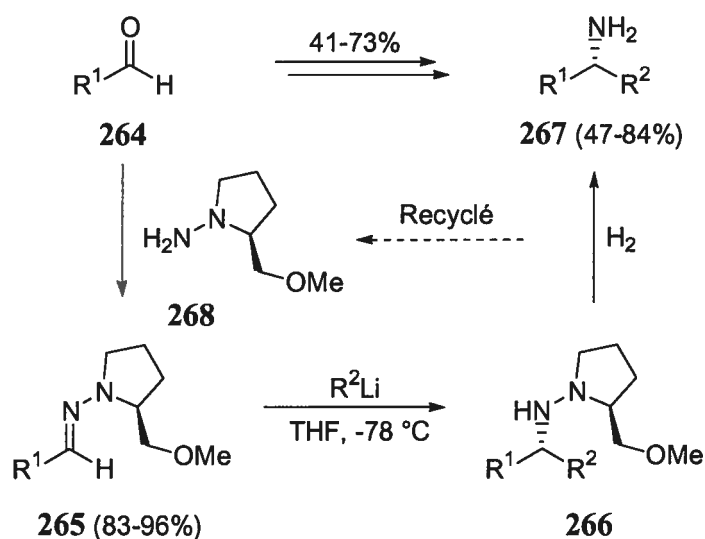


L'utilisation des hydrazones chirales **262** et **263**, popularisée par le Professeur Takahashi, a permis également d'accéder aux amines  $\alpha$ -chirales avec un excellent diastéréocontrôle pour l'addition d'organomagnésiens (II) (>96% *de*) (Figure 20).<sup>110</sup>



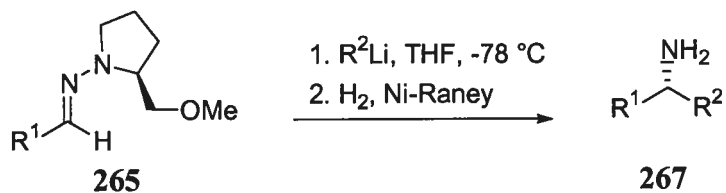
**Figure 20.** Auxiliaires chiraux **262** et **263** pour l'alkylation diastéréosélective d'hydrazones selon la procédure de Takahashi

Par la suite, le groupe du Professeur Enders a introduit l'utilisation d'hydrazones dérivés de la proline (SAMP ou RAMP ((*S*) ou (*R*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl) pyrrolidine)) (**265**) (Schéma 33).<sup>111</sup> Cet auxiliaire a permis la formation d'une multitude d'amines en utilisant des organolithiens comme nucléophiles. De plus, comme pour les produits d'addition sur les éthers d'oximes, les hydrazines **266** peuvent être clivées par hydrogénolyse, et mener aux amines libres **267** et à l'auxiliaire **268** qui peut être recyclé à partir de l'éther méthylique du prolinol.



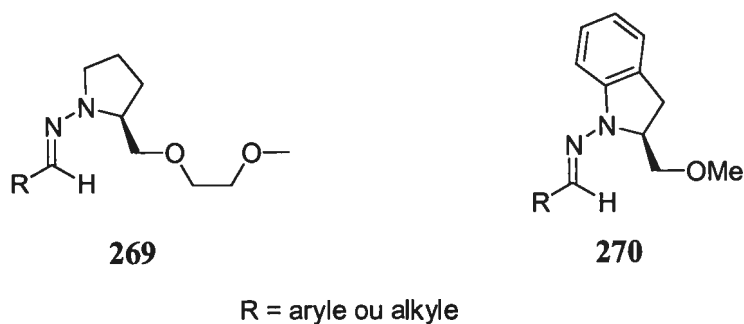
**Schéma 33.** Auxiliaires chiraux **265** pour l'alkylation diastéréosélective d'hydrazones selon la procédure de Enders

Comme nous l'indiquons au Tableau 18, il est possible d'observer, après addition nucléophile suivie du clivage de l'auxiliaire, d'excellents excès énantiomères pour les amines  $\alpha$ -chirales obtenues (**267**). Par ailleurs, cette méthodologie est encore plus attrayante car elle est compatible avec les imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques (**265**) (R<sup>1</sup> = alkyle, aryle).

**Tableau 18.** Alkylation d'hydrazones selon la procédure de Enders

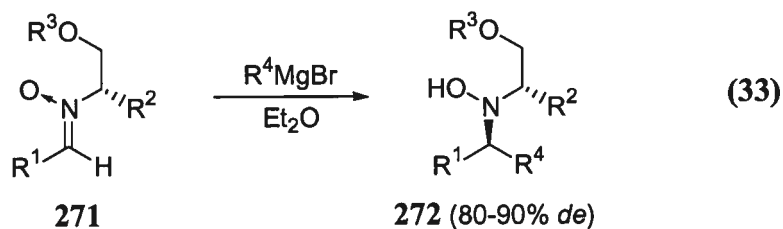
Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Me	47	81
2	Ph	Me	48	81
3	<i>t</i> -Bu	Me	41	81
4	<i>c</i> -Hex	<i>t</i> -Bu	64	82
5	<i>t</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	62	90
6	Ph	<i>n</i> -Bu	46	85
7	<i>n</i> -Bu	Ph	58	83
8	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	63	90
9	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	57	86
10	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	73	93

Plusieurs chimistes ont modifié les conditions expérimentales et la nature des nucléophiles afin d'en améliorer les excès diastéréomères. Par exemple, le Professeur Denmark s'est intéressé à l'addition d'organocériens (III) sur une multitude d'hydrazones dérivés de l'auxiliaire d'Enders.<sup>112</sup> Par la suite, l'utilisation du dérivé méthoxyméthyléther du prolinol (SAMEMP ((*S*)-1-amino-2-((2-(méthoxyéthoxy)-méthyl)pyrrolidine)) (Figure 21) (269) a permis d'améliorer les excès diastéréomères par rapport à ceux observés avec le dérivé SAMP.<sup>113</sup> Le groupe du professeur Kim a aussi utilisé une variante du SAMP, soit le dérivé de l'indolineméthanol (SAMI ((*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)indoline)) (270) qui, lui aussi, a donné une modeste augmentation des excès diastéréomères pour l'addition d'organolithiens.<sup>114</sup>



**Figure 21.** Structures de nouvelles hydrazones chirales

Les nitrones ont été les moins utilisées comme auxiliaires chiraux par les chimistes de synthèse. Chang et Coates ont développé, dans un premier temps, l'utilisation de nitrones chirales provenant de l' $\alpha$ -méthylbenzylamine. À partir de cet auxiliaire chiral, ils ont pu observer de très modestes excès diastéréomères. Par la suite, ils ont employé des dérivés nitrones dérivés d'amino-alcools chiraux (**271**). Le valinol ou le phénylglycinol protégé par un éther méthylique ou benzylique ont permis d'obtenir des excès diastéréomères de 80 à 90% pour l'addition de réactifs de Grignard (Équation 33).<sup>115</sup>



$R^1 = \text{Ph, Me, Et}$

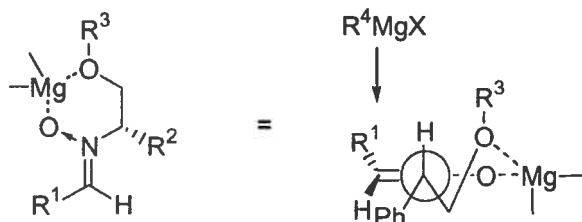
$R^2 = \text{Ph, } i\text{-Pr}$

$R^3 = \text{Me, Bn}$

$R^4 = \text{Me, Et, Ph}$

Les auteurs proposent que le sens d'induction observé est consistant avec la formation d'un chélate entre, d'une part, le métal et l'éther de l'auxiliaire et, d'autre

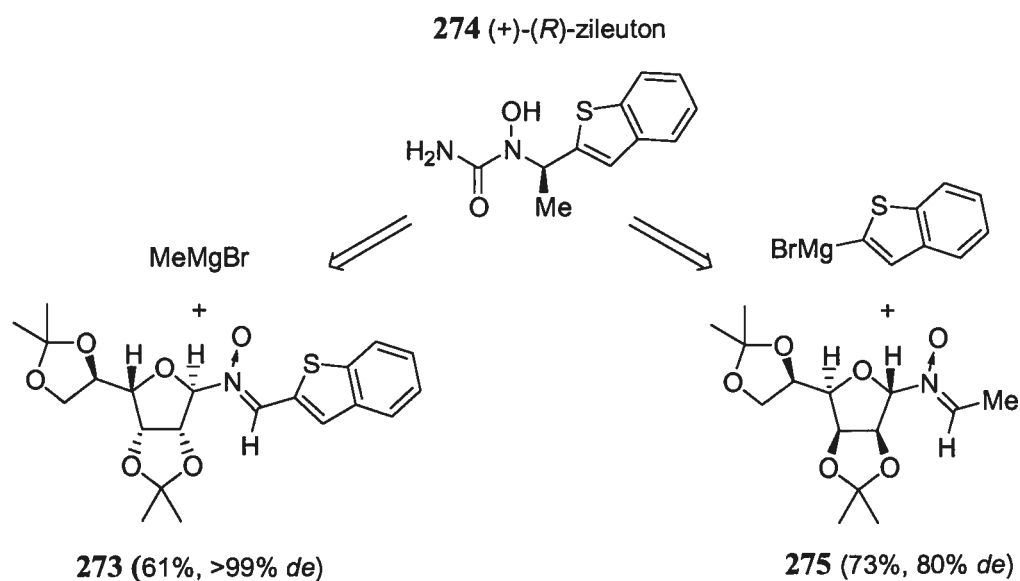
part, avec l'oxygène chargé négativement de la nitronne. L'attaque des nucléophiles par la face la moins encombrée de l'électrophile conduit au diastéréomère majoritaire (Figure 22).



**Figure 22.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation selon la procédure de Coates

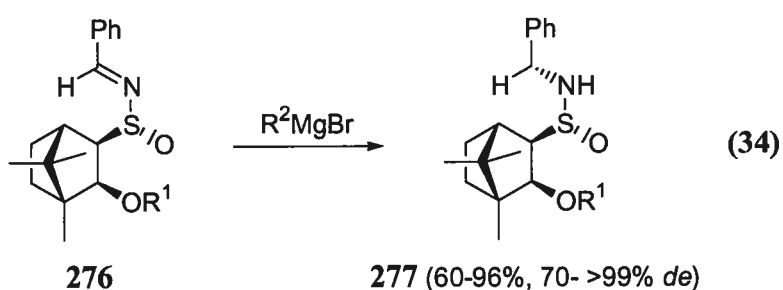
Deux autres méthodologies impliquant des nitrones dérivées du gulose et du mannose ont été utilisées pour la synthèse du (+)-(*R*)-zileuton (**274**),<sup>116</sup> un inhibiteur de la 5-lipoxygenase (Schéma 34). Ces deux méthodologies ont donné des bonnes sélectivités pour l'addition d'organomagnésiens sur les nitrones chirales **273** et **275** qui, après, peuvent être hydrolysées afin de libérer l'auxiliaire recyclable.





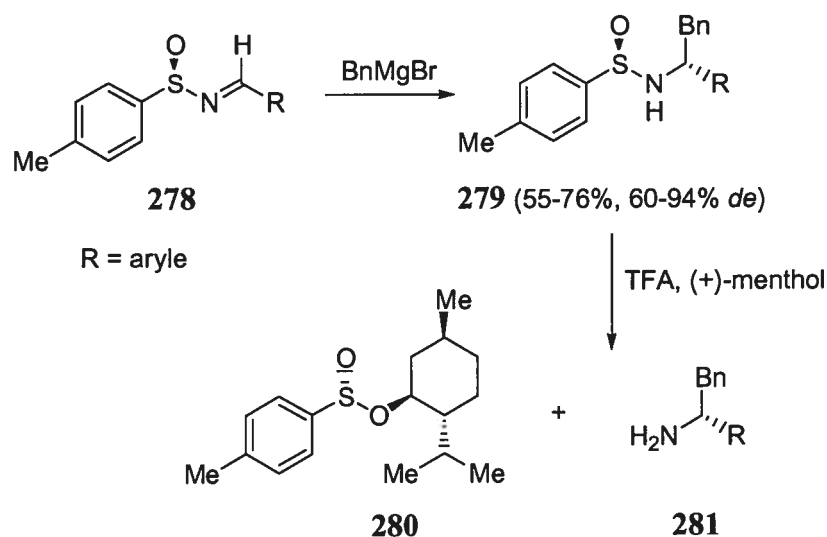
**Schéma 34.** Analyse rétrosynthétique pour le (+)-(R)-zileuton (**274**) selon la procédure de Rohloff et Wittenberger

L'utilisation des sulfonylimines chirales constitue la dernière classe de précurseurs pour obtenir les amines  $\alpha$ -chirales. L'utilisation de dérivés du camphre **276** a été l'une des premières méthodologies employant des sulfonylimines comme auxiliaires chiraux, lesquels peuvent être recyclés.<sup>117</sup> Cette méthodologie donne des excès diastéréomères de l'ordre de 70 à 99% ainsi que des rendements de 60 à 96% (Équation 34).



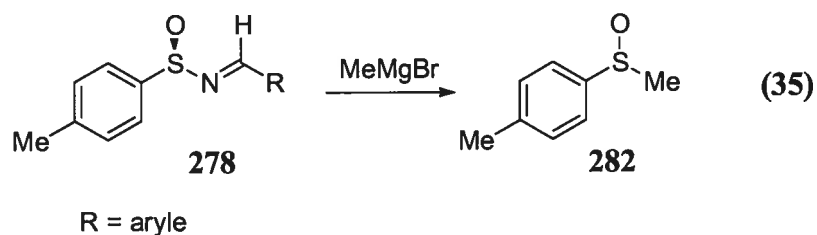
$R^1$  = Benzyle, néopentyle  
 $R^2$  = Me, Et, *n*-Bu, *i*-Pr, *t*-Bu

Le groupe du Professeur Moreau a développé une méthodologie utilisant une sulfinylimine chirale **278** obtenue par résolution avec le menthol.<sup>118</sup> De ces imines, seul le groupement benzyle a pu être transféré avec de bons excès diastéréomères (Schéma 35).



**Schéma 35.** Auxiliaires (**278**) pour l'alkylation diastéréosélective de *N*-sulfinylimines selon la procédure de Moreau

Pour les autres réactifs de Grignard, le déplacement de l'imine **278** par attaque nucléophile sur l'atome de soufre a été exclusivement observé (Équation 35).



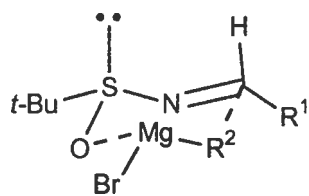
Le groupe du Professeur Ellman a su prendre avantage de cette dernière méthodologie en utilisant une sulfinylimine plus encombrée, réduisant ainsi la

possibilité d'observer une mauvaise chémosélectivité lors de l'addition nucléophile sur des imines dérivées de plusieurs aldéhydes aromatiques et aliphatiques. Des organomagnésiens ont été additionnés pour obtenir les amines protégées avec des excès diastéréomères de 78 à 96% et d'excellents rendements (29 et 100%) (Tableau 19).<sup>119</sup>

**Tableau 19.** Réaction diastérosélective d'alkylation selon la procédure de Ellman

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	de (%)
1	Et	Me	96	86
2	Et	<i>i</i> -Pr	97	84
3	Et	Ph	100	92
4	<i>i</i> -Pr	Me	99	96
5	<i>i</i> -Pr	Et	100	94
6	<i>i</i> -Pr	Ph	98	78
7	Ph	Me	96	94
8	Ph	Et	98	84
9	Ph	<i>i</i> -Pr	29	94

Pour expliquer le sens de l'induction, les auteurs ont proposé un état de transition chaise de type Zimmerman-Traxler : le nucléophile serait livré *via* une complexation par l'oxygène sur l'une des deux faces (Figure 23).



**Figure 23.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation selon la procédure de Ellman

## CHAPITRE 5

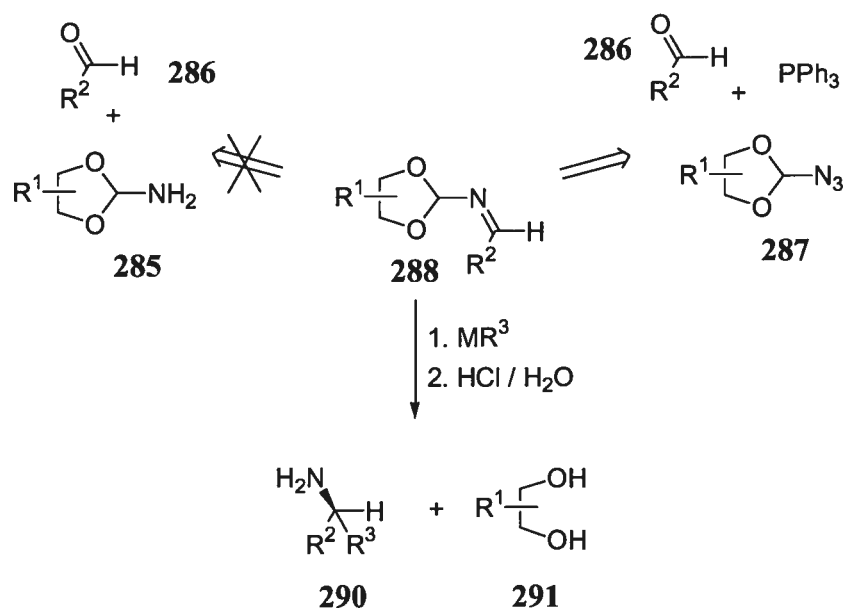
### *Formation d'amines $\alpha$ -chirales : alkylation diastéréosélective des orthoacylimines*

#### **5.1 Développement d'un nouvel auxiliaire basé sur la fonctionnalité orthoacylimine**

Comme il a été mentionné plus haut, nous avons fait usage de la fonctionnalité orthoacylimine afin d'avoir accès aux amines  $\alpha$ -chirales. Nous pensons que seule la réaction de Staüdinger/aza-Wittig permet l'accès aux orthoacylimines. Pour cette raison, nous allons, dans un premier temps, décrire la formation des azotures d'orthoacyles et, dans un second temps, expliquer comment nous avons obtenu ces orthoacylimines *via* la réaction de Staüdinger/aza-Wittig.

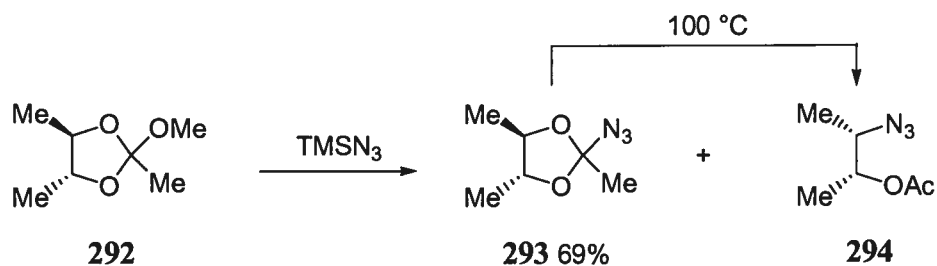
##### **5.1.1 Formation des azoture d'orthoacyles**

La réaction de Staüdinger/aza-Wittig est donc une des seules voies développées pour accéder rapidement à ce type de sous-structures puisque les méthodologies classiques ne sont pas viables. Par exemple, la condensation de l'orthoamide primaire sur un aldéhyde n'est pas une stratégie envisageable à cause de l'instabilité du composé **285** (Schéma 36).



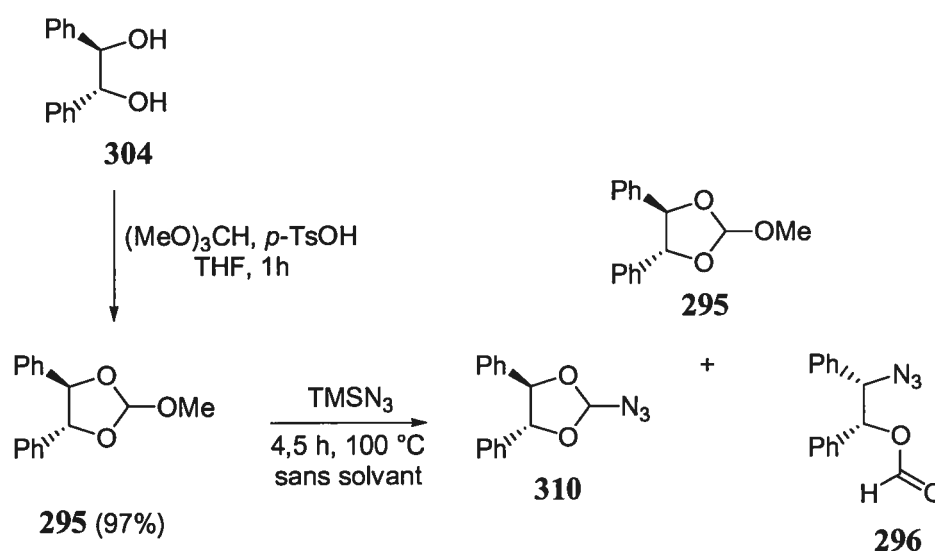
**Schéma 36.** Voies d'accès aux orthoacylimines

Le premier objectif de ce projet était donc de développer une synthèse efficace des azotures d'orthoacyles. En 1979, Hartmann et Heine ont développé la première synthèse d'azotures d'orthoacyles par le transfert d'azoture sur l'orthoester méthylé du ( $\pm$ )-butane-2,3-diol (**292**) (Schéma 37).<sup>120</sup> Le chauffage de cet azoture d'orthoacyle **293** a provoqué une migration de l'azoture, éjectant ainsi le groupement acétyloxonium formé sur l'une des deux positions.



**Schéma 37.** Formation des azotures d'orthoacyles selon la procédure de Hartmann et de Heine

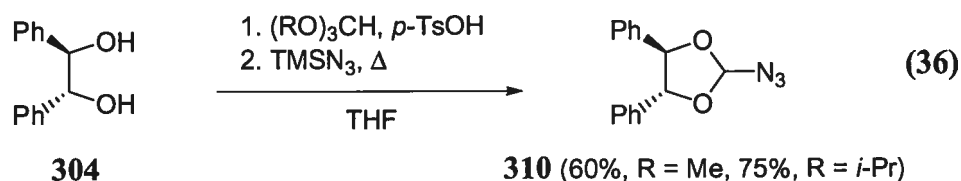
En nous inspirant de ces travaux, nous avons d'abord synthétisé l'orthoester dérivé de la (*R,R*)-hydrobenzoïne (**304**). Le traitement du diol par le triméthylorthoformate en présence catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique a conduit à l'orthoester **295** avec un rendement de 97%. Les conditions développées par Hartmann et Heine ont été utilisées pour convertir l'orthoester en azoture d'orthoacyle. Nous avons observé une faible conversion en produit désiré **310** (~30%) et une quantité majoritaire de l'orthoester **295** (~40%) de départ et du produit de réarrangement **296** (~30%) ont pu être isolés (Schéma 38).



**Schéma 38.** Formation de l'azoture d'orthoacyle de la (*R,R*)-hydrobenzoïne (**304**)

Ces résultats décevants nous ont incité à optimiser la transformation en introduisant un solvant et en variant la concentration, la température ainsi que le temps de réaction. Des résultats préliminaires nous ont permis d'observer que la température et la concentration étaient en relation directe avec la quantité de produit de réarrangement **296**. Nous avons donc conclu qu'une température élevée et une réaction concentrée induisaient le réarrangement. À partir de ces observations, nous avons complètement enrayé la formation du produit de réarrangement en menant la

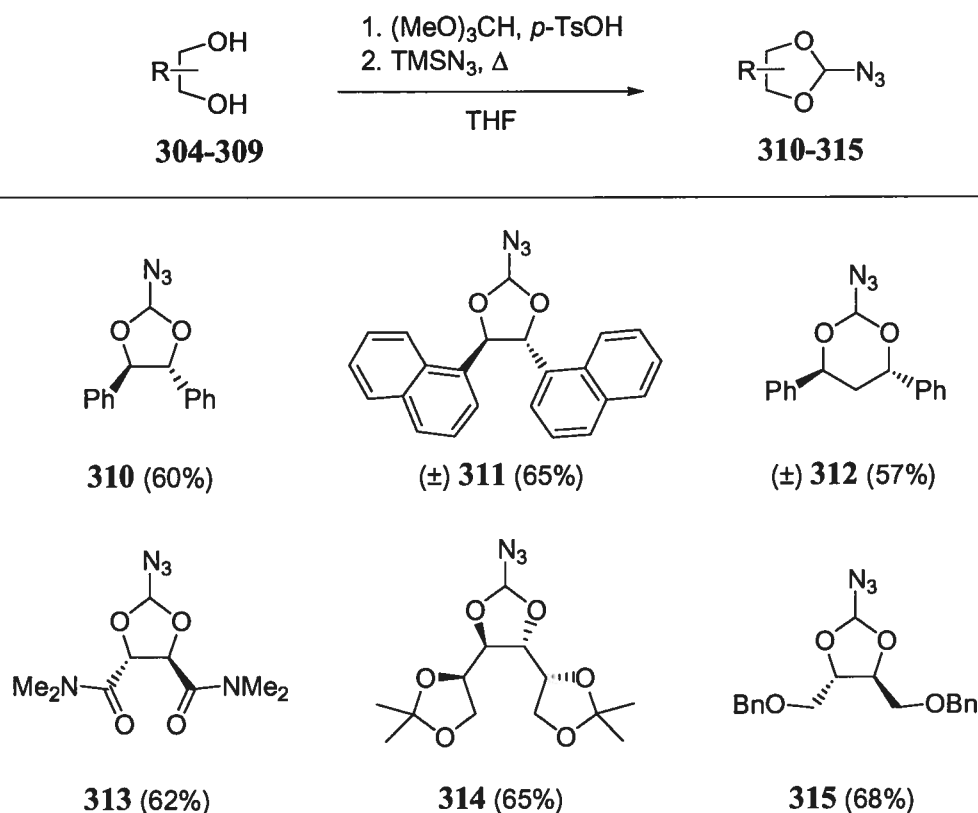
réaction au reflux du THF avec une concentration de 0,1 M. Par la suite, en réalisant la réaction de formation de l'orthoester **305** suivie de la transformation en son azoture (**310**), nous avons obtenu une bonne conversion en azoture d'orthoacyle.



Malgré cela, nous avons observé un ratio stationnaire entre l'orthoester **295** et son analogue azido **310**. Nous avons alors tenté de déplacer cet équilibre apparent, en distillant le TMSOMe généré, en augmentant le nombre d'équivalent de TMSN<sub>3</sub>, ou encore en resoumettant le mélange d'orthoester et d'azoture d'orthoacyle aux conditions de formation de l'azoture d'orthoacyle. Toutes ces tentatives ont donné la même proportion d'orthoester et d'azoture d'orthoacyle. La seule modification des conditions réactionnelles qui a permis l'augmentation du rendement de cette réaction est l'utilisation du triisopropylorthoformate au lieu du triméthylorthoformate. Cette modification a permis une augmentation non négligeable du rendement passant de 60 à 75% (Équation 36). Cependant, la polarité des deux produits (orthoester **297** et azoture d'orthoacyle **310**) ont rendu la séparation par chromatographie éclair très difficile. La synthèse du produit désiré à partir du triméthylorthoformate a par conséquent été retenue.

Enfin, nous avons entrepris la synthèse d'une multitude d'azotures d'orthoacyles chiraux à partir de plusieurs diols chiraux de symétries C<sub>2</sub> ayant ou non des groupements complexants (**304-309**). Nous avons utilisé les mêmes conditions que celles décrites au paragraphe précédent pour obtenir ces nouveaux azotures, qui ont par la suite été convertis en imines. Les rendements obtenus variaient entre 57 et 68% pour deux étapes dans un seul pot (Schéma 39).





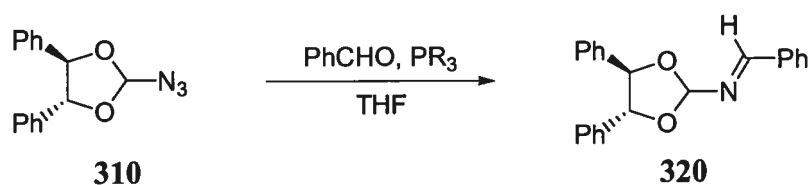
**Schéma 39.** Formation des azotures d'orthoacyles dérivés de plusieurs diols  $C_2$  symétriques chiraux

### 5.1.2 Formation des orthoacylimines

Avec les six azotures d'orthoacyles **310-315** en notre possession, nous étions enfin en mesure d'élaborer notre méthodologie de synthèse des orthoacylimines correspondantes. Mais, avant même d'appliquer la réaction de Staudinger/aza-Wittig sur tous ces azotures, nous avons dû effectuer l'optimisation à partir de l'azoture dérivé de la (*R,R*)-hydrobenzoïne (**310**) et du benzaldéhyde (**188**). Seules les variations de températures et de phosphines ont été effectuées afin d'optimiser la réaction de Staudinger/aza-Wittig (Tableau 20). L'utilisation de la triphénylphosphine

pour cette réaction n'a donné que de modestes conversions, même après 20 heures. Seul un reflux de 48 heures en présence de triphénylphosphine nous a permis d'obtenir des conversions totales. Il est à noter que l'iminophosphorane généré *in situ* a été obtenu en utilisant la triphénylphosphine à température ambiante. Cependant, la réaction d'aza-Wittig pouvait être ralentie en raison de l'encombrement stérique de cet adduit et de la plus faible nucléophilie de l'intermédiaire. En effet, l'utilisation de phosphine plus nucléophile, facilitant la réaction de Staüdinger, et moins encombrée, afin d'accélérer la réaction d'aza-Wittig, tel que la tri-*n*-butylphosphine a permis d'augmenter les conversions de cette réaction jusqu'à complétion pendant 20 heures. Enfin, l'utilisation de la triméthylphosphine a donné des conversions complète avec tout juste 4 heures de réaction.

**Tableau 20.** Optimisation pour la réaction de formation des orthoacylimines chirales



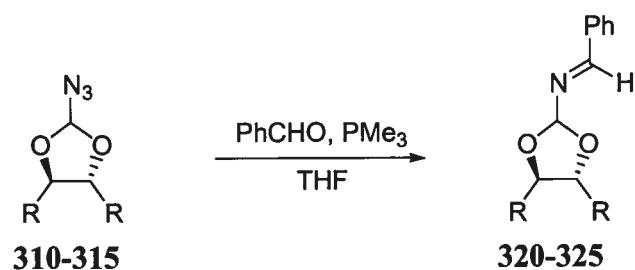
Entrée	R	Temps (h)	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	Ph	4	9
2	Ph	20	21
3	Ph	48 <sup>b</sup>	>95
4	<i>n</i> -Bu	4	69
5	<i>n</i> -Bu	20	>95
6	Me	4	>95 (89) <sup>c</sup>

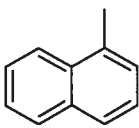
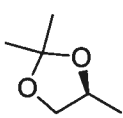
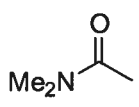
<sup>a</sup>Les conversions sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup>Réaction menée au reflux du toluène. <sup>c</sup>Rendement isolé entre parenthèse.

À partir de ce dernier résultat, nous avons utilisé la triméthylphosphine pour la réaction de Staüdinger/aza-Wittig entre plusieurs azotures chiraux et d'aldéhydes.

Dans un premier temps, nous avons traité dans les mêmes conditions décrites plus tôt, les azotures synthétisés (section 3.3) avec le benzaldéhyde (Tableau 21). Des rendements variant entre 74 et 87% ont été obtenus pour ces nouvelles orthoacylimines. Il faut préciser que ces imines, possédant exclusivement la géométrie *E* s'hydrolysaient aux conditions de purification par chromatographie éclair. Par conséquent, 5% de triéthylamine a été utilisé afin de tamponner le gel silice lors de la chromatographie pour diminuer l'hydrolyse de ces imines.

**Tableau 21.** Formation des orthoacylimines dérivées de plusieurs azotures C<sub>2</sub> symétriques chiraux

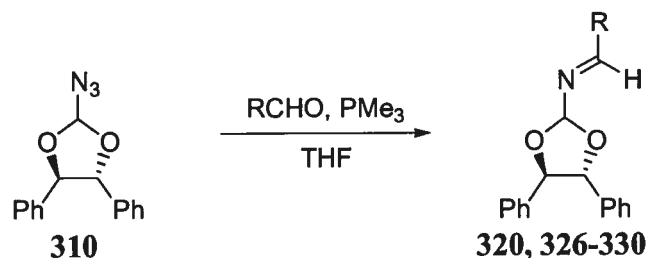


Entrée	R	Produit	Rendement (%)
1	Ph ( <i>R,R</i> )	<b>320</b>	89
2	 (±)	<b>321</b>	84
3	 ( <i>R,R</i> )	<b>322</b>	76
4	BnO ( <i>S,S</i> )	<b>323</b>	85
5	 ( <i>R,R</i> )	<b>324</b>	87
6	Ph <sup>a</sup> (±)	<b>325</b>	74

<sup>a</sup>1,3-Diphénylpropane-1,3-diol.

Par la suite, nous avons traité l'azoture dérivé de la (*R,R*)-hydrobenzoïne (**310**) avec le benzaldéhyde (**188**), le cinnamaldéhyde (**191**), le triméthylacétaldéhyde (**316**), le 2-furaldéhyde (**317**), l'isobutyraldéhyde (**318**) et le valéraldéhyde (**319**) (Tableau 22). Nous avons obtenu d'excellents rendements pour la formation des orthoacylimines de géométrie *E*. Dans le cas des aldéhydes ayant des protons énolisables, les imines n'ont pu être obtenues dans des rendements acceptables (entrée 5, 6). La raison pour laquelle les rendements sont si bas, même avec des conversions supérieures à 90%, provient des conditions de purification. Lors de la purification par chromatographie, une décomposition survient et réduit considérablement le rendement isolé.

**Tableau 22.** Formation des orthoacylimines dérivés de la (*R,R*)-hydrobenzoïne



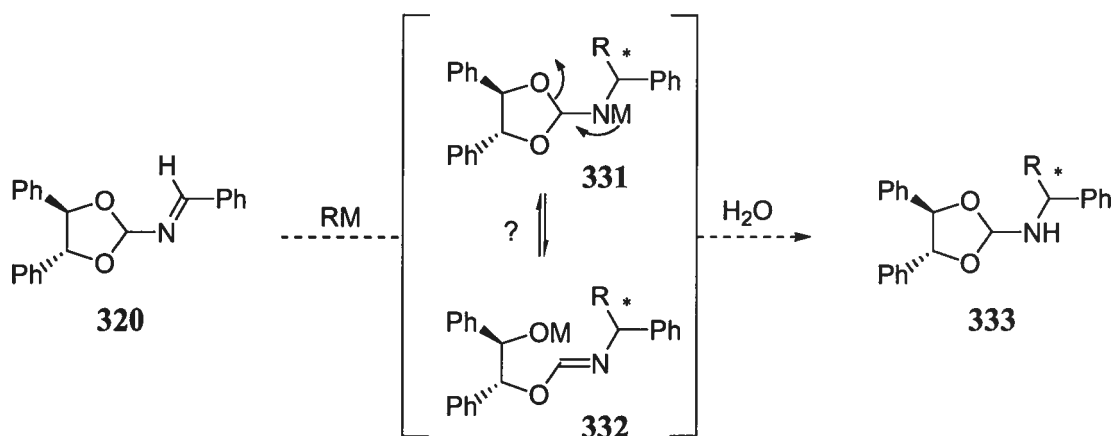
Entrée	R	Produit	Rendement %
1	Ph	<b>320</b>	89
2		<b>326</b>	86
3	<i>t</i> -Bu	<b>327</b>	93
4		<b>328</b>	76
5	<i>i</i> -Pr	<b>329</b>	36 <sup>a</sup>
6	<i>n</i> -Bu	<b>330</b>	0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Conversion >90% . Décomposition par chromatographie éclair.

## 5.2 Optimisation des conditions d'addition nucléophile

Puisque nous avons en notre possession plusieurs imines chirales sur lesquelles nous pouvions additionner des nucléophiles organométalliques, nous avons voulu déterminer quels types de nucléophiles pouvaient donner des rendements et des ratios diastéréomères acceptables lors de la réaction d'addition proposée. Nous avons soumis l'imine dérivée du benzaldéhyde et de la (*R,R*)-hydrobenzoïne à des organolithiens (I), à des organomagnésiens (II), à des organocuprates (I), à des organocériens (III) et à des organozinciques (II). Nous avons observé que seuls les organolithiens (I) ont mené aux produits d'additions, et ce, avec de bonnes énantiosélectivités. Par ailleurs, le bromure d'allylmagnésium (II) était le seul autre nucléophile générant le produit d'addition mais un mélange équimolaire de diastéréomère a été obtenu.

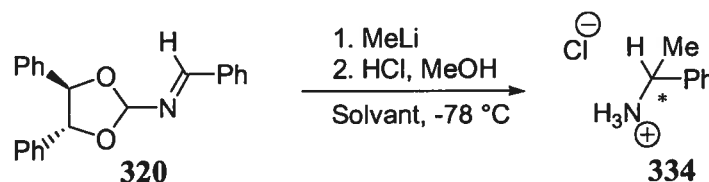
Nous avons supposé que la présence de groupements partants en  $\alpha$  de l'amidure générée lors de l'addition nucléophile, augmenterait l'électrophilie de cette imine. La présence de deux atomes électronégatifs (oxygène) en  $\alpha$  de l'imine devrait augmenter son électrophilie. De plus, la formation d'un anion moins basique qu'un amidure est générée (**332**) ( $pK_a \sim 29$  pour un alcool contre  $\sim 35$  pour une amine)<sup>121</sup> (Schéma 40). Pourtant, contre toute attente, nous n'avons observé aucune trace du produit d'ouverture lors du parachèvement aqueux de la réaction d'addition du méthyllithium sur cette imine. Le produit d'ouverture était seulement perçu comme un intermédiaire lors du clivage de l'auxiliaire (condition acide aqueuse). Ainsi, la faible versatilité de cet auxiliaire face aux types de nucléophile pouvant être utilisés laisse supposer que l'imine n'est pas très électrophile.



**Schéma 40.** Chemins réactionnels proposés lors de l'addition nucléophile sur les orthoacylimines

Après l'étude de la réactivité de ces imines, nous voulions ensuite déterminer les conditions réactionnelles permettant d'obtenir de bonnes sélectivités et des rendements acceptables. Nous avons d'abord effectué l'addition du méthyllithium à différentes températures pour observer une sélectivité maximale de 79:21 lorsque l'addition a été faite à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans le THF. Les sélectivités sont obtenues après clivage *in-situ* de l'auxiliaire qui est séparé de l'amine•HCl par chromatographie éclair après l'évaporation à sec du milieu réactionnel. Le solvant a été aussi un autre élément déterminant pour l'amélioration des sélectivités. Comme nous le décrivons au Tableau 23, il est possible d'observer une forte croissance des ratios diastéréomères en fonction du caractère complexant du solvant. En effet, plus le solvant est complexant, meilleures sont les sélectivités. Par conséquent, nous avons effectué les réactions avec des additifs complexants tels que le DMPU, HMPA, TMEDA dans le THF, sans toutefois observer d'améliorations importantes. L'ajout d'acides de Lewis tel que le triméthylaluminium (III) ou l'éthérate de trifluorure de bore (III) n'a eu aucun effet sur les sélectivités observées pour la réaction effectuée dans le DME. Nous avons donc conclu que la variation de l'auxiliaire utilisé serait la meilleure alternative pour augmenter les ratios diastéréomères.

**Tableau 23.** Optimisation du solvant réactionnel pour l'addition nucléophile sur les orthoacylimines

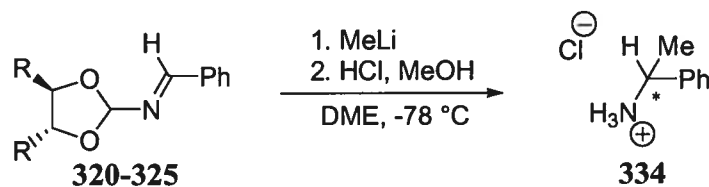


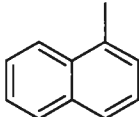
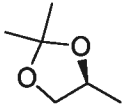
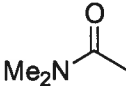
Entrée <sup>a</sup>	Solvant	<i>dr</i> <sup>b</sup>
1	PhMe	52:48
2	Et <sub>2</sub> O	75:25
3	THF	79:21
4	DME	91:9

<sup>a</sup>Conversion >90%. <sup>b</sup>*dr* déterminé par HPLC sur les *ee* de l'amine libérée.

À partir de plusieurs orthoacylimines chirales formées (section 3.4), nous avons utilisé les conditions optimales développées plus haut afin de déterminer l'efficacité de chacun des auxiliaires chiraux. Comme nous le décrivons au Tableau 24, seule l'imine dérivée de la 1,3-diphénylpropan-1,3-diol (**325**) (entrée 5) a donné des sélectivités comparables à celles que nous avons obtenues avec le dérivé de la (*R,R*)-hydrobenzoïne (**320**) (entrée 1). Cependant, la synthèse énantioenrichie du diol de départ est plus complexe que son analogue 1,3-dioxolane qui, lui, a été obtenu par dihydroxylation asymétrique de Sharpless du stilbène et est par conséquent disponible sous les deux formes énantiomères.<sup>122</sup> D'autre part, la présence de groupements complexants chiraux (entrées 2-4) ou l'augmentation de l'encombrement stérique du groupement chiral (entrée 2) n'a influencé que très faiblement les ratios diastéréomères. Finalement, nous avons observé principalement des produits de décomposition pour l'addition du méthyllithium sur le dérivé **324** (entrée 5).

**Tableau 24.** Optimisation de l'auxiliaire chiral pour l'addition nucléophile sur les orthoacylimines



Entrée <sup>a</sup>	R	<i>dr</i> <sup>b</sup>
1	Ph ( <i>R,R</i> )	91:9
2	 (+/-)	74:26 <sup>d</sup>
3	 ( <i>R,R</i> )	60:40
4	BnOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>S,S</i> )	81:19
5	 ( <i>R,R</i> )	--
6	Ph <sup>c</sup> (+/-)	92:8 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Conversion >90%. <sup>b</sup>*dr* déterminé par HPLC sur les *ee* de l'amine libérée. <sup>c</sup>1,3-Diphénylpropane-1,3-diol. <sup>d</sup>*dr* déterminé par RMN <sup>1</sup>H de l'orthoamide.

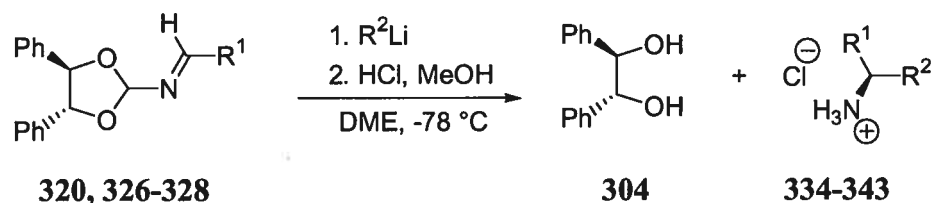
En conclusion, parmi toutes les variations possibles pour l'obtention des meilleurs ratios diastéréomères énumérées dans ce sous-chapitre, la (*R,R*)-hydrobenzoïne, les organolithiens et le DME à -78 °C se révèlent être les conditions optimales.



### 5.3 Application de la méthodologie à la synthèse d'amines $\alpha$ -chirales

Le méthyllithium, le *n*-butyllithium, et le phényllithium ont été les nucléophiles que nous avons additionnés sur les imines synthétisées dans la section 3.4. Ces quatre classes d'imine, soit les arylimines (Tableau 25, entrées 1, 2), les imines- $\alpha,\beta$ -insaturées (entrées 3-5), les hétéroarylimines (entrées 10, 11) et les alkylimines sans proton énolisable (entrées 6-9) ont mené à des bons rendements et à des sélectivités passant de 85:15 à 99:1. Nous avons pu dégager quelques tendances à cet égard : il y aurait soit une augmentation des ratios diastéréomères avec la diminution de l'électrophilie de l'imine en raison de l'encombrement stérique (ex : entrée 5 par rapport à l'entrée 8), soit une augmentation des ratios diastéréomères avec la diminution de la nucléophilie de l'organolithien (ex : MeLi par rapport au *n*-BuLi). Nous avons également noté un autre point intéressant : il y a une diastéréosélectivité très élevée (99:1) pour l'addition du phényllithium sur l'imine dérivée du triméthylacétaldéhyde qui génère l'amine **341** dans un rendement de 54%. Nous avons augmenté les rendements d'addition à 70% en l'effectuant à -50 °C. Toutefois, nous avons obtenu un ratio de diastéréomères légèrement inférieur (entrée 9). Il est clair que l'un des attraits majeurs de cette méthodologie porte sur la récupération quantitative de l'auxiliaire après clivage *in-situ* et chromatographie éclair du mélange réactionnel.

**Tableau 25.** Résultats optimisés pour l'addition nucléophile sur les orthoacylimines dérivées de la (*R,R*)-hydrobenzoïne

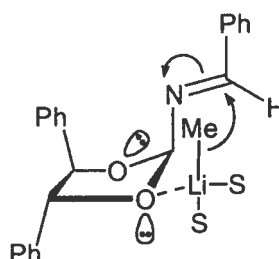


Entrée <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produit	Rendement (%)	<i>er</i> <sup>a,b</sup>
1	Ph	Me	<b>334</b>	>98	91:9
2	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>335</b>	95	86:14
3		Me	<b>336</b>	>98	88:12
4		<i>n</i> -Bu	<b>337</b>	>98	85:15
5		Ph	<b>338</b>	90	88:12
6	<i>t</i> -Bu	Me	<b>339</b>	62	93:7
7	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<b>340</b>	70	96:4
8	<i>t</i> -Bu	Ph	<b>341</b>	54	99:1
9 <sup>c</sup>	<i>t</i> -Bu	Ph		70	96:4
10		Me	<b>342</b>	70	89:11
11		<i>n</i> -Bu	<b>343</b>	33	85:15

<sup>a</sup>*er* déterminés par SFC. <sup>b</sup>La stéréochimie absolue est établie par comparaison avec la littérature. <sup>c</sup>Réaction effectuée à -50 °C.

Puisque nous avons en main les résultats d'additions nucléophiles ainsi que la stéréochimie absolue des amines,<sup>123</sup> nous avons été en mesure de proposer un modèle d'état de transition consistant avec l'induction observé (Figure 24). Nous croyons, en effet, que la réaction procède *via* un état de transition à six membres avec une complexation de l'une des paires d'électrons équatoriales, celle la plus accessible de l'un des oxygènes du 1,3-dioxolane. Cette paire d'électrons serait impliquée dans la chélation du complexe monomérique d'organolithien•DME et ainsi dirigerait le

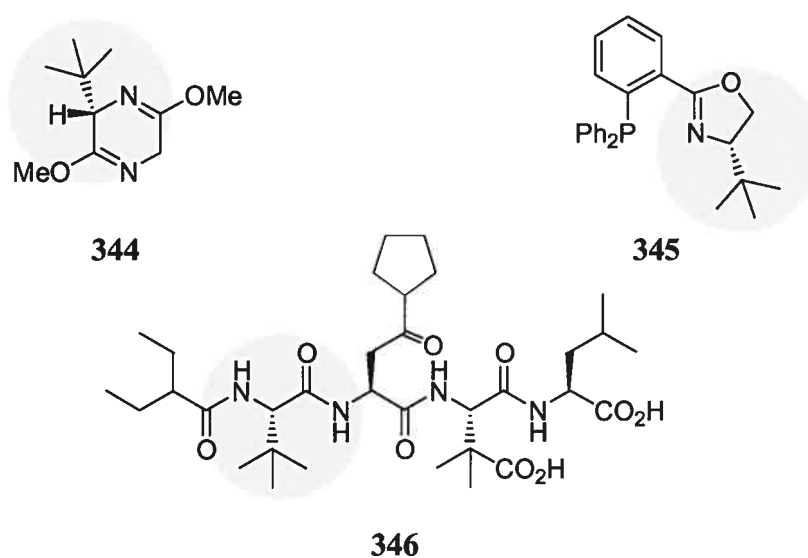
nucléophile sur l'une des deux faces possibles d'addition. D'autre part, l'azote de l'imine adopterait une conformation pseudo axiale en raison d'une stabilisation anomérique ( $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ ). Ces deux éléments synergiques, c'est-à-dire le transfert du groupe méthyle sur la face Re de la conformation la plus stable de l'imine et la complexation de l'organolithien à la position la moins encombrée, mènent aux amines (*R*)- $\alpha$ -chirales. La configuration absolue de toutes les amines  $\alpha$ -chirales obtenues est d'ailleurs conforme à ce modèle.



**Figure 24.** Modèle d'état de transition proposé pour la réaction diastéréosélective d'alkylation d'organolithiens sur l'orthoacylimines dérivé de la (*R,R*)-hydrobenzoïne (**320**) selon les ratio diastéréomères obtenues (S = Solvant)

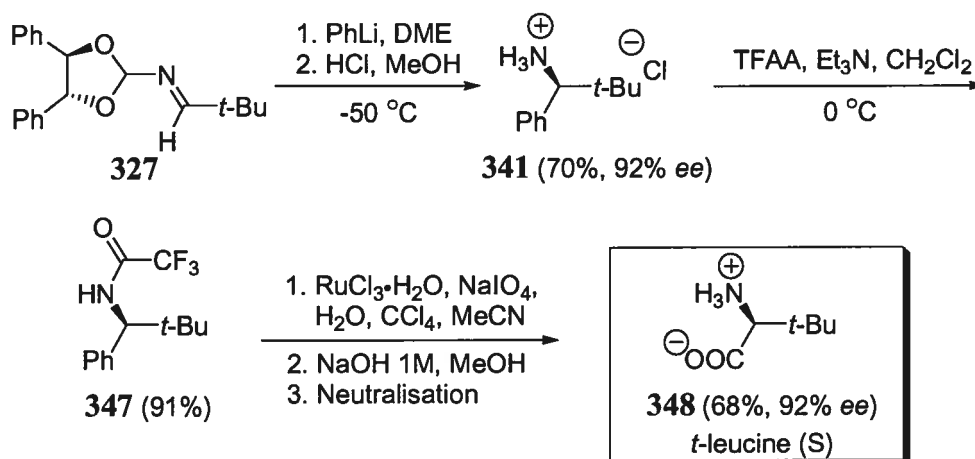
#### 5.4 Application de la méthodologie à la synthèse de la *t*-leucine

Comme nous l'avons indiqué à la section précédente, l'addition du phényllithium sur l'imine dérivée de la triméthylacétaldéhyde donne d'excellents ratios diastéréomères. Nous avons voulu profiter de ce résultat pour synthétiser la *t*-leucine, qui est un acide aminé non naturel utilisé par un grand nombre de chimistes.<sup>124</sup> En effet, elle est utilisée comme source de chiralité dans plusieurs auxiliaires (**344**)<sup>125</sup> et ligands chiraux (**345**)<sup>126</sup> en plus d'être incorporée dans plusieurs produits d'intérêt pharmaceutique (**346**)<sup>127</sup> (Figure 25).



**Figure 25.** Applications multiples de la *t*-leucine en chimie organique et pharmaceutique

Plusieurs voies synthétiques ont été développées afin d'obtenir la *t*-leucine de façon énantiométrique. Les résolutions du racémate par procédés chimiques ou enzymatiques ou même l'utilisation de systèmes diastéréosélectifs ou catalytiques asymétriques sont toutes des méthodes permettant la formation de cet acide aminé chiral non-protéogénique. L'approche à la synthèse énantiosélective de la *t*-leucine débute par l'addition nucléophile à  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  du phényllithium sur l'imine **327** (plutôt que  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , afin d'augmenter les rendements (Tableau 25, entrées 8 et 9)). Un excès énantiomère de 92% et un rendement de 70% sont obtenus. Par la suite, la protection de l'amine libre par l'anhydride trifluoroacétique mène à la trifluoroamide correspondante avec un rendement de 91%. L'acide carboxylique obtenu par l'oxydation de Sharpless<sup>128</sup> est traité immédiatement sous des conditions basiques (NaOH 1M, MeOH) afin de cliver le groupement protecteur de l'amine **347**. Le mélange réactionnel est alors neutralisé pour obtenir, après chromatographie par échange d'ions (Dowex® 50W40), la *t*-leucine avec un rendement de 68% pour deux étapes (Schéma 41).



**Schéma 41.** Synthèse de l'acide aminé *t*-leucine

## 5.5 Conclusion

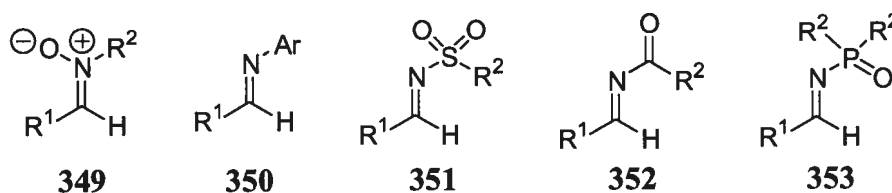
En résumé, nous avons su développer une nouvelle classe d'auxiliaires chiraux en chimie organique. Les orthoacylimines ont permis de générer des amines  $\alpha$ -chirales non fonctionnalisées avec un bon degré de stéréosélectivité et de bons rendements. Par ailleurs, cette méthodologie permet en une seule réaction de libérer l'amine et de récupérer quantitativement l'auxiliaire. Grâce à cette méthodologie, la synthèse de la *t*-leucine a été obtenue avec un excès énantiomère de 92% et un rendement global de 44% à partir de l'orthoacylimine dérivée du triméthylacétaldéhyde. Nous avons ainsi développé un nouvel auxiliaire chiral qui pourrait, par exemple, être utilisé pour les réactions de Strecker, d'aza-Diels-Alder, de Mannich, et d'amination réductrice ainsi que pour d'autres réactions d'additions nucléophiles. Par ailleurs, les récents développements en catalyse asymétrique nous ont poussé à nous orienter vers cette voie qui est globalement plus efficace.

## CHAPITRE 6

**Formation d'amines  $\alpha$ -chirales :**  
*précédents sur l'alkylation par catalyse asymétrique de la liaison C=N*  
*et utilisation des N-diphénylphosphinoylimines*

### 6.1 Introduction et objectifs de recherche

À ce jour, il existe très peu de méthodes énantiosélectives catalytiques pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales.<sup>11</sup> Il serait certes intéressant d'élaborer une nouvelle méthodologie de catalyse qui permettrait de combler certaines lacunes que nous connaissons déjà. La principale lacune de ces méthodologies est que les conditions de clivage des groupements électroattracteurs sur l'azote des imines **349** à **352** sont difficiles. Ces groupements électroattracteurs sont indispensables pour plusieurs systèmes catalytiques asymétriques qui seront amplement discutés lors de ce chapitre (Schéma 42).



**Schéma 42.** Types d'imines retrouvées dans plusieurs systèmes catalytiques asymétriques

De ce fait, l'utilisation des *N*-diphénylphosphinoylimines (**353**) dans un nouveau système catalytique asymétrique d'alkylation serait un atout majeur dû

essentiellement au clivage quantitatif en condition légèrement acide. Néanmoins, la synthèse de ces imines nécessite quelques transformations afin d'améliorer les rendements ainsi que la versatilité de leur formation.

Premièrement, nous procéderons à une revue complète de la littérature scientifique portant sur la formation d'amines  $\alpha$ -chirales par alkylation énantiosélective catalytique de la fonction imine. Ainsi, nous pourrons mieux comprendre les procédés existants et leurs multiples utilités. Deuxièmement, nous présenterons un survol des systèmes utilisant des *N*-diphénylphosphinoylimines, comme électrophiles, afin d'observer leur réactivité lors d'additions nucléophiles énantiosélectives stœchiométriques et catalytiques. Troisièmement, nous élaborerons une nouvelle synthèse de ces électrophiles et développerons une méthodologie d'additions catalytiques énantiosélectives sur les *N*-diphénylphosphinoylimines afin d'accéder aux amines  $\alpha$ -chirales avec d'excellents excès énantiomères. Quatrièmement, nous optimiserons cette réaction nouvellement développée afin d'obtenir les meilleures sélectivités possibles. Finalement, nous formerons des amines  $\alpha$ -chirales provenant des *N*-diphénylphosphinoylimines aromatiques et aliphatiques afin de déterminer la polyvalence de notre nouvelle méthodologie.

## 6.2 Précédents

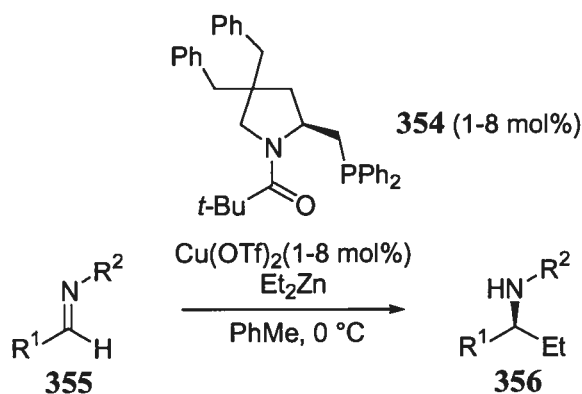
Afin de mieux comprendre la direction que nous avons adoptée pour notre système énantiosélectif catalytique, nous voudrions tout d'abord présenter une revue de tous les exemples d'alkylations énantiosélectives catalytiques d'imines. Par la suite, nous effectuerons un survol de l'utilisation des *N*-diphénylphosphinoylimines en synthèse asymétrique, notamment pour les réactions asymétriques catalytiques d'aza-Mannich, de Mannich et de Strecker ou bien pour les réactions énantiosélectives stœchiométriques d'alkylation.

### 6.2.1 Formation d'amines $\alpha$ -chirales par alkylation catalytique énantiosélective

Très peu de systèmes catalytiques énantiosélectifs d'alkylations d'imines ont été développés jusqu'à maintenant. C'est en 2000 que Tomioka *et al.* ont développé la première synthèse d'amines  $\alpha$ -chirales par alkylation en présence d'une quantité catalytique d'un ligand chiral et d'un sel de cuivre (II).<sup>129</sup> Cette méthodologie repose sur l'emploi connu d'organocuivre (I) catalytique chiral avec l'utilisation du diéthylzinc (II) comme nucléophile sur des aryl-*N*-sulfonylimines (**355**). Des excès énantiomères de 90 à 94% ont été obtenus en présence du ligand amidophosphine **354** (Tableau 26), lequel peut être synthétisé en 13 étapes à partir de l'acide glutamique.

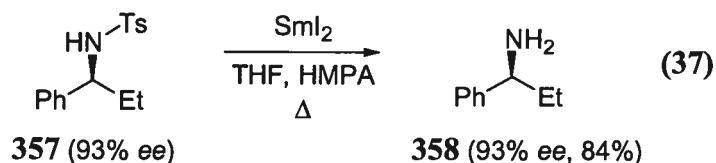


**Tableau 26.** Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les aryl-*N*-sulfonylimines (**355**) selon la procédure de Tomioka

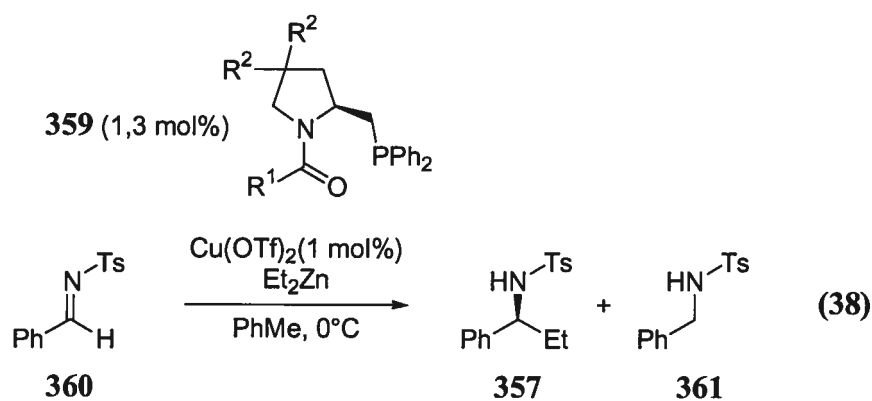


Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Ts	98	93
2	Ph	Ms	97	94
3	Ph	SES	98	90
4	1-naphthyle	Ms	79	92
5	2-naphthyle	Ms	94	93
6	4-MeO-Ph	Ms	83	92
7	4-Cl-Ph	Ms	95	94
8	4-Cl-Ph	SES	99	93
9	3-Cl-Ph	Ms	95	90
10	2-Cl-Ph	Ms	95	92
11	2-Fu	Ms	98	93
12	2-Fu	SES	98	93

D'excellents rendements ont été obtenus aussi bien pour l'addition nucléophile que pour le clivage du groupement tosyle par l'action de l'iodure de samarium (II) et ce sans racémisation (Équation 37). Les amines portant un groupement SES sont également libérées par traitement au fluorure de césium (I). Par contre, les *N*-méthylsulfonamides ont été déprotégées par l'utilisation du Red-Al®, conduisant ainsi l'amine avec une racémisation partielle non négligeable (94 → 71% ee).

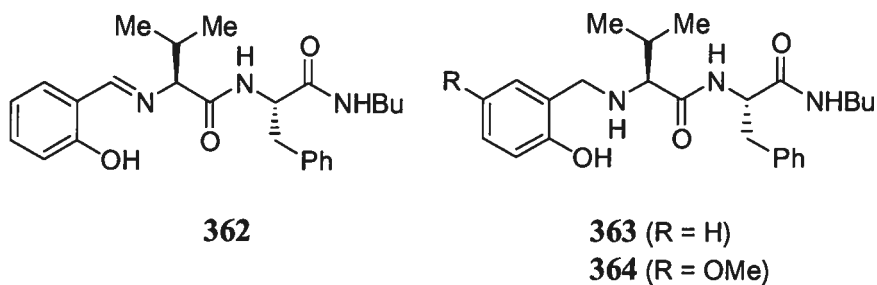


Par la suite, une étude de la variation du ligand de type amidophosphine **359** (Équation 38) a permis aux auteurs de déterminer que le ligand **359** ( $R_1 = t\text{-Bu}$ ,  $R_2 = \text{Mes}$ ) donnait les meilleures sélectivités lors de l'addition du diéthylzinc (II) sur la *N*-tosylimine dérivé du benzaldéhyde **360**.<sup>130</sup> De plus, les auteurs ont rapporté que l'utilisation de certains ligands pouvait mener aux produits de réduction de l'imine (**361**).



$R^1 = \text{Me, Et, } n\text{-Bu, } n\text{-Oct, 1-Ad, } t\text{-Bu, Me}_2\text{N, } i\text{-Pr}_2\text{N, C}_6\text{F}_5.$   
 $R^2 = \text{H, Me, Bn, Mes.}$

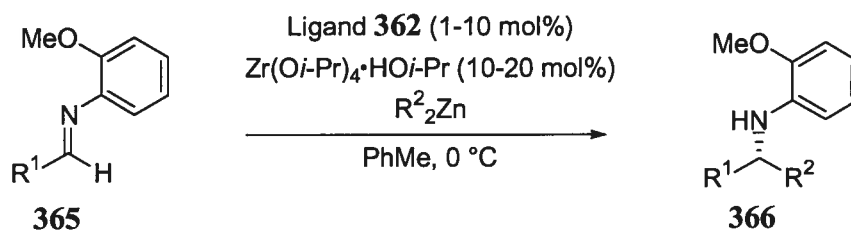
L'année suivante, les groupes conjoints de Snapper et Hoveyda ont développé une méthodologie reposant sur l'activation d'imines dérivés de l'*o*-anisidine (**365**).<sup>131</sup> Il s'agit d'utiliser un acide de Lewis complexé à un ligand chiral de type iminophénol peptidique **362** (Figure 26). Ils ont montré que la réaction pouvait être réalisée avec le  $\text{Ti(O}i\text{-Pr)}_4$  (IV) ou le  $\text{Zr(O}i\text{-Pr)}_4 \cdot \text{HO}i\text{-Pr}$  (IV), mais que le sel de zirconium (IV) fournit de meilleurs excès énantiomères.



**Figure 26.** Ligands **362** à **364** utilisés pour l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les *N*-anisidylimines selon la procédure de Snapper et Hoveyda

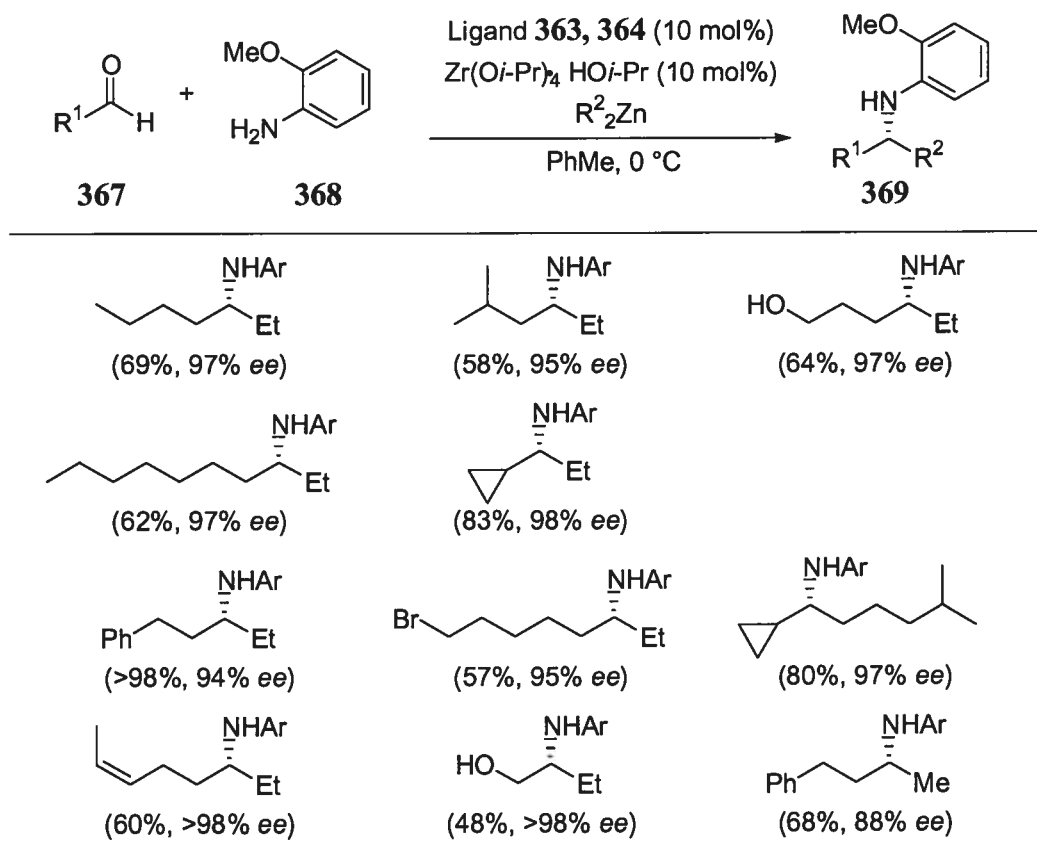
Ainsi, les auteurs ont observé des excès énantiomères de 82 à 98% pour l'addition du diéthyl- (3 éq.), diméthyl- (15 éq.) et dioctylzinc (II) (6 éq.) avec l'utilisation de 1 à 10 mol% de ligand **362** ainsi que de 10 à 20 mol% de sel de zirconium (IV) sur un ensemble d'arylimines **365** (Tableau 27). Par ailleurs, les auteurs ont montré que c'était la forme réduite du ligand **362**, c'est-à-dire **363**, qui était l'espèce active, ce qui les a menés à utiliser directement les ligands **363**, **364** qui donnent des meilleurs excès énantiomères.

**Tableau 27.** Addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les aryl-*N*-anisidylimines **365** selon la procédure de Snapper et Hoveyda



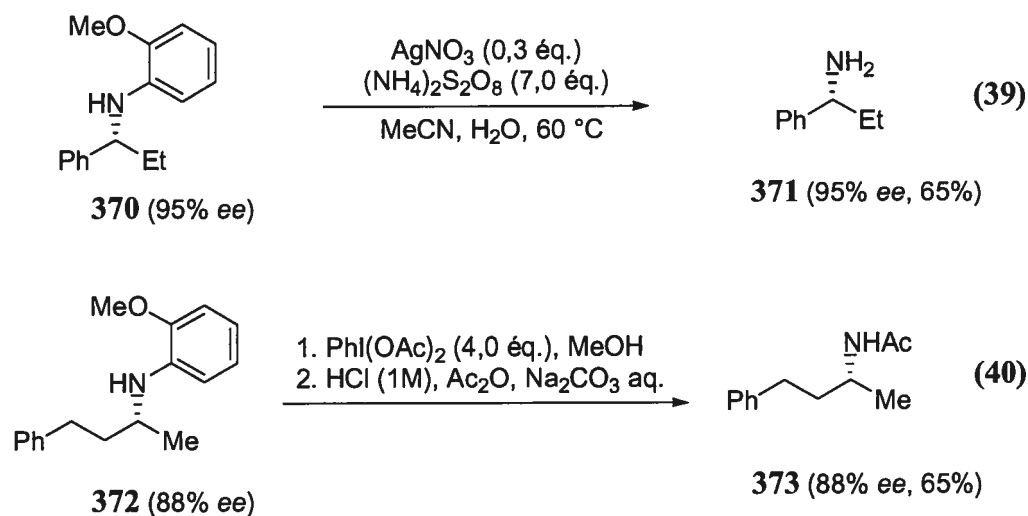
Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Et	1	81	95
2	Ph	Me	2	79	88
3	Ph	<i>n</i> -Oct	3	63	98
4	2-Fu	Me	2	98	84
5	2-Fu	Et	1	87	97
6	2-naphthyle	Et	1	67	92
7	1-naphthyle	Et	1	86	91
8	4-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	2	87	88
9	2-Br-Ph	Et	2	62	90
10	4-MeO-Ph	Et	1	38	82
11	4-MeO-Ph	Et	2	71	91

Au cours de la même année, Snapper et Hoveyda ont développé une méthodologie similaire utilisant, cette fois, des imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques **367** (Schéma 43).<sup>132</sup> Il a toutefois été nécessaire de générer les imines *in situ* par l'action du diéthylzinc (II) (6 éq.). Puis l'addition catalysée par le complexe chiral a donné accès aux amines  $\alpha$ -chirales (**369**) avec d'excellents excès énantiomères. Cette méthodologie a été vérifiée aussi bien lors de l'addition du diéthylzinc (II) que de celle du diméthyl- et diisooamylzinc (II).

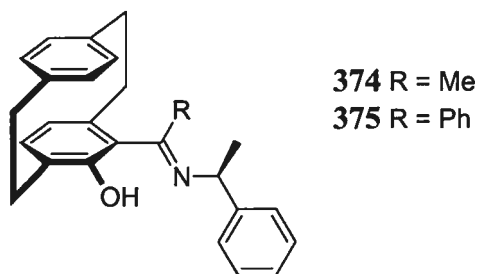


**Schéma 43.** Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les alkyl-*N*-anisidylamines selon la procédure de Snapper et de Hoveyda

Les amines libres **371** et **373** sont obtenues sans racémisation par clivage oxydatif du groupement anisyle, soit par le nitrate d'argent (I) et le persulfate d'ammonium (Équation 39) ou par l'iodobenzène diacétate (Équation 40).



La dernière méthodologie donnant accès aux amines  $\alpha$ -chirales a été développée par Bräse *et al.*<sup>133</sup> Elle repose sur l'utilisation d'imino-phénols chiraux **374** et **375** (Figure 27) et de diéthylzinc (II) comme nucléophile sur les précurseurs **376** des *N*-acylarylimines **377**. Les amines  $\alpha$ -chirales **378** sont isolées avec d'excellents excès énantiomères (75 à 95%).

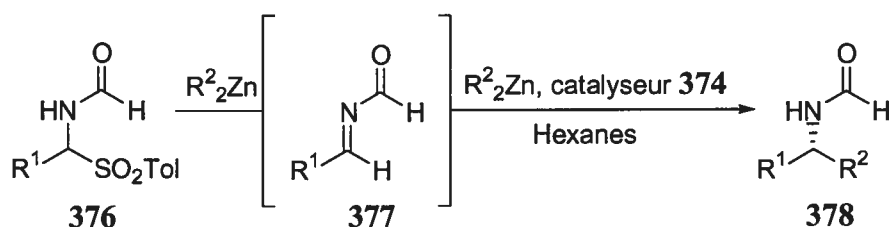


**Figure 27.** Ligands **374** et **375** utilisés pour l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les aryl-*N*-acylimines **377** selon la procédure de Bräse

Le principe de cette catalyse est similaire à celui observé lors de l'addition de diorganozinciques (II) sur les aldéhydes catalysée par les amino-alcools chiraux. Comme nous le décrivons au Tableau 28, un équivalent de diorganozincique (II) est

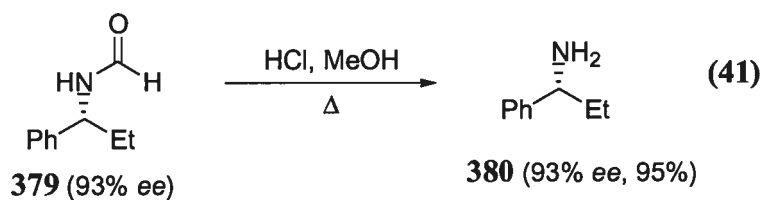
essentiel afin de produire la *N*-acylimine **377** par élimination. Par la suite, le catalyseur (2-5 mol%), non alkylé durant la réaction dû à sa faible électrophilie, permet l'addition du diorganozinc (II) pour obtenir les amines  $\alpha$ -chirales (Tableau 28).

**Tableau 28.** Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les aryl-*N*-acylimines (**377**) selon la procédure de Bräse



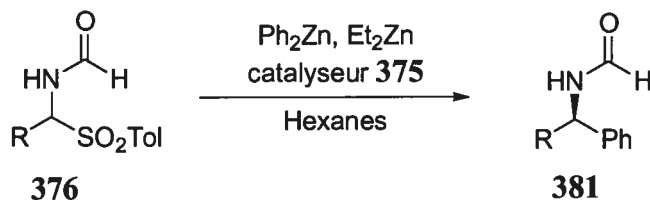
Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Et	>99	95
2	4-Cl-Ph	Et	97	90
3	4-MeO-Ph	Et	97	95
4	4-CO <sub>2</sub> Me-Ph	Et	90	94
5	2,6-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	98	95
6	4- <i>t</i> -Bu-Ph	Et	>99	75
7	4-Me-Ph	Et	>99	95
8	3-Cl-Ph	Et	99	93
9	3-Me-Ph	Et	97	91
10	Ph	Me	57	79

Afin d'obtenir l'amine libre **380**, l'hydrolyse de l'amide **379** est effectuée en chauffant en milieu méthanolique acide (Équation 41).



En 2002, le même groupe de recherche a développé une méthodologie pour l'addition du diphénylzinc (II) sur les *N*-acylimines **377**, générés *in-situ*.<sup>134</sup> D'excellents rendements et excès énantiomères ont été obtenus pour cette transformation, qui permet d'obtenir les diarylamines  $\alpha$ -chirales **381** (Tableau 29). L'utilisation d'un mélange équimolaire de diphénylzinc (II) et de diéthylzinc (II) a permis la formation du diorganozincique (II) mixte, qui devenait alors moins nucléophile que le diphénylzinc (II). Cette diminution de réactivité s'est avérée nécessaire car, la réaction non catalysée d'addition du diphénylzinc (II) sur l'imine était compétitive.<sup>135</sup>

**Tableau 29.** Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur les aryl-*N*-acylimines selon la procédure de Bräse



Entrée	R	Rendement (%)	ee (%)
1	4-Me-Ph	85	97
2	4-Cl-Ph	82	94
3	4-MeO-Ph	75	97
4	3-Me-Ph	85	89
5	2,6-Cl <sub>2</sub> -Ph	89	95
6	4- <i>t</i> -Bu-Ph	81	96
7	4-MeCO <sub>2</sub> -Ph	80	95

### 6.2.2 Utilisation des *N*-diphénylphosphinoylimines en synthèse asymétrique

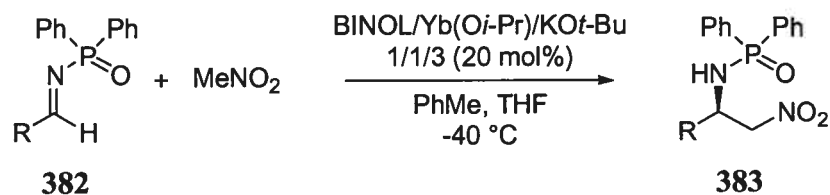
La triple utilisation par Shibasaki des *N*-diphénylphosphinoylimines (réactions de nitro-Mannich, de Mannich ou de Strecker) a fait de cette fonction une voie d'accès



par addition nucléophile, après manipulation de groupements fonctionnels aux diamines, aux amino-alcools ou aux acides aminés.

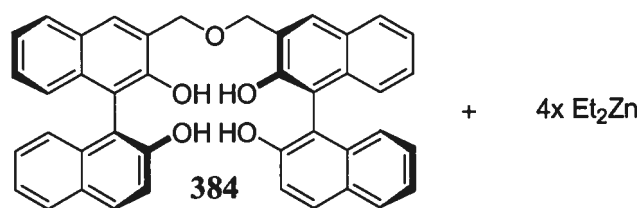
C'est en 1999 que le groupe du Professeur Shibasaki a développé la première réaction de nitro-Mannich catalytique énantiosélective en utilisant les *N*-diphénylphosphinoylimines.<sup>136</sup> L'utilisation d'un catalyseur bimétallique de type BINOL/Yb/K a permis l'addition du nitrométhane sur une multitude d'arylimines **382** avec des excès énantiomères allant jusqu'à 91% (Tableau 30).

**Tableau 30.** Réaction de nitro-Mannich catalytique énantiosélective sur les aryl-*N*-diphénylphosphinoylimines **382** selon la procédure de Shibasaki



Entrée	R	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	79	91
2	4-Cl-Ph	93	87
3	4-Me-Ph	85	89
4	2-Furyle	57	83
5	2-thiophényle	41	69

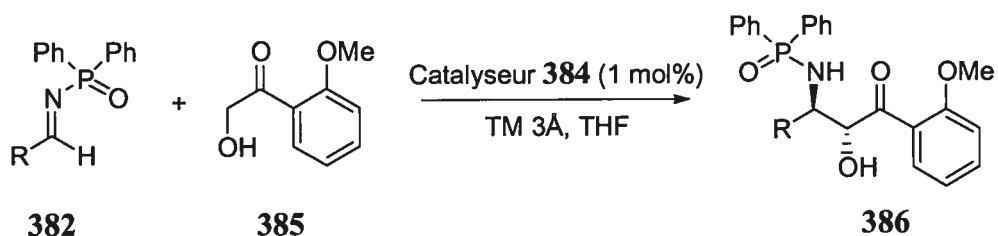
Par la suite, ce même groupe a développé un système catalytique pour la réaction de Mannich.<sup>31</sup> L'utilisation de la 2-hydroxy-2'-méthoxyacetophenone (**385**) a permis l'obtention des dérivés amino-alcools par l'utilisation d'un catalyseur de zinc (II) avec un ligand de type BINOL ponté **384** (Figure 28).



**Figure 28.** Ligand utilisé pour la réaction de Mannich catalytique énantiosélective sur les *N*-diphénylphosphinoylimines **382** selon la procédure de Shibasaki

Les excès énantiomères ainsi que les rapports diastéréoisomériques obtenus pour cette réaction sont excellents. Comme nous le décrivons au Tableau 31, seulement 1% de ligand **384** a été utilisé afin d'obtenir ces dérivés amino-alcools de relation *anti*.

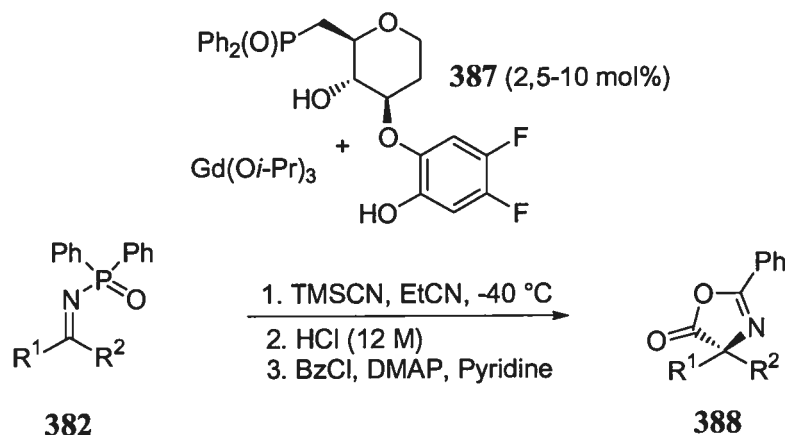
**Tableau 31.** Réaction de Mannich catalytique énantiosélective sur les *N*-diphénylphosphinoylimines **382** selon la procédure de Shibasaki



Entrée	R	Rendement (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> (%)
1	4-Me-Ph	98	96:4	98
2	2-Me-Ph	99	>98:4	99
3	Ph	98	96:4	99
4	4-MeO-Ph	97	95:5	99
5	4-NO <sub>2</sub> -Ph	96	97:3	98
6	4-Cl-Ph	97	97:3	98
7	4-Br-Ph	97	95:5	98
8	1-naphthyle	97	98:2	>99.5
9	2-naphthyle	95	94:6	99
10	2-furyle	98	96:4	>99.5
11	cynnamyle	97	81:19	>99.5
12	cyclopropyle	98	80:20	99

La dernière méthodologie développée par Shibasaki implique la réaction de Strecker pour la formation d'acides aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués.<sup>137</sup> Elle utilise un catalyseur à base de gadolinium (III) complexé par un ligand chiral **387** induisant l'addition nucléophile du cyanure de triméthylsilane sur l'électrophile **382**. Des excès énantiomères allant de 51 à 98% sont obtenues pour une multitude d'oxazolidones chirales (**388**). Celles-ci sont obtenues par l'hydrolyse des adduits initialement produits (groupement nitrile et *N*-diphénylphosphinoyle), suivie d'une cyclisation de l'acide aminé avec le chlorure de benzoyle en milieu basique (Tableau 32).

**Tableau 32.** Réaction de Strecker catalytique énantiosélective sur les *N*-diphénylphosphinoylimines **382** selon la procédure de Shibasaki



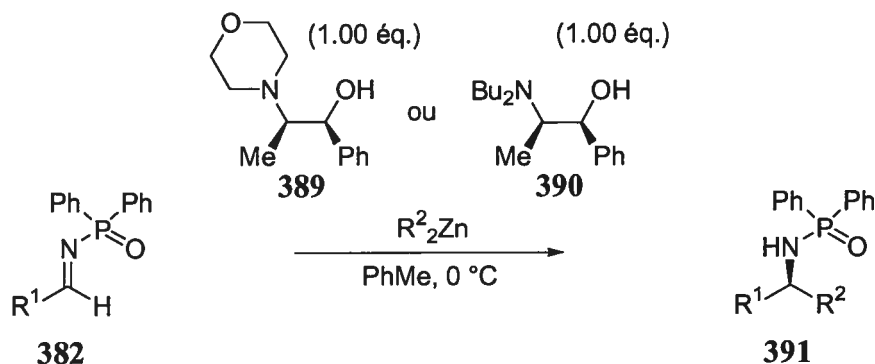
Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	ee (%)
1	Ph	Me	94	95
2	4-Cl-Ph	Me	84	89
3	4-Me-Ph	Me	93	98
4	2-naphthyle	Me	67	94
5	Ph	Et	72	85
6	hydrocinnamyle	Me	87	89
7	penthyle	Me	73	72
8	cinnamyle	Me	79	83
9	hepthényle	Me	99	88
10	cyclohexényle	Me	58	90
11	<i>i</i> -Pr	Me	74	51

À notre connaissance, seul le groupe du professeur Shibasaki a utilisé les *N*-diphénylphosphinoylimines en tant qu'électrophiles pour des réactions asymétriques catalytiques. Cependant, leur utilisation dans des additions nucléophiles énantiosélectives stœchiométriques de diorganozincique (II) a été établie avec succès dans plusieurs groupes de recherche.

Le groupe du professeur Soai a été le premier à observer que l'addition énantiosélective du diéthylzinc (II) sur les *N*-diphénylphosphinoylimines **382** pouvait

être activée par l'utilisation stœchiométrique d'un amino-alcool chiral.<sup>138</sup> Les dérivés de la noréphédrine **389** et **390** ont tous deux permis d'obtenir des amines  $\alpha$ -chirales correspondantes après hydrolyse acide aqueuse (Tableau 33). Des sélectivités de l'ordre de 84 à 91% *ee* ont été obtenues, et la recristallisation pour certains exemples (entrées 1 et 5) a augmenté les excès énantiomères des produits jusqu'à 98%. Par la suite, les auteurs ont tenté d'appliquer cette réaction en diminuant la quantité du ligand chiral **389** et **390**. Malheureusement, les excès énantiomères ont chuté à 75% et les rendements à 12% lorsqu'ils ont utilisé 0.10 mol% du ligand chiral **389**.

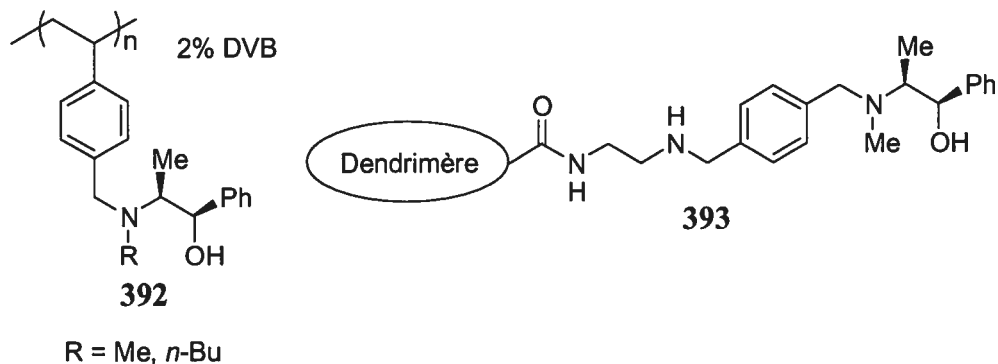
**Tableau 33.** Additions nucléophiles énantiosélectives stœchiométriques sur les *N*-diphénylphosphinoylimines (**382**) selon la procédure de Soai



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ligand	Rendement (%)	<i>ee</i> (%)
1	Ph	Et	<b>390</b>	89	90
2	Ph	Et	<b>391</b>	61	84
3	2-naphthyle	Et	<b>390</b>	84	91
4	4-Me-Ph	Et	<b>390</b>	75	90
5	Ph	Me	<b>390</b>	46	85
6	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>390</b>	56	87

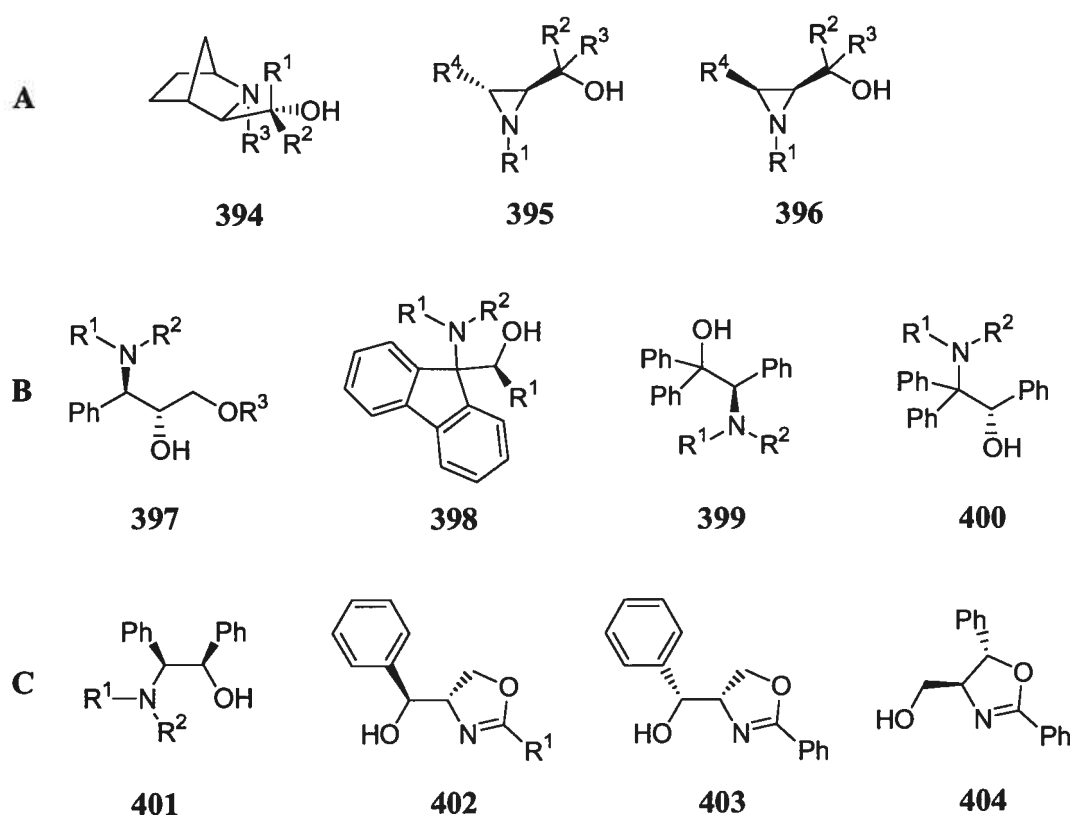
D'autres méthodologies développées par ce groupe ont permis d'obtenir des amines  $\alpha$ -chirales par l'utilisation stœchiométrique d'amino-alcools chiraux. Entre autres, les dérivés noréphédrines supportés par des polymères (**392**)<sup>139</sup> ou des dendrimères

(393)<sup>140</sup> ont aussi permis à cette réaction d'avoir lieu. De plus, ils offrent la possibilité de récupérer le ligand chiral en fin de réaction (Figure 29).



**Figure 29.** Amino-alcools sur polymère 392 et dendrimère 393 impliqués pour l'additions nucléophiles énantiosélectives stœchiométriques sur les *N*-diphénylphosphinoylimines 382 selon la procédure de Soai

Les amino-alcools chiraux 394 à 401, ou autres dérivés 402 à 404, ont été utilisés afin d'obtenir l'addition nucléophile énantiosélective de diorganozinciques (II), menant ainsi aux amines  $\alpha$ -chirales. Que ce soit le groupe du Professeur Andersson (Figure 30A),<sup>141</sup> du Professeur Pericàs (B)<sup>142</sup> ou des Professeurs Gong et Mi (C),<sup>143</sup> tous ont développé des ligands 394 à 404 donnant des excès énantiomères très acceptables.



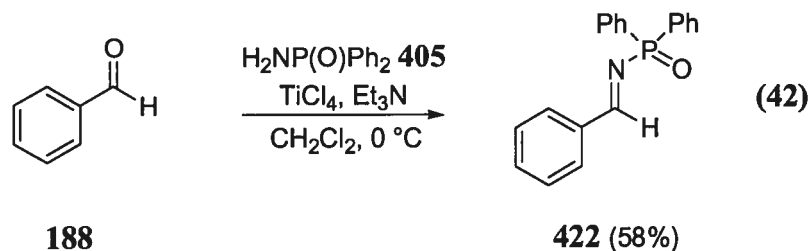
**Figure 30.** Différents ligands (394 à 404) impliqués pour l'addition nucléophile énantiosélective stœchiométrique sur les *N*-diphénylphosphinoylimines (382) selon les procédures d'Andersson (A), de Pericàs (B) et de Gong et Mi (C)

## CHAPITRE 7

### *Formation d'amines $\alpha$ -chirales : alkylation par catalyse asymétrique des *N*-diphénylphosphinoylimines (ligand de première génération)*

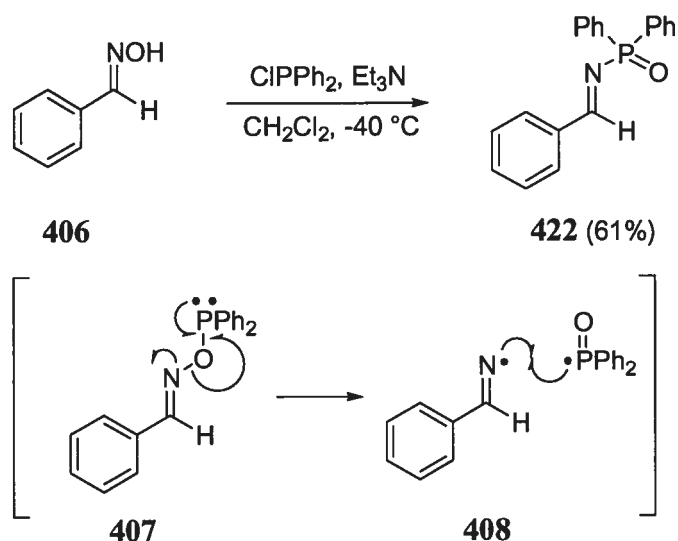
#### 7.1 Nouvelle formation des *N*-diphénylphosphinoylimines

Deux voies générales peuvent être utilisées pour obtenir ces imines. La première voie impliquait la condensation de l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) avec l'aldéhyde **188** en présence du tétrachlorure de titane (IV) et de triéthylamine (Équation 42).<sup>144</sup>



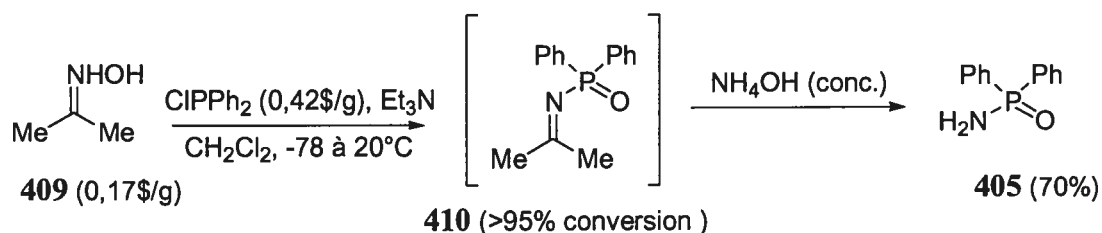
La seconde voie, développée par le groupe du Professeur Stec, a permis l'obtention des *N*-diphénylphosphinoylimines **422** par le traitement des oximes **406** en présence du chlorure de *N*-diphénylphosphinique et de la triéthylamine.<sup>145</sup> Cette réaction a conduit à l'imine voulue **422**, après réarrangement radicalaire de **407** et **408** avec un rendement de 61% (Schéma 44).





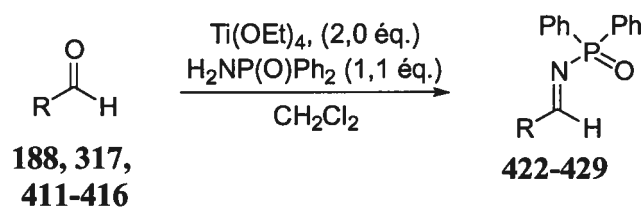
**Schéma 44.** Formation des aryl-*N*-diphénylphosphinoylimines **422** selon la procédure de Stec

Or, les rendements attribués à ces méthodes sont peu satisfaisants. Pour cette raison, nous avons jugé valable d'optimiser la réaction afin d'augmenter les rendements de la condensation des aldéhydes sur l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**). À cause du coût élevé de l'amide,<sup>146</sup> nous avons développé une nouvelle voie de synthèse de ce composé afin que notre méthodologie soit la plus efficace possible. L'utilisation de la réaction développée par Stec a permis la formation de l'amide *N*-diphénylphosphinique obtenue par transimination de la *N*-diphénylphosphinoylimine de l'acétone (**409**) dans un rendement de 70%. Le produit désiré est isolé par une simple filtration du précipité formé et il s'est avéré être analytiquement pure (Schéma 45).



**Schéma 45.** Formation de l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**)

Notre but était ensuite de condenser un aldéhyde directement avec l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) en présence d'un agent déshydratant. L'étude de plusieurs agents déshydratants dont le MgSO<sub>4</sub> (II), le CuSO<sub>4</sub> (II) et le Ti(OEt)<sub>4</sub> (IV) a démontré que le sel de titane (IV), était optimal et qu'il pouvait donner accès aux *N*-diphénylphosphinoylimines avec de bons rendements sous des conditions douces. Comme nous le décrivons au Tableau 34, l'utilisation de 1,1 équivalent de l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) ainsi que 2,0 équivalents du tétraéthylate de titane (IV) en présence des arylaldéhydes aromatiques **188**, **317**, **411** à **416** a conduit aux imines correspondantes **422** à **429** avec des rendements très satisfaisants.

**Tableau 34.** Formation de divers aryl-*N*-diphénylphosphinoylimines **422** à **429**

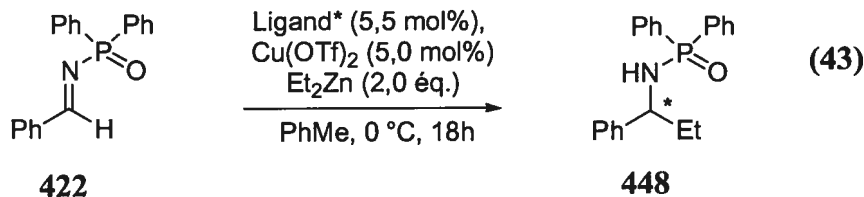
Entrée	R	Produit	Rendement (%)
1	Ph	<b>422</b>	84
2	4-Me-Ph	<b>423</b>	73
3	2-naphthyle	<b>424</b>	81
4	1-naphthyle	<b>425</b>	77
5	4-Br-Ph	<b>426</b>	76
6	4-Cl-Ph	<b>427</b>	77
7	4-MeO-Ph	<b>428</b>	65
8	2-Furyle	<b>429</b>	78

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

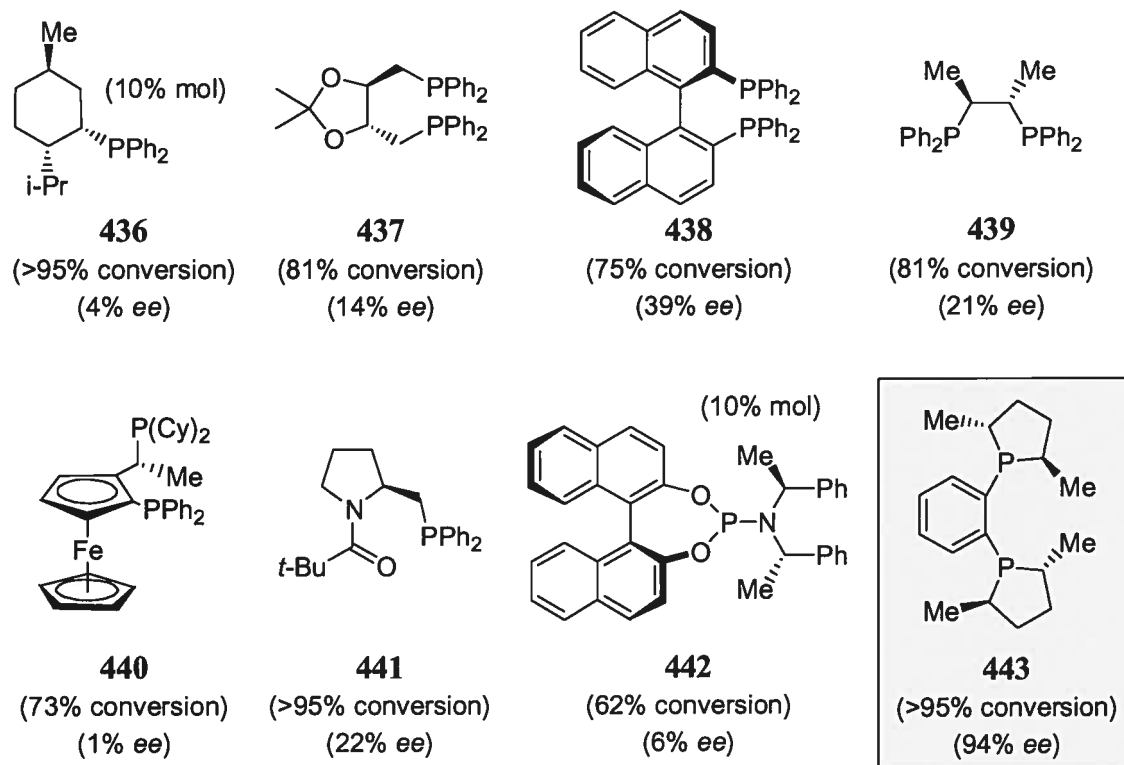
Comme nous l'avons décrit plus haut, des conditions drastiques (oxydante, réductrice ou fortement acide) sont nécessaires pour obtenir des amines  $\alpha$ -chirales libres pour l'ensemble des méthodologies énantiosélectives catalytiques (4.2.1). C'est pourquoi l'utilisation des *N*-diphénylphosphinoylimines comme électrophiles est un choix justifié en raison de la facilité du clivage en milieu faiblement acide des produits d'addition. Ainsi, nous avons élaboré une méthodologie d'addition nucléophile reposant sur l'emploi connu d'un organocuivre (I) catalytique formé à partir de diorganozinciques (II), d'une source de cuivre (I ou II) ainsi que d'un ligand chiral de type phosphine.<sup>147</sup>

Afin de limiter les multiples possibilités pour la sélection des conditions optimales, nous avons utilisé d'abord l'imine dérivée du benzaldéhyde (**422**) comme

électrophile, le diéthylzinc (II) comme nucléophile, et enfin le triflate de cuivre (II) dans le toluène à 0 °C (Équation 43).

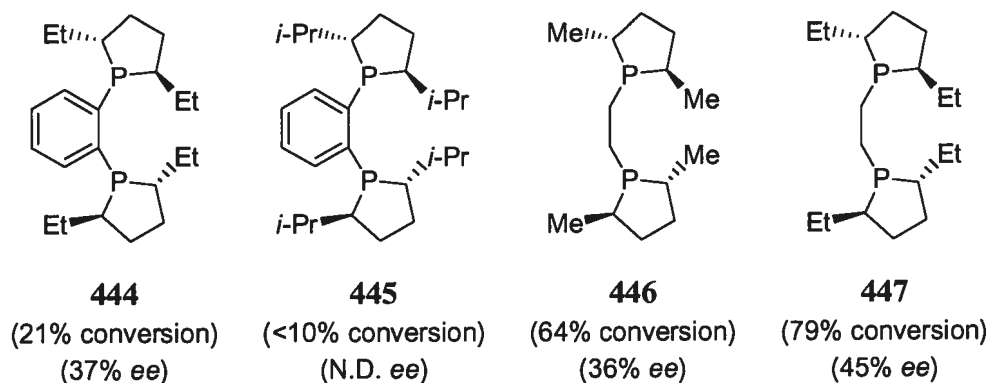


La seule variation consistait à utiliser plusieurs ligands de type phosphine (**436–443**) tels que le (*S*)-NMDPP (**436**), le (*R,R*)-DIOP (**437**), le (*R*)-BINAP (**438**), le (*S,S*)-CHIRAPHOS (**439**), le (*R*)-(*S*)-JOSIPHOS (**440**), le (*S,R,R*)-(**441**),<sup>148</sup> le (*S*)-(**442**)<sup>149</sup> ou le (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**). Avantagusement, l'un d'eux nous a donné des sélectivités allant jusqu'à 94% *ee* et des conversions supérieures à 95% (Schéma 46). Néanmoins, nous devrions prendre avantage des informations relatives que chaque ligand nous a donné. De fait, seul le (*R,R*)-Me-DUPHOS comme ligand bisphosphine a donné une bonne conversion. Les ligands de type alkyle-bisaryle **437**, **439**, **440** et celui de type triaryle phosphine **438** comparativement au ligand de type aryle-bisalkyle phosphine **443** ont donné des conversions moins élevées. Par ailleurs, les ligands de type monophosphine **436**, **442** ont donné d'excellentes conversions. Ce résultat pourrait indiquer qu'une seule des phosphines serait impliquée lors du cycle catalytique. Ceci s'expliquerait soit par, un départ d'un ligand laissant un site vacant autour de l'atome de cuivre, ou soit par la fixation d'un atome de zinc présent dans le milieu et favorisant ainsi la transmétallation. Dans les deux cas, la présence d'un ligand monodentate **436** ou d'un ligand amidophosphine **442** devrait avoir une influence sur la vitesse réactionnelle globale de la réaction.



**Schéma 46.** Divers ligands phosphines (**436-443**) testés pour l'addition nucléophile énantiosélective catalytique de diéthylzinc (II) sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde (**422**)

Étant donné les premiers résultats encourageants obtenus avec le (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**),<sup>150</sup> nous avons essayé le (*R,R*)-Et-DUPHOS (**444**) et le (*R,R*)-*i*-Pr-DUPHOS (**445**) en plus de leurs analogues non aromatiques de type (*R,R*)-Me-BPE (**446**) et (*R,R*)-Et-BPE (**447**). Malheureusement, dans tous les cas, une diminution de la réactivité et de la sélectivité a été observée (Figure 31).



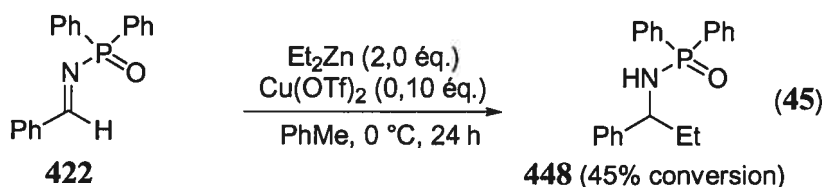
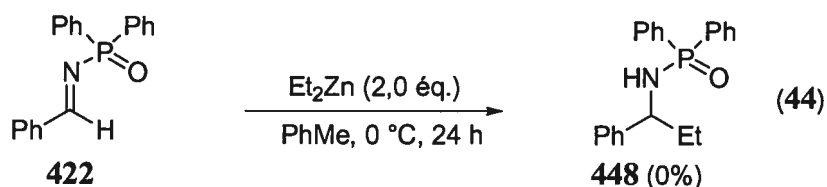
**Figure 31.** Ligands de type phospholane **444-447** utilisés pour l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde (**422**)

### 7.3 Optimisation du système catalytique asymétrique développé

Avec un système efficace en main, nous voulions vérifier s'il était possible d'augmenter les sélectivités en changeant les conditions réactionnelles. Nous avons d'abord fait varier le solvant réactionnel pour nous rendre compte qu'aucune réaction ne se produisait dans le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane. Le THF avait probablement l'effet d'inhiber le catalyseur, étant donné son fort caractère complexant, tandis que les ligands phosphine du (*R,R*)-Me-DuPHOS (**443**) formaient le sel de phosphonium avec le dichlorométhane. Par la suite, l'éther diéthylique et le chlorobenzène ont été utilisés comme solvant, ne donnant qu'une légère baisse de sélectivité de l'ordre de 1 à 5% ee. Donc, le toluène a été le solvant de choix pour poursuivre notre optimisation. Le temps de complexation du Cu(OTf)<sub>2</sub> avec le (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**) et le temps de réaction du diéthylzinc (II) avec le complexe, ainsi que la température à laquelle les deux étapes de cette réaction ont été effectuées, influençaient les excès énantiomères. Ainsi, par souci d'optimiser et de reproduire la réaction, nous avons fixé des temps bien précis et des températures contrôlées. Nous

expliquerons dans le prochain chapitre les différentes variations qui ont eu une incidence sur cette réaction.

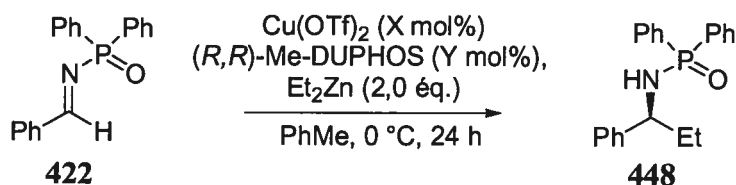
Dans un premier temps, nous avons d'abord prouvé que la réaction d'addition du diéthylzinc (II) sur les *N*-diphénylphosphinoylimines ne se faisait pas en absence de catalyseur à 0 °C sur 24 heures (Équation 44). Nous avons aussi observé que la réaction d'addition de Et<sub>2</sub>Zn en présence du Cu(OTf)<sub>2</sub> se produisait à 0 °C, mais qu'elle est très lente (Équation 45).



Dans un second temps, l'augmentation en catalyseur actif a accru les excès énantiomères (Tableau 35, entrées 1 et 2). Dans un troisième temps, la variation de la quantité du ligand **443** par rapport au cuivre (II) a indiqué qu'il n'y avait aucune réaction lorsque 10 mol% de ligand pour 5 mol% de cuivre (II) étaient utilisés (entrée 3) et que l'utilisation d'un excès de cuivre (II) par rapport au ligand avait un effet bénéfique sur les excès énantiomères (entrées 4-6). Nous avons voulu vérifier si cette augmentation des excès énantiomères en présence d'un excès de Cu(OTf)<sub>2</sub> n'était pas dû à la formation d'un excédent du EtZnOTf qui serait impliqué dans le mécanisme, tel que suggéré par certains précédents de la littérature.<sup>147,148</sup> Ainsi, nous avons ajouté 5 mol% de triflate de zinc (II) aux conditions standards de la réaction et nous avons observé une augmentation similaire des excès énantiomères ce qui tend à confirmer cette hypothèse (entrée 7). Dans un quatrième temps, l'utilisation d'un sel de cuivre

(I) nous a permis d'observer une diminution considérable des excès énantiomères (entrée 8). En fait, l'emploi du complexe  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhMe}$  de manière équimolaire au ligand fournit moins de  $\text{EtZnOTf}$  impliqué dans la catalyse asymétrique et diminue les excès énantiomères. Nous aborderons d'autres raisons expliquant la baisse des sélectivités au prochain chapitre. Finalement, la diminution de la température réactionnelle n'a eu aucun effet sur les excès énantiomères observés. Cependant, une légère diminution des conversions a été obtenue (entrée 9).

**Tableau 35.** Optimisation de l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur la *N*-diphénylphosphinoylimines **422** dérivée du benzaldéhyde



Entrée	X	Y	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	5,0	5,5	96	93,4
2	8,0	8,5	96	95,6
3	5,0	10,0	--	--
4	10,0	5,0	95	96,1
5	10,0	3,0	93	95,3
6	6,0	3,0	95	93,0
7 <sup>c</sup>	5,5	5,0	86	95,6
8 <sup>d</sup>	2,5	5,5	85	85,4
9 <sup>e</sup>	10,0	5,0	88	95,8

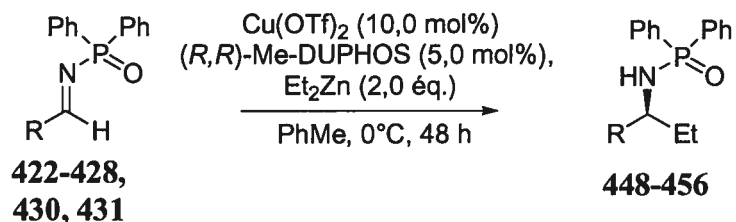
<sup>a</sup>Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup>Excès énantiomères déterminés par HPLC. <sup>c</sup>Zn(OTf)<sub>2</sub> (5 mol%) est utilisé comme additif. <sup>d</sup>(CuOTf)<sub>2</sub>·PhMe est utilisé. <sup>e</sup>Réaction effectuée à -15 °C.



## 7.4 Résultats

Comme nous l'avons décrit à la section précédente, l'utilisation de 5,0 mol% de (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**) ainsi que de 10,0 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub> a donné les meilleurs excès énantiomères pour le produit d'addition de l'unité éthyle sur l'imine **422** dérivée du benzaldéhyde. Cette réaction s'est avérée être générale pour une multitude d'aryl-*N*-diphénylphosphinoylimines (**422-428**, **430**, **431**) (Tableau 36). Les excès énantiomères ainsi que les rendements observés pour les imines portant des groupements électrodonneurs (entrées 2, 3, 6, 7), tout comme celles portant des groupements électroattracteurs (entrées 4, 5), évoluent de manière rationnelle. En effet, plus l'imine est réactive (groupements électroattracteurs), moins bonnes sont les sélectivités et meilleurs sont les rendements isolés. L'inverse est observé pour les groupements électrodonneurs. Par ailleurs, la substitution en *ortho*-, *méta*- ou *para*- n'a aucune influence significative sur les excès énantiomères et les rendements observés (entrées 2, 3, 8, 9).

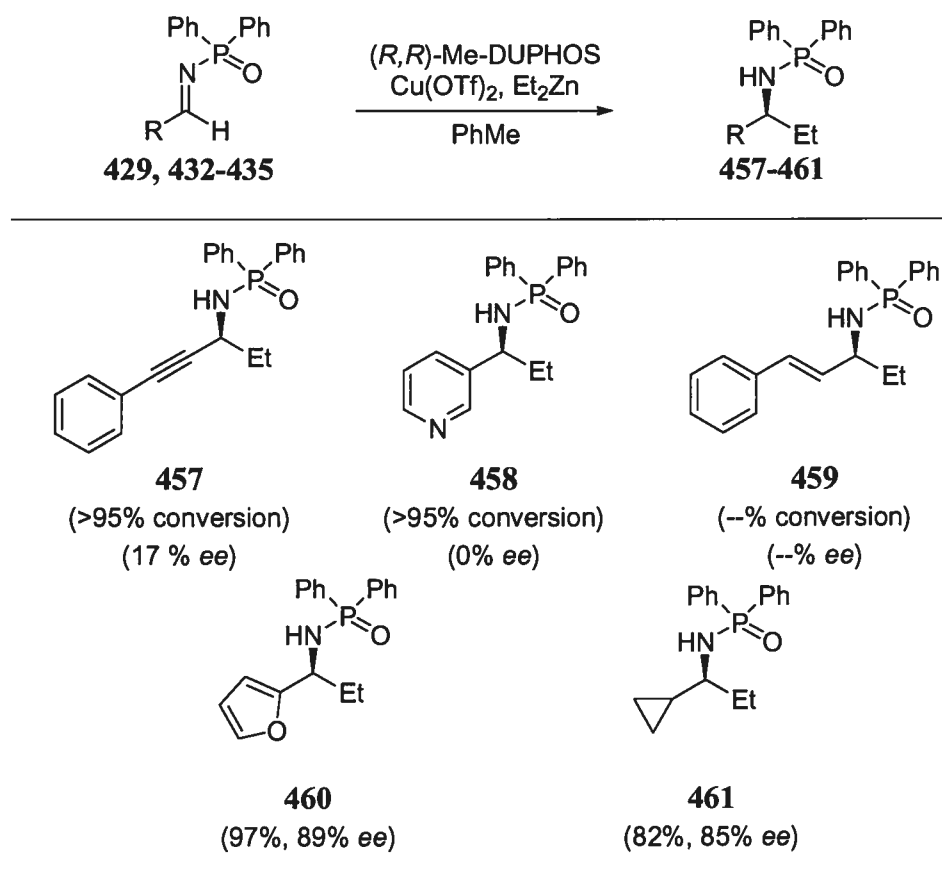
**Tableau 36.** Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur divers aryl-*N*-diphénylphosphinoylimines (**422-428**, **430**, **431**)



Entrée	R	Produit	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	Ph	<b>448</b>	94	96
2	4-Me-Ph	<b>449</b>	91	95
3	3-Me-Ph	<b>450</b>	98	94
4	4-Cl-Ph	<b>451</b>	95	90
5	4-Br-Ph	<b>452</b>	96	92
6	4-MeO-Ph	<b>453</b>	74	95
7	pipéronyle	<b>454</b>	81	95
8	1-naphthyle	<b>455</b>	93	92
9	2-naphthyle	<b>456</b>	94	93

<sup>a</sup>Excès énantiomères déterminés par HPLC.

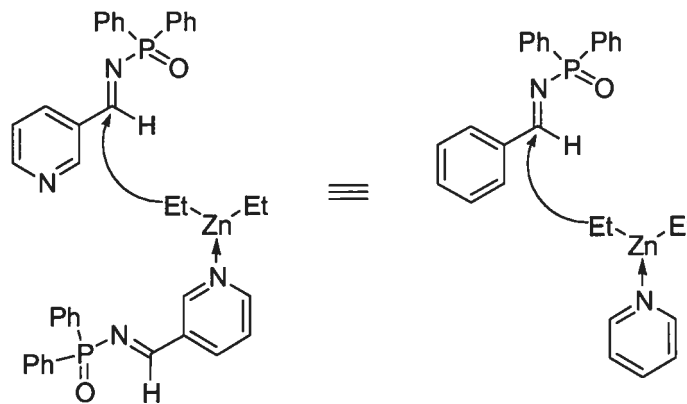
En fonction de ces excellents résultats, nous avons voulu augmenter la diversité de cette nouvelle méthodologie en utilisant des électrophiles qui n'étaient pas dérivés d'arylaldehydes et faire l'usage de nouveau diorganozinciques (II). Les imines dérivées du phénylpropargyle aldéhyde (**432**), du 3-pyridinecarboxaldéhyde (**433**), du cinnamaldéhyde (**434**) et du 2-furaldéhyde (**429**) ont été utilisées afin de diversifier cette méthodologie. Par ailleurs, l'utilisation de la seule alkylimine que nous ayons réussi à synthétiser est celle dérivée du cyclopropanecarboxaldéhyde (**435**) et qui n'est pas facilement énolesable (Schéma 47).



**Schéma 47.** Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques sur divers types de *N*-diphénylphosphinoylimines (**457-461**)

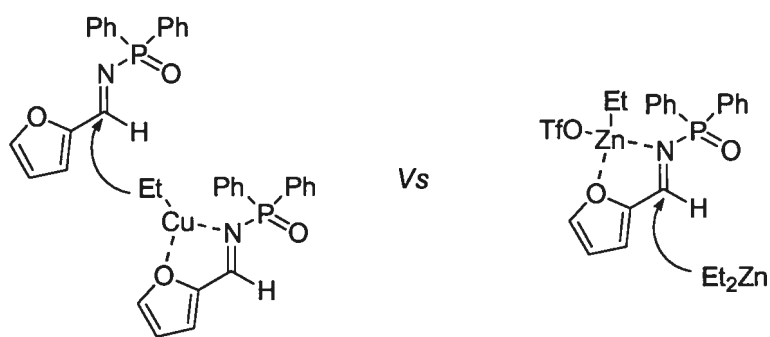
Parmi ces cinq nouvelles imines, seules celles qui sont dérivées du 2-furaldéhyde (**460**) et du cyclopropanecarboxaldéhyde (**461**) ont donné d'excellents excès énantiomères. Pour les autres, nous avons obtenu soit une addition de type conjugué (**459**),<sup>151</sup> soit une addition complète mais conduisant au produit racémique **457** et **458**. L'explication pour l'addition non-sélective effectuée sur le dérivé 3-pyridyle provient probablement du motif pyridine, qui active l'addition du diéthylzinc (II) sur l'imine en plus de venir inhiber le catalyseur actif (Figure 32). Deux expériences contrôles plaçant l'imine dérivée du benzaldéhyde (**422**) avec soit un équivalent de pyridine ou sans pyridine indiquent que seule la réaction effectuée avec la pyridine mène au

produit d'addition avec une conversion complète. L'unité pyridine peut donc activer le diéthylzinc (II) pour effectuer la réaction d'addition (Figure 32).



**Figure 32.** Explication sur l'addition obtenue sur la *N*-diphénylphosphinoylimines dérivé de la 3-pyridinecarboxaldéhyde (**458**) activée par la pyridine

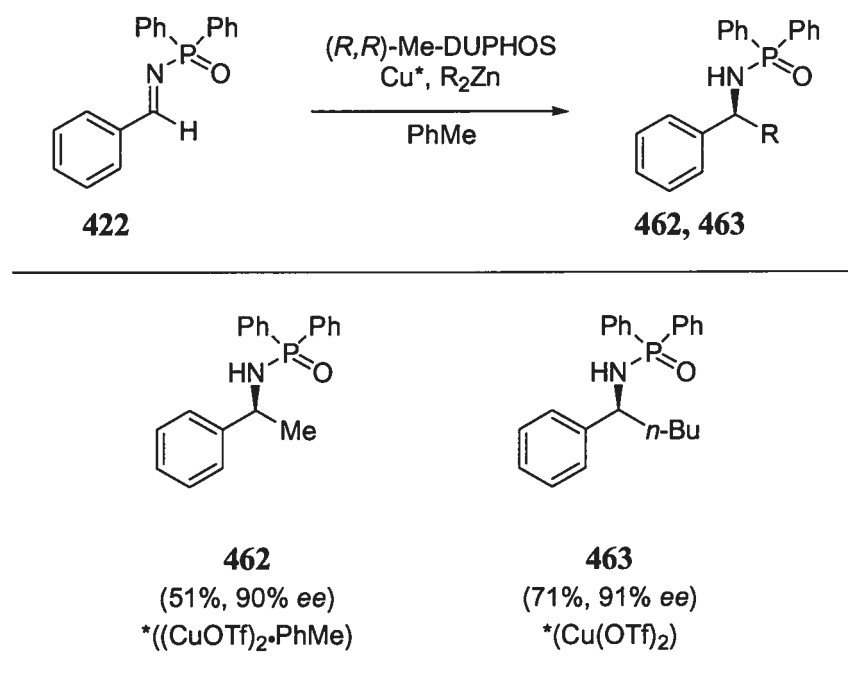
Pour le cas de l'imine **460** dérivée du 2-furaldéhyde, l'utilisation d'un rapport 2:1 *versus* 1:1 du  $\text{Cu}(\text{OTf})_2:(R,R)\text{-Me-DUPHOS}$  fournit des excès énantiomères totalement différents. En fait, les conditions optimisées décrites plus haut fournissent, pour le produit d'addition du diéthylzinc (II) sur cette imine, des excès énantiomères de 64%, tandis que l'utilisation d'un léger excès du ligand **443** (5,5 mol%) par rapport au triflate de cuivre (II) (5,0 mol%) à  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  donne des excès énantiomères de 89%. Deux hypothèses permettent d'expliquer ce phénomène : soit le  $\text{EtZnOTf}$  généré par l'excès du triflate de cuivre (II) catalyse l'activation de l'imine pour l'addition du diéthylzinc (II) sur l'imine; soit l'excès du triflate de cuivre (II) devient une source d'éthylcuivre (I) non chirale complexée à l'imine qui est un ligand bidentate en compétition avec notre ligand chiral (Figure 33). La première hypothèse est écartée puisque le  $\text{EtZnOTf}$  est présent dans les deux cas réactionnels. L'utilisation du triflate de cuivre (I), diminuant la quantité de  $\text{EtZnOTf}$ , serait un autre contrôle à faire pour cet électrophile.<sup>152</sup>



**Figure 33.** Explication sur la diminution des excès énantiomères obtenus sur la *N*-diphénylphosphinoylimine **460** dérivée du 2-furaldéhyde

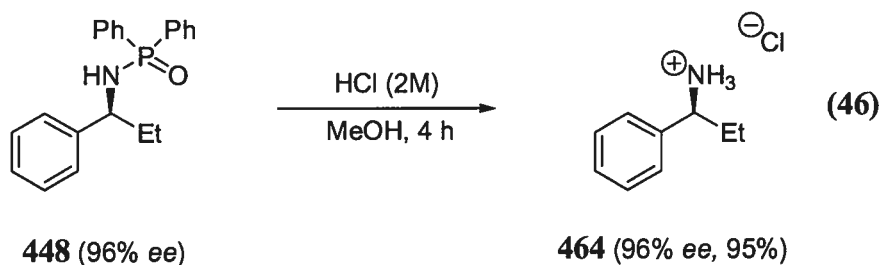
Nous avons opté pour la même hypothèse expliquant l'addition non-énantiosélective du diéthylzinc (II) sur le dérivé phénylpropargyle aldéhyde **457**. Par ailleurs, les faibles excès énantiomères s'expliquent par une affinité plus grande pour le cuivre vis-à-vis de l'alcyne que vis-à-vis du groupement furyle et d'une meilleure nucléophilie de ce réactif (analogie avec le dérivé du 2-furaldéhyde (**460**) (Figure 33)). Aucun contrôle n'a été porté sur ce substrat pour expliquer cette addition conduisant au produit racémique, et ce phénomène demeure encore flou.

D'autres nucléophiles ont été utilisés pour l'addition asymétrique catalytique. Le diméthylzinc (II) ainsi que le di-*n*-butylzinc (II) ont donné d'excellents excès énantiomères (Schéma 48). Néanmoins, pour le cas de l'utilisation du diméthylzinc (II), une légère optimisation a dû être réalisée. Premièrement, le triflate de cuivre (I) a donné de meilleurs résultats que le triflate de cuivre (II) pour des raisons qui seront invoquées plus tard (pp 144-146). Deuxièmement, l'utilisation de 0,10 équivalents de ligand **443**, de 0,095 équivalents de  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhMe}$  et de 10 équivalents de diméthylzinc (II) ont permis l'obtention du produit **462** avec 51% de rendement et des excès énantiomères de 90% lorsque la réaction est portée dans l'éther diéthylique pendant 24 heures.



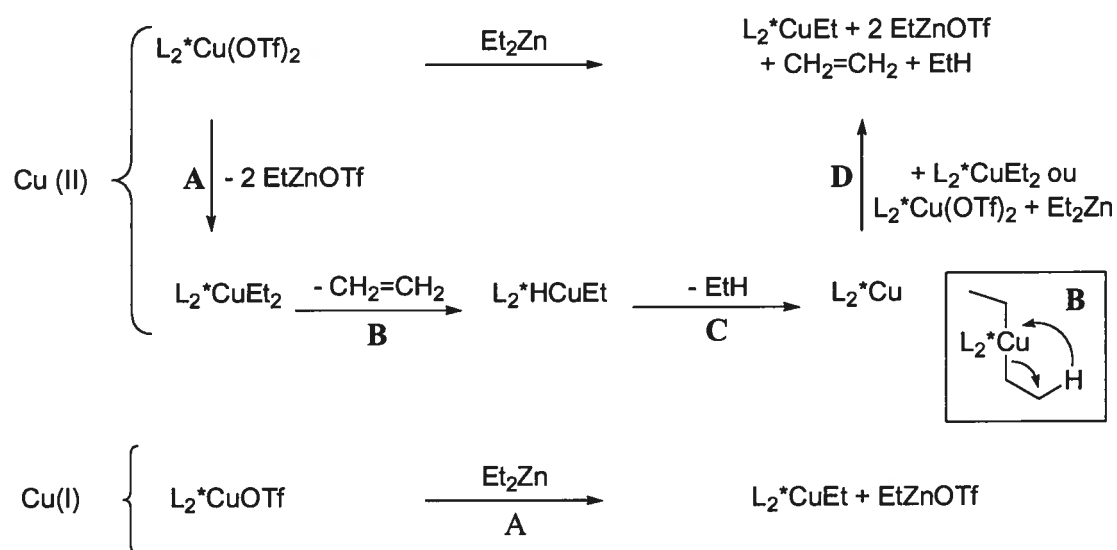
**Schéma 48.** Additions nucléophiles énantiosélectives catalytiques de divers diorganozinciques sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde (**422**)

Maintenant que nous avons obtenu une multitude de *N*-diphénylphosphinoylamides chiraux issus d'aldéhydes aromatiques (**448-456**), hétéroaromatiques (**458, 460**), aliphatique (**461**) et alcynique (**457**), il semble important de démontrer l'efficacité d'un clivage en milieu légèrement acide du groupement *N*-diphénylphosphinoyle. Comme l'indique l'équation 46, aucune racémisation n'a été observée pour l'hydrolyse à température de la pièce et l'amine a été obtenue avec un rendement de 95%.



Maintenant que nous avons développé une nouvelle méthodologie de formation d'amines  $\alpha$ -chirales, il semble primordial d'expliquer les bases de ce système de catalyse au cuivre. En nous basant sur la littérature scientifique<sup>153</sup> et nos résultats, nous pouvons, par la description de génération de l'organocuire (I) et l'interprétation du cycle catalytique de cette transformation, faire le point sur ce procédé catalytique. La première étape générant l'organocuire (I) complexé au ligand chiral ( $L_2^*CuEt$ ) peut être obtenue par l'utilisation du triflate de cuivre (I) ou (II) (Schéma 49). La différence majeure entre ces deux sources de cuivre est la génération d'un équivalent supplémentaire de  $EtZnOTf$ . Deux cycles mécanistiques complémentaires peuvent être élaborés selon de la source de cuivre initialement utilisée. Il est important de mentionner qu'il est souhaitable d'utiliser le triflate de cuivre (II) par rapport au cuivre (I) à cause de sa plus grande stabilité à l'oxygène et de sa moins grande hygroscopicité. Par ailleurs, lorsque le triflate de cuivre (II) est utilisé comme réactif de départ, une étape initiale de réduction par le diéthylzinc (II) est postulée. En effet, la transmétallation (A) initiale conduit au diéthylcuivre (II) ( $L_2^*CuEt_2$ ) et à 2.0 équivalents de triflate d'éthylzinc (II). L'organocuire (II) peut ensuite effectuer une élimination de  $\beta$ -hydrure (B) pour conduire à de l'éthylène ( $CH_2=CH_2$ ) et à l'hydrure d'éthylcuivre (II) ( $L_2^*HCuEt$ ). Une élimination réductrice (C) générant de l'éthane ( $EtH$ ) et du cuivre (0) conduit au complexe ( $L_2^*Cu$ ). Ce dernier peut ensuite se disproportionner (D) avec une source de cuivre (II) ( $L_2^*CuEt_2$  ou  $L_2^*Cu(OTf)_2$ ) pour conduire à l'espèce réactive de cuivre (I) ( $L_2^*CuEt$ ).

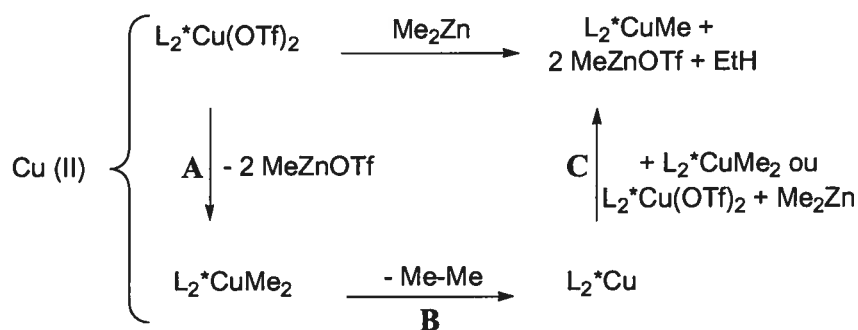
Par ailleurs, le traitement du triflate de cuivre (I) par le diéthylzinc (II) conduit directement par transmétallation (A) à l'organocuire (I) désiré ( $L_2^*CuEt$ ) en libérant un équivalent de triflate d'éthylzinc (II).



**Schéma 49.** Accès à l'éthylcuivre (I) à partir du  $\text{Cu(OTf)}_2$  ou du  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhMe}$  et du  $\text{Et}_2\text{Zn}$

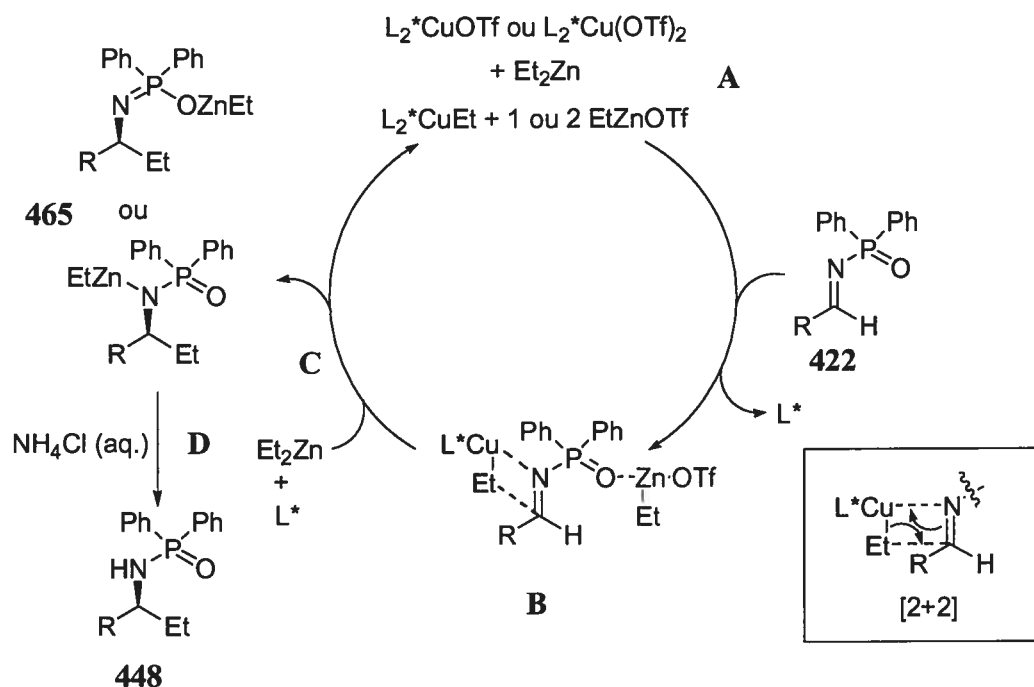
Le cycle mécanistique postulé pour générer l'espèce réactive de cuivre (I) à partir d'une source de cuivre (II) et d'un dialkylzincique (II) n'est valable que si l'organozincique contient des atomes d'hydrogène en  $\beta$  du lien C-Zn (Schéma 50). Lorsque le diméthylzinc (II) est utilisé, la réaction de réduction de l'espèce diméthylcuivre (II)  $\text{L}_2^*\text{CuMe}_2$  ne peut se faire que par l'élimination réductrice alkyle-alkyle (B) qui est beaucoup plus difficile à réaliser que celle alkyle-hydrure. Par conséquent, il est souhaitable d'utiliser le triflate de cuivre (I) dans les cas où le diorganozincique ne contient pas d'hydrure en  $\beta$  ou si nous avons des raisons de penser que la réduction de type  $\beta$ -hydrure sera défavorisée.





**Schéma 50.** Accès au méthylcuivre (I) : voie mécanistique

Le mécanisme proposé d'addition nucléophile avec ce système est illustré au Schéma 51. Tout d'abord, le nucléophile chiral est généré (A), suivi de l'électrophile activé par le EtZnOTf généré lors de la formation de l'organocuire (I). Puis, il y a substitution d'un ligand avec l'imine suivi de l'addition nucléophile énantiosélective sur *N*-diphénylphosphinoylimine. Le EtZnOTf vient probablement activer la position la plus dure de l'imine **422**, laissant le nucléophile additionner de manière concertée via une cycloaddition [2+2] (B). Par la suite, le diéthylzinc (II) présent stœchiométriquement effectue une transmétallation (C) avec la *N*-diphénylphosphinoylamidate de cuivre (I) pour régénérer le catalyseur actif ainsi que la *N*-diphénylphosphinoylamidate d'éthylzinc (II) (**465**). Finalement, après parachèvement aqueux (D), le produit d'addition menant aux *N*-diphénylphosphinoylamides  $\alpha$ -chirales **448** est obtenu.



**Schéma 51.** Cycle catalytique de formation d'amines  $\alpha$ -chirales **448** via l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur les *N*-diphénylphosphinoylimines (**422**)

## 7.5 Conclusion

En somme, nous avons développé une nouvelle méthodologie de formation d'amines  $\alpha$ -chirales en chimie organique. Celle-ci implique l'addition nucléophile de diorganozinciques (II) sur les *N*-diphénylphosphinoylimines et utilise un catalyseur à base de triflate de cuivre (II) et de (*R,R*)-Me-DUPHOS, dont les deux énantiomères sont disponibles commercialement. Par ailleurs, nous avons amélioré la voie de synthèse de ces électrophiles à deux niveaux : nous avons obtenu l'amide *N*-diphénylphosphinique de façon peu coûteuse et nous avons développé une nouvelle voie de condensation de cet amide avec des aldéhydes. Les résultats des additions nucléophiles sur ces *N*-diphénylphosphinoylimines nous ont permis d'observer d'excellent excès énantiomères dans plusieurs cas, donnant ainsi accès aux amines  $\alpha$ -

chirales libres après hydrolyse acide. Pour conclure sur ce nouveau système asymétrique, il faudrait à présent viser à améliorer l'efficacité de notre catalyseur, que ce soit pour les excès énantiomères ou pour la diminution de la quantité de catalyseur pour un temps de réaction fixe.

## CHAPITRE 8

### *Formation d'amines $\alpha$ -chirales : alkylation par catalyse asymétrique des *N*-diphénylphosphinoylimines (ligand de seconde génération)*

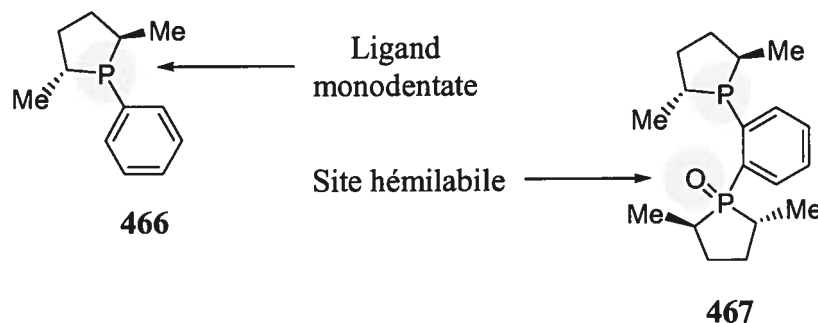
#### 8.1 Introduction et objectifs de recherche

Au cours du développement de notre système catalytique d'addition nucléophile asymétrique pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales, décrit au chapitre 7, nous avons rencontré une seule véritable difficulté : l'addition du diméthylzinc (II) sur les *N*-diphénylphosphinoylimines ne s'effectue pas de façon efficace. Nous pouvons expliquer ce fait de deux façons : soit le diorganozincique (II) transmétait difficilement, soit l'organocuivre (I) formé avait une réactivité amoindrie. Nous avons alors tenté de modifier notre système de départ afin d'en augmenter l'activité catalytique, de façon à obtenir un ligand plus efficace en terme d'excès énantiomères pour l'addition nucléophile. Dans un second temps, nous avons cherché à identifier les espèces présentes par RMN pour nous permettre de mieux comprendre le processus de transfert de chiralité. Enfin, nous avons effectué un survol des multiples possibilités synthétiques que cette nouvelle méthodologie a engendrées.

#### 8.2 Design d'un ligand de seconde génération

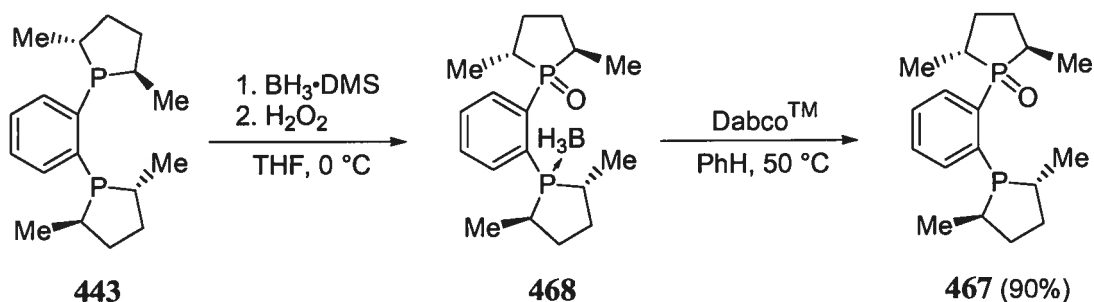
Comme nous l'avons mentionné au chapitre précédent, l'addition de 10 équivalents de diméthylzinc (II) en présence de 10,0 mol% de (*R,R*)-Me-DUPHOS et de 10,0 mol% de (CuOTf)<sub>2</sub>•PhMe sur l'imine dérivée du benzaldéhyde pendant 48 heures a donné le produit d'addition dans un rendement de 51% et des excès énantiomères de 90%. De plus, selon la participation active de l'un des ligands, soit

par son ambivalence<sup>154</sup> ou par son départ, nous avons effectué les réactions catalytiques asymétriques d'addition du diméthylzinc (II) avec les ligands monodentates **436** et bidentate **441** ayant un site hémilabile (Schéma 46). Selon nos attentes, ces ligands ont conduit à des conversions supérieures à celles obtenues avec le (*R,R*)-Me-DUPHOS en 24 heures.



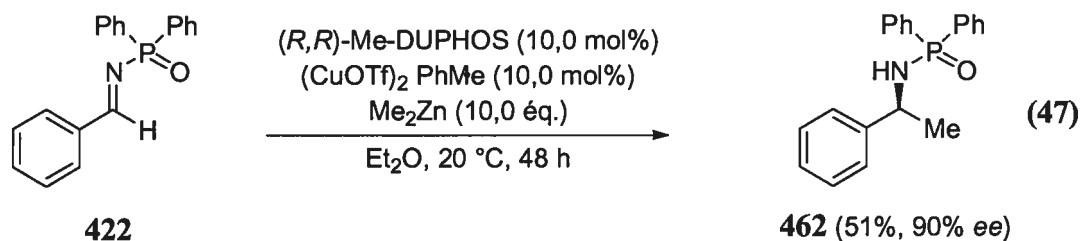
**Figure 34.** Ligands monodentate (**466**) et hémilabile (**467**)

Nous avons modifié le (*R,R*)-Me-DUPHOS afin de changer l'un des deux sites donneurs pour le rendre soit absent (**466**) soit hémilabile (**467**). La première modification a été écartée étant donné que l'utilisation de deux équivalents de ligand **443** par rapport au cuivre inhibait la réaction (Tableau 35, entrée 3). On peut alors supposer que l'utilisation du ligand monodentate **466** donne des résultats néfastes dû à sa trop forte coordination et ainsi nuit aux substitutions de ligands potentielles (Figure 34). Nous avons alors misé sur le nouveau ligand monoxyde dérivé du (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**), que nous appellerons (*R,R*)-BOZPHOS (**467**), qui peut être facilement obtenu en trois étapes par une séquence de monoprotection, de monoxydation et de déprotection des phosphines avec un rendement global de 90% (Schéma 52).

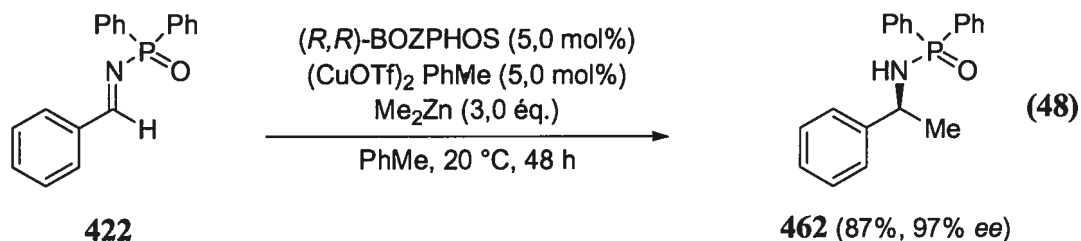


**Schéma 52.** Synthèse du (*R,R*)-BOZPHOS (467)

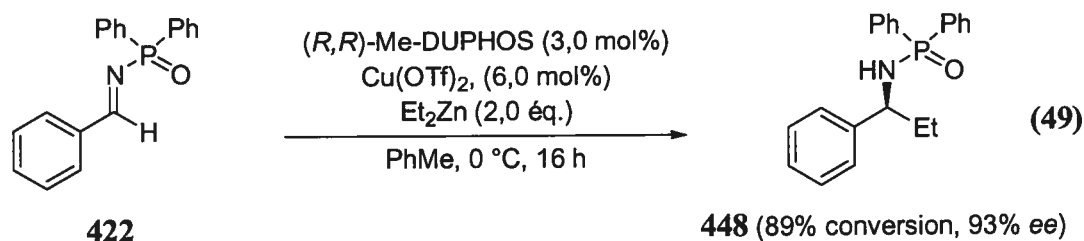
Pour comparer la réactivité de ce nouveau ligand avec celle que nous avons obtenue en présence du (*R,R*)-Me-DUPHOS, nous l'avons testée dans le cas de l'addition du diméthylzinc (II). Le résultat obtenu pour l'addition de ce diorganozincique a été particulièrement glorifiant. En effet, l'utilisation de seulement 3 équivalents de diméthylzinc (II) et de 5,0 mol% de (*R,R*)-BOZPHOS ainsi que de 5,0 mol% de (CuOTf)<sub>2</sub>·PhMe sur l'imine dérivée du benzaldéhyde (422) a donné un rendement de 87% en produit d'addition 462 avec des excès énantiomères de 97% (Équations 47 et 48). En somme, nous avons conclu que ce nouveau ligand de type oxyde de phosphine-phosphine 467 peut accroître la réactivité de notre système catalytique, ce qui se traduit également par des meilleurs excès énantiomères.



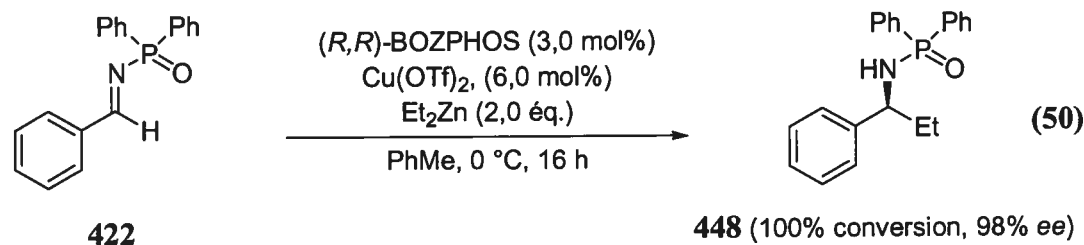
Vs



Ce résultat nous a incité à mener une étude comparative des conversions en fonction du temps des réactions utilisant ces deux ligands (443, 467). Les courbes de la Figure 35 ont été obtenues en utilisant 2 équivalents de diéthylzinc (II) sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde (422) avec, pour les deux séries, 3,0 mol% de ligand ainsi que 6,0 mol% de triflate de cuivre (II) (Équations 49, 50). Nous avons ainsi remarqué que les sélectivités et les rendements obtenus pour cette transformation sont supérieurs lorsque nous utilisons le (*R,R*)-BOZPHOS.

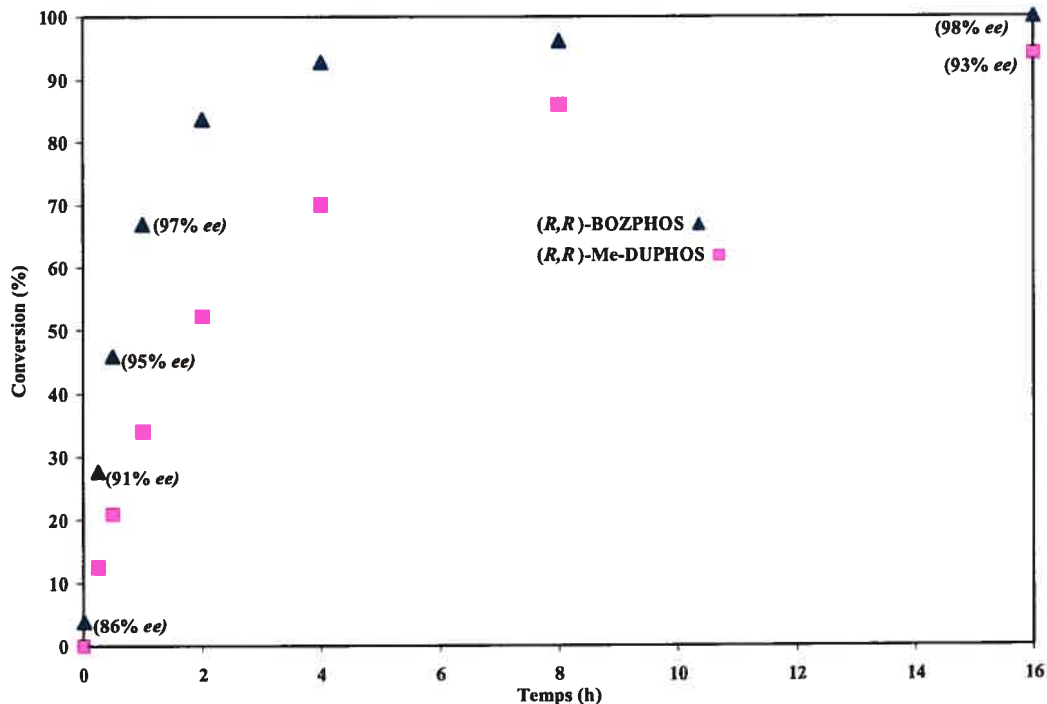


Vs



Par ailleurs, en traçant les conversions des réactions en fonction du temps, nous avons remarqué que l'allure des courbes semblent similaires. Lorsque nous avons effectué la réaction avec le  $(R,R)$ -BOZPHOS (**467**), nous avons vérifié les excès énantiomères en fonction du temps afin d'observer si une autre réaction compétitrice non énantiosélective ne survenait au début ou en fin de réaction. À notre grande surprise, nous n'avons pas observé une diminution, mais une augmentation des excès énantiomères en fonction de la conversion (Figure 35). Ainsi, l'excès énantiomère obtenu dans les premières minutes augmente graduellement pour atteindre 98% en fin de réaction.



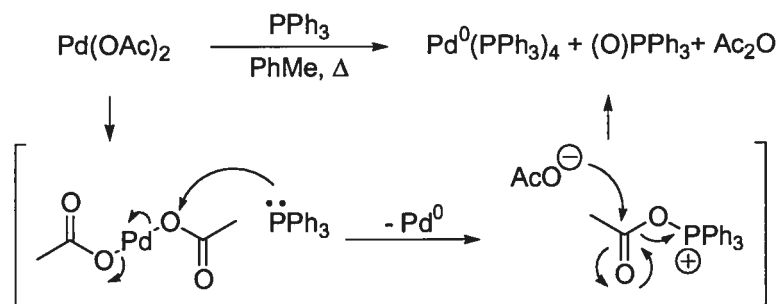


**Figure 35.** Comparaison des conversions en fonction du temps pour les réactions catalytiques asymétriques d'alkylation sur la *N*-diphénylphosphinoylimines dérivé du benzaldéhyde (**422**) utilisant le (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**) et le (*R,R*)-BOZPHOS (**467**)

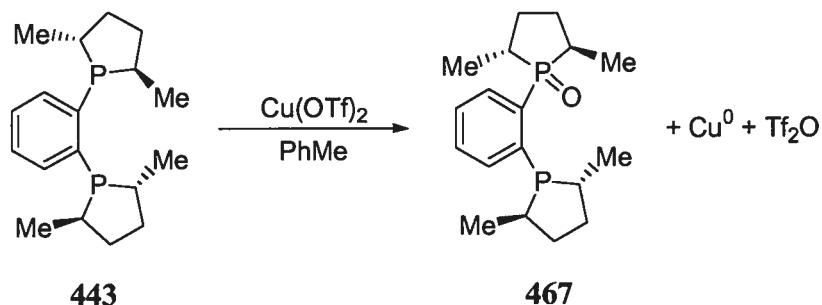
Ce phénomène peut s'expliquer par une évolution de la nature de l'espèce catalytique en fonction du temps de la réaction. En effet, différentes espèces, comme les produits de départ et finaux, peuvent jouer le rôle de nouveaux ligands en se combinant au système déjà présent et modifié l'environnement chiral du catalyseur. Ainsi, le catalyseur actif devient plus sélectif lors des cycles suivants et les excès énantiomères de la réaction globale augmentent.

### 8.3 Est-il possible que le (*R,R*)-BOZPHOS soit le ligand actif pour la réaction effectué avec le (*R,R*)-Me-DUPHOS?

Après ces résultats prometteurs et la ressemblance des cinétiques des réactions portées avec ces deux ligands, nous avons postulé que le ligand (*R,R*)-BOZPHOS (467) pourrait être le ligand actif dans la version catalytique utilisant le (*R,R*)-Me-DUPHOS (443). Ainsi, la monooxydation du ligand phosphine pouvait survenir lors de la complexation de celui-ci avec le triflate de cuivre (II), tout comme la formation du  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0) est obtenue par réaction du  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (II) avec la triphénylphosphine, générant comme sous-produit l'oxyde de triphénylphosphine (Schéma 53).<sup>155</sup> Par ailleurs, notre hypothèse permet d'expliquer les moins bonnes sélectivités que nous avons obtenues au chapitre précédent, lors de l'utilisation du triflate de cuivre (I). En fait, le cuivre (I) aurait une tendance moins forte à oxyder la phosphine que celui d'état d'oxydation supérieur. Une concentration moindre en ligand monooxydé serait donc obtenue et réduirait les excès énantiomères de la réaction catalytique d'addition nucléophile.



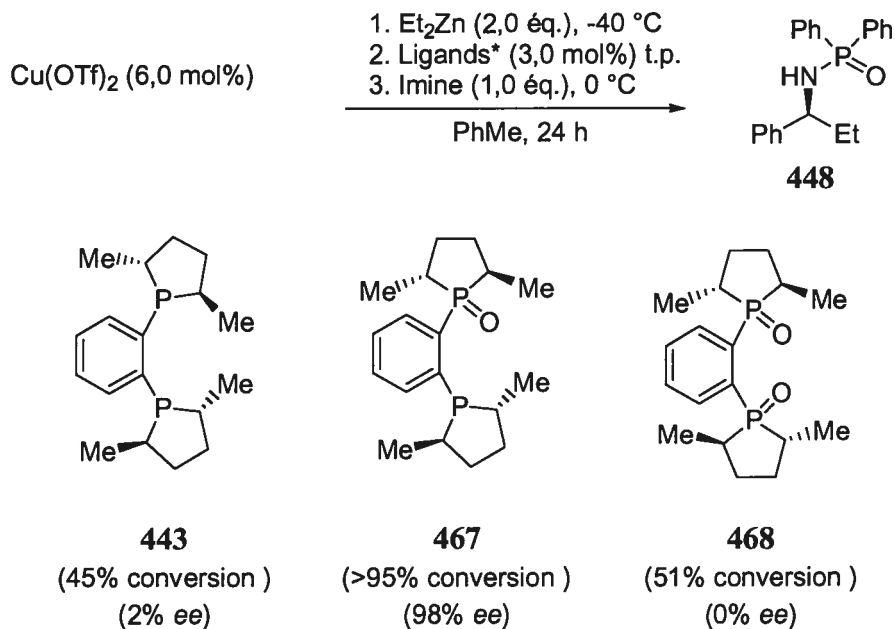
Vs



**Schéma 53.** Exemple comparatif sur l'oxydation postulée *in situ* du (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**)

Afin de valider cette spéculation, nous devons prouver que cette oxydation pouvait se faire sous les conditions réactionnelles. Nous avons opté pour deux types d'expériences. Pour commencer, nous avons voulu effectuer la réaction de catalyse asymétrique avec les trois états d'oxydation possibles du ligand ((*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**), le (*R,R*)-BOZPHOS (**467**) et le (*R,R*)-Me-DUPHOS bisoxydé (**468**)).<sup>156</sup> Nous avons ensuite procédé à la formation initiale de l'organocuire (I) à basse température en ajoutant le diéthylzinc (II) avant d'ajouter les ligands de sorte que le sel de cuivre (II) n'a aucune possibilité d'oxyder le ligand. *Ainsi, nous avons pu observer que, lorsque le (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**) était utilisé comme ligand selon notre nouveau protocole qui minimisait la quantité de triflate de cuivre (II), l'amine  $\alpha$ -chirale fut formée, mais sous forme de racémate! De plus, la conversion a chuté à 45% (Schéma 54). L'utilisation du (*R,R*)-BOZPHOS (**467**) a fourni une réaction très propre et les*

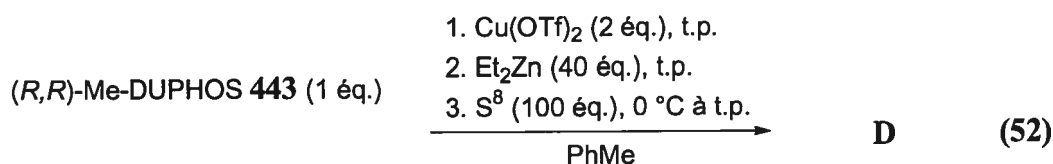
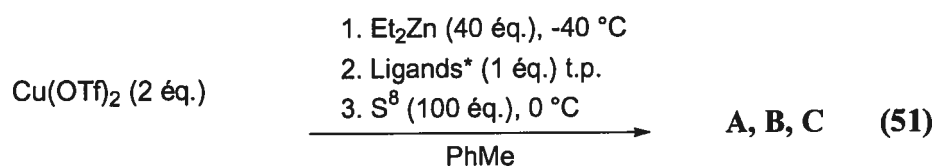
excès énantiomères du produits d'addition ont grimpés à 98%! Enfin, l'utilisation du (*R,R*)-Me-DUPHOS bisoxydé (**468**) nous a indiqué que ce ligand n'était pas responsable des excès énantiomères observés lors de la première génération de catalyse asymétrique. Il pouvait cependant agir en tant que catalyseur et diminuer les excès énantiomères lorsque les conditions employées au chapitre 7 sont utilisées.



**Schéma 54.** Preuve réactionnelle de l'oxydation *in situ* du (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**)

À la suite de cette première série d'expériences, nous avons envisagé une deuxième étude qui permettrait de vérifier si le (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**) peut être oxydé par le  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . Compte tenu que la présence de cuivre rend les études RMN plutôt laborieuses et imprécises à cause de son caractère paramagnétique, nous avons cherché à parachever la réaction dans le but de voir si une oxydation partielle de la phosphine avait eu lieu. Le meilleur moyen de décomplexer le ligand du cuivre est de le placer en présence d'un large excès de soufre atomique. De plus, toutes les phosphines libres réagissent quantitativement avec le soufre pour donner les sulfures de phosphine (P=S), qui ne possèdent pas le même déplacement chimique en RMN

<sup>31</sup>P.<sup>157</sup> Grâce à cette méthode, il est donc possible de connaître l'état d'oxydation du ligand avant le parachèvement au soufre. Dans un premier temps, le (*R,R*)-Me-DUPHOS (443), après un temps de complexation d'une heure avec le triflate de cuivre (II) et suivi du traitement au diéthylzinc (II), a été soumis au soufre atomique (Équation 51). Dans un deuxième temps, les expériences de notre méthode d'analyse avec les trois états d'oxydation possibles du (*R,R*)-Me-DUPHOS, utilisant la formation de l'organocuiivre (I) suivi de la complexation et du traitement au soufre, ont été réalisées (Équation 52).



Ligands\* = 443, 467, 468

Comme nous pouvons l'observer à la Figure 36, les trois contrôles obtenus nous ont fourni les spectres RMN <sup>31</sup>P des dérivés soufrés et oxydés (A, B, C). Nous pouvons également remarquer la présence de ces trois espèces dans l'expérience D, représentant l'oxydation du (*R,R*)-Me-DUPHOS (443) par le triflate de cuivre (II).

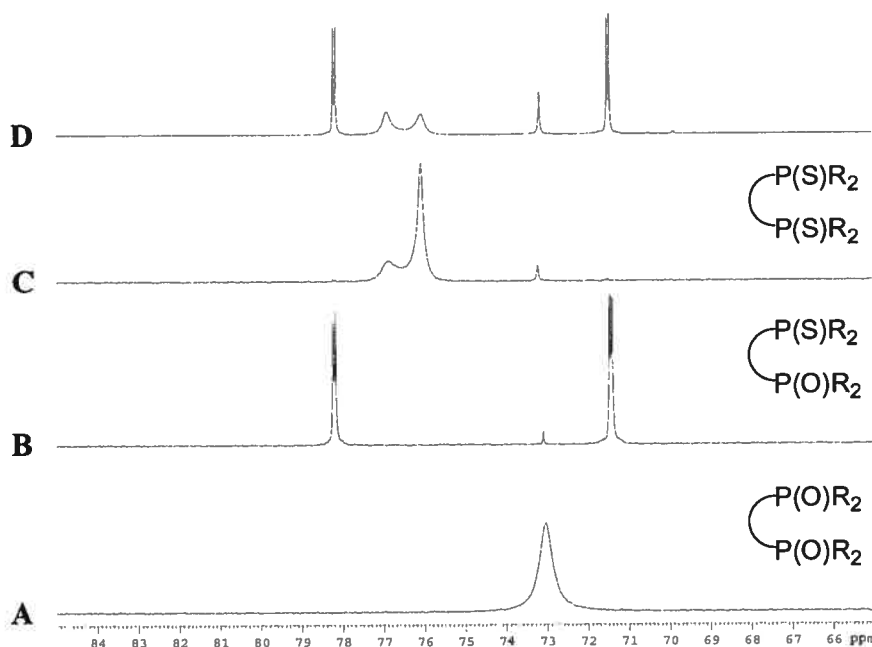
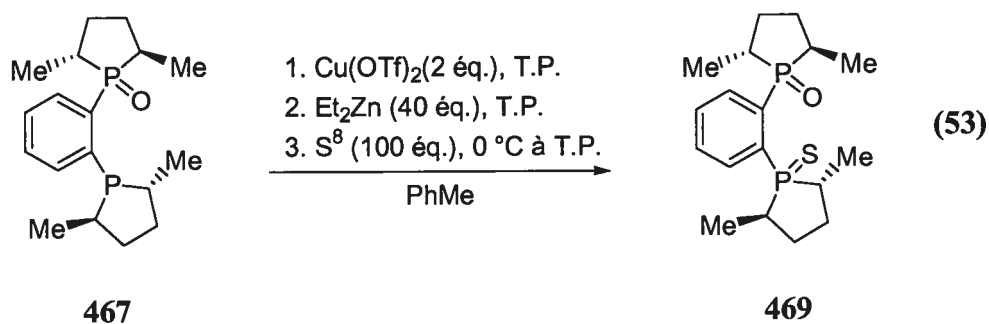


Figure 36. RMN  $^{31}\text{P}$  : preuve de l'oxydation *in situ* du (*R,R*)-Me-DUPHOS (443)

À la lumière de ces expériences de contrôle, nous pouvons maintenant affirmer que le ligand actif, lors de l'utilisation du (*R,R*)-Me-DUPHOS (443), est fort probablement le (*R,R*)-BOZPHOS (467) et non son précurseur. À la suite de ces derniers résultats, le même contrôle a été effectué pour la complexation du (*R,R*)-BOZPHOS avec le triflate de cuivre (II). Le ligand (*R,R*)-BOZPHOS est récupéré quantitativement soufré (469), ce qui indique que, dans les conditions de complexation, le ligand 467 ne s'oxyde pas (Équation 53).



### 8.4 Optimisation de la réaction

Après toutes les investigations portées sur notre nouveau système catalytique, nous avons effectué une optimisation afin d'obtenir des rendements et des excès énantiomères maximaux. La variation de l'état d'oxydation du cuivre, du ratio ligand/cuivre, du solvant, de la concentration et de la température nous ont permis d'obtenir des conditions optimales et des informations importantes pour rendre la méthodologie la plus versatile possible.

**Tableau 37.** Optimisation de l'addition nucléophile énantiosélective catalytique sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivé du benzaldéhyde (**422**)

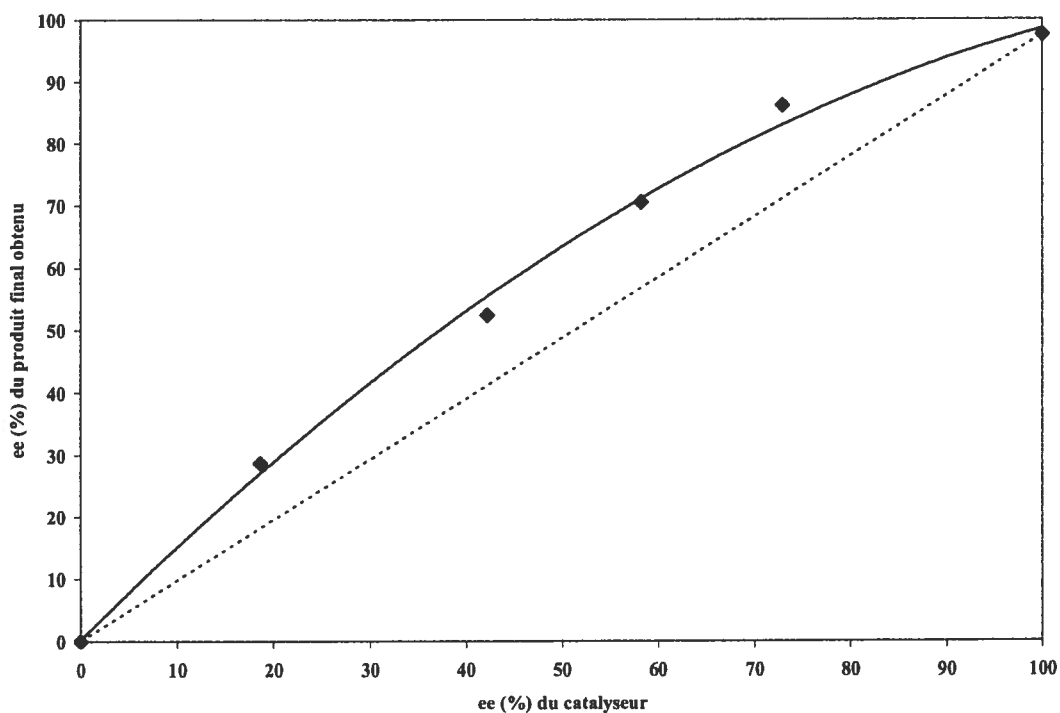
Entrée	Conditions	Y	Z	ee (%) <sup>a, b</sup>
1	X = I, PhMe, 0 °C (0,1M)	3,0	2,8	92,7
2	X = II, PhMe, 0 °C (0,1M)	3,0	2,8	95,7
3	X = I, PhMe, 0 °C (0,1M)	6,0	3,0	96,8
4	X = II, PhMe, 0 °C (0,1M)	6,0	3,0	97,5
5	X = II, PhMe, 0 °C (0,1M)	10,0	3,0	97,1
6	X = II, PhMe, 0 °C (0,1M)	10,0	5,0	97,9
7	X = II, PhCl, 0 °C (0,1M)	6,0	3,0	96,5
8	X = II, Et <sub>2</sub> O, 0 °C (0,1M)	6,0	3,0	93,3
9	X = II, PhMe, 0 °C (0,25M)	2,0	1,0	92,9
10	X = II, PhMe, 0 °C (0,5M)	2,0	1,0	93,0
11	X = II, PhMe, 0 °C (0,1M)	2,0	1,0	93,6
12	X = II, PhMe, 0 °C (0,1M)	4,0	2,0	96,8
13	X = II, PhMe, -15 °C (0,1M)	6,0	3,0	97,2
14	X = II, PhMe, 0 °C (0,1M)	3,0	6,0	96,1

<sup>a</sup>Toutes les conversions sont >95%. <sup>b</sup>Excès énantiomères déterminés par HPLC.

Comme nous le décrivons au Tableau 37, nous avons d'abord fait varier la source du triflate de cuivre (I) ou (II) (entrée 1 par rapport à 2). Ici encore, nous pouvons invoquer la formation d'un équivalent supplémentaire de EtZnOTf pour expliquer les différences d'excès énantiomères obtenus. Par la suite, pour les entrées 3 et 4, nous avons noté que la différence entre les sources de cuivre (I) et (II) était moins marquée, car l'excès du triflate d'éthylzinc (II) est déjà présent dans les deux cas. La variation du ratio cuivre (II) *versus* le ligand **467** (entrées 4 et 5) nous indique que l'utilisation du double du triflate de cuivre (II) par rapport au ligand était plus bénéfique que l'utilisation du triple. Par ailleurs, l'utilisation d'une plus grande quantité de catalyseur (1 (*R,R*)-BOZPHOS + 2 Cu(OTf)<sub>2</sub>) a augmenté les excès énantiomères observés (entrée 4 *versus* 6). De plus, l'utilisation du chlorobenzène a pour effet de diminuer légèrement les excès énantiomères de la réaction et, lorsque l'éther diéthylique était utilisé comme solvant, une diminution encore plus marquée est observée (entrée 7 et 8). Les concentrations réactionnelles nous ont montré que les excès énantiomères sont légèrement améliorés lorsque les réactions sont conduites en milieu légèrement plus dilué (0,1M) (entrées 9-11). Finalement, l'utilisation de deux fois plus de ligand (*R,R*)-BOZPHOS par rapport au triflate de cuivre (II) nous a donné d'excellents excès énantiomères avec des conversions totales (entrée 14), à l'inverse de ce que nous avons observé lors de l'utilisation du (*R,R*)-Me-DUPHOS (Tableau 35, entrée 3).

Nous avons voulu savoir si l'utilisation du ligand énantioenrichi (**467**) pouvait entraîner un effet non linéaire.<sup>158</sup> La Figure 37 montre les excès énantiomères obtenus pour le produit d'addition nucléophile asymétrique **448** en fonction de la pureté énantiomérique du ligand (Figure 37).



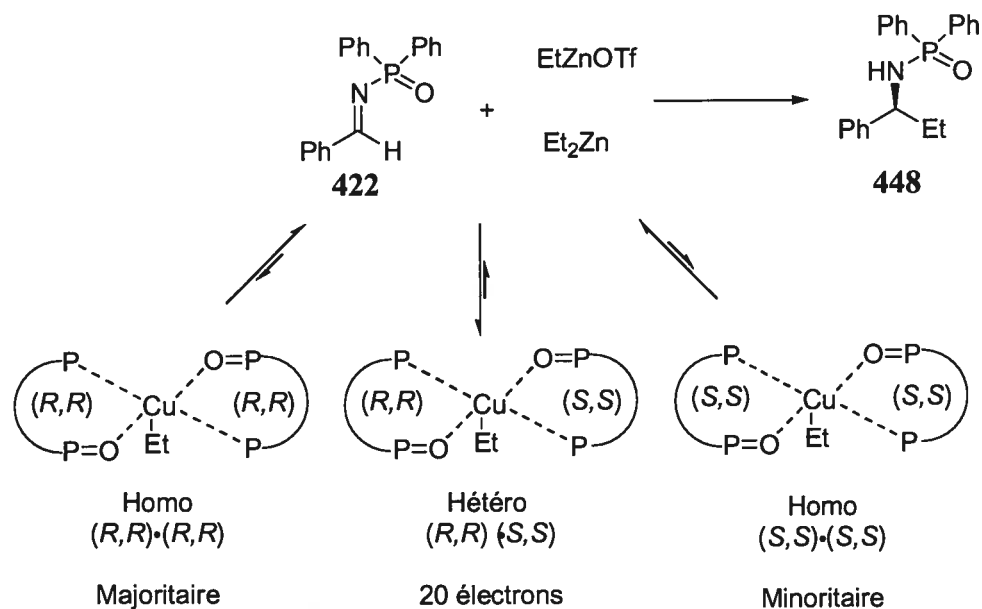


**Figure 37.** Variation des excès énantiomères obtenus du produit final **448** pour la réaction catalytique asymétrique d'alkylation sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivé du benzaldéhyde (**422**) en fonction de la pureté énantiomérique du ligand (*R,R*)-BOZPHOS (**467**)

Comme nous pouvons le remarquer, une déviation par rapport aux excès énantiomères attendus a démontré un effet non linéaire positif. Cette amplification asymétrique pourrait s'expliquer de plusieurs manières. Nous n'émettrons ici qu'une seule hypothèse, compte tenu que nous manquons d'information du point de vue mécanistique et cinétique pour cette réaction catalytique. Selon nous, nous pouvons expliquer cette amplification positive par la présence d'un effet réservoir. Ce principe implique plusieurs complexes diastéréoisomères (ligands•métal) qui contribuent un enrichissement en catalyseur actif en raison d'équilibration de toutes ces espèces sous les bases de la stabilité des complexes diastéréoisomères générés. La présence d'un mélange scalémique de catalyseur de type BOZPHOS•EtCu (I) serait en équilibre

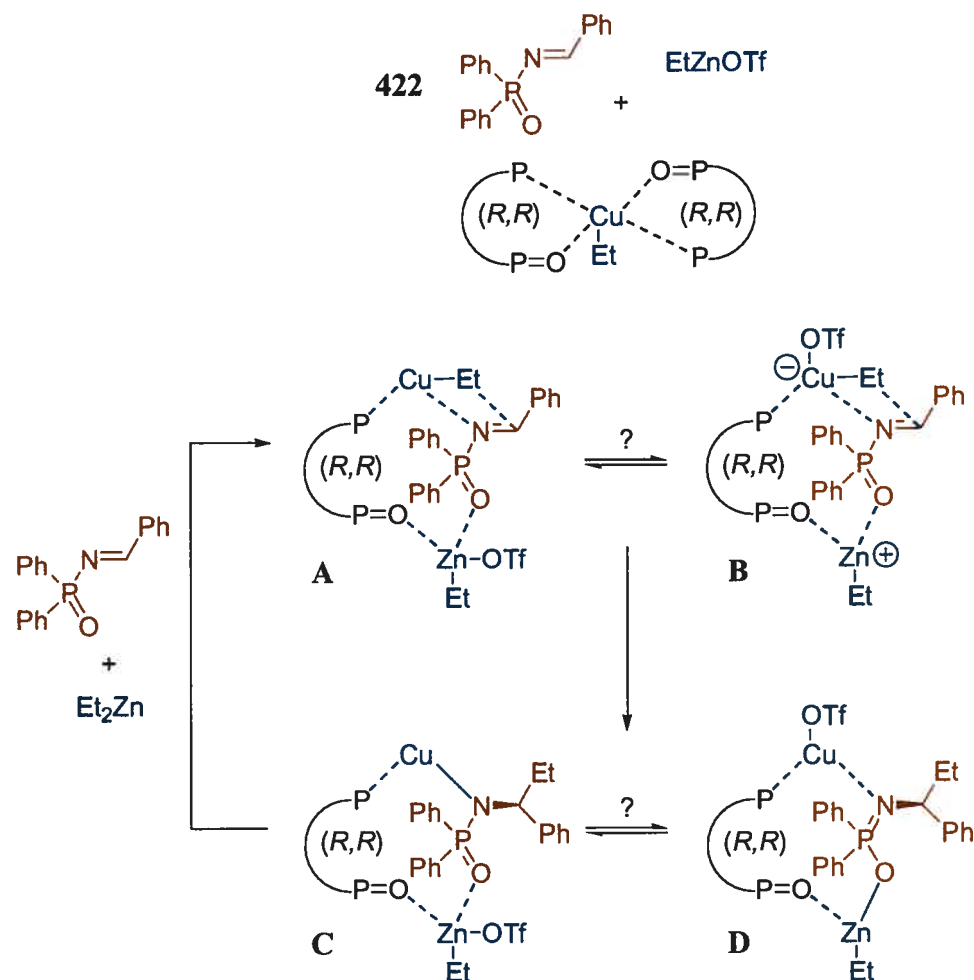
avec les trois possibilités dimériques de ce catalyseur, soit hétéro  $(R,R)\cdot(S,S)$ , homo  $(R,R)\cdot(R,R)$  et  $(S,S)\cdot(S,S)$  (Schéma 54). Ainsi, la formation du complexe hétéro  $(R,R)\cdot(S,S)$  serait favorisée par sa plus forte stabilité structurale, ce qui diminuerait la quantité en homo  $(S,S)\cdot(S,S)$  et permettrait d'observer une amplification positive de l'homo  $(R,R)\cdot(R,R)$ , qui serait le précurseur au catalyseur actif monomérique.

Ces effets non linéaires, qui impliquent des espèces dimériques du catalyseur en équilibre avec le catalyseur monomérique apportent donc une explication supplémentaire aux résultats obtenus lorsque le ratio cuivre:ligand (**467**) énantio pure est de 2:1 (98% *ee*) *versus* 1:2 (96% *ee*). Au chapitre 7, nous avons émis l'hypothèse que la formation supplémentaire du EtZnOTf, provenant de l'excès du triflate de cuivre (II) utilisé lors de la réaction, entraînait une augmentation des excès énantiomères. Par ailleurs, cet excès pourrait aussi permettre la diminution des formes dimériques des complexes et ainsi augmenter la quantité de catalyseur actif par le bris de ces espèces dimériques, lesquelles sont probablement inactives dans notre système catalytique.



**Schéma 54.** Hypothèse de la provenance de l'amplification de chiralité

Maintenant que nous avons obtenu quelques informations relatives à notre système, nous devons essayer d'expliquer en quoi un ligand hémilabile viendrait autant augmenter la réactivité et la sélectivité de ce système asymétrique. Selon le groupe du Professeur Samuelson, qui a fait l'étude de complexe de cuivre (I) complexé à des ligands de types bisphosphines monoxydées, ces composés dimériques peuvent être facilement brisés par d'autres ligands.<sup>159</sup> Cette particularité peut être expliquée par la faible nature de la liaison impliquant l'oxyde de phosphine (base de Lewis dure). De plus, Samuelson a décrit que la phosphine présente (base de Lewis molle) est fortement liée à l'atome de cuivre (I). Nous proposons que l'espèce initiale qui se trouve probablement sous la forme dimérique sera brisée par la présence du EtZnOTf, et de la *N*-diphénylphosphinoylimine **422**.<sup>160</sup> En effet, nous sommes portés à croire que le site dur de ce ligand (**422**) complexera le EtZnOTf (acide de Lewis dur). Alors que la *N*-diphénylphosphinoylimine, comportant un site dur (P=O) et mou (C=N), se complexera *via* l'imine sur l'organocuivre (I) et *via* l'oxyde de phosphine sur le nouveau site dur du catalyseur, c'est-à-dire le zinc (Schéma 55 A, B).



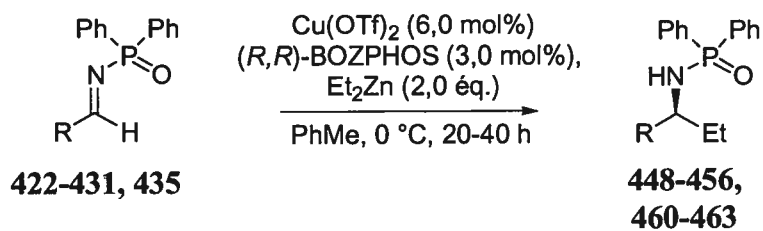
**Schéma 55.** Hypothèse sur l'utilité d'un ligand hémilabile : implication mécanistique

Cette disposition permettrait à la fois d'activer le nucléophile mais aussi d'augmenter l'électrophilie de la *N*-diphénylphosphinoylimine **422**. De ce fait, comme nous l'indiquons au Schéma 55 et selon la littérature scientifique antérieure,<sup>161</sup> nous pensons qu'il y a un équilibre entre les deux formes limites (*A versus B*). Ces formes impliqueraient à la fois un organocuprate (I), par la contribution du contre-ion triflate, et l'éthylzinc cationique, qui devrait activer d'autant plus la *N*-diphénylphosphinoylimine.

### 8.5 Application de la méthodologie à la synthèse d'amines $\alpha$ -chirales

Notre réaction étant à présent complètement optimisée, nous avons voulu former diverses amines  $\alpha$ -chirales par addition nucléophile sur les *N*-diphénylphosphinoylimines. Comme au précédent chapitre, seules les arylimines (448-456) et celle dérivées du cyclopropanecarboxaldéhyde (461) et du 2-furaldéhyde (460) ont été utilisées. De même, le diméthylzinc (II), en plus du di-*n*-butylzinc (II), ont été additionnés sur ces imines.<sup>162</sup> Comme nous pouvons le remarquer au Tableau 38, l'utilisation de 3 mol% de (*R,R*)-BOZPHOS (467) et de 6 mol% de triflate de cuivre (II) avec 2 équivalents de diéthylzinc (II) dans le toluène à 0 °C a permis d'obtenir sans exception d'excellents excès énantiomères pour tous les substrats. Les excès énantiomères observés variaient entre 94 et 98%, et cette addition a donné des rendements variant entre 87 et 97%.

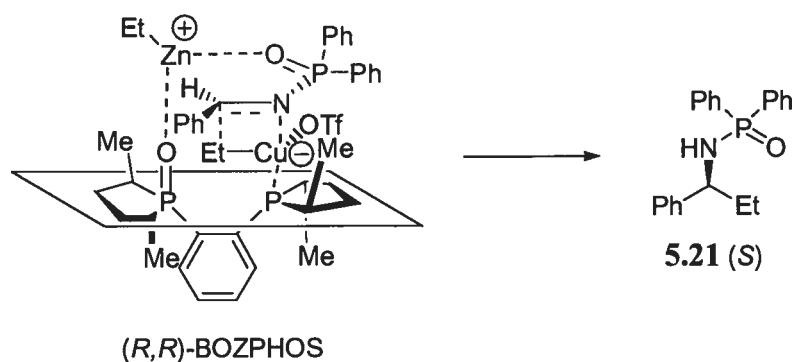
**Tableau 38.** Addition nucléophile énantiosélective catalytique sur divers *N*-diphénylphosphinoylimines (**448-456**, **460**, **461**)



Entr\u00e9e	R	Produit	Rendement (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	Ph	<b>448</b>	96	98
2 <sup>b</sup>	Ph	<b>462</b>	87	97
3 <sup>c</sup>	Ph	<b>463</b>	92	96
4	4-Me-Ph	<b>449</b>	94	98
5	3-Me-Ph	<b>450</b>	96	97
6	4-Cl-Ph	<b>451</b>	97	97
7	4-Br-Ph	<b>452</b>	97	96
8	4-MeO-Ph	<b>453</b>	91	98
9	pip\u00e9ronyle	<b>454</b>	93	98
10	1-naphthyle	<b>455</b>	93	97
11	2-naphthyle	<b>456</b>	96	97
12 <sup>d</sup>	2-furyle	<b>460</b>	97	96
13	cyclopropyle	<b>461</b>	95	94

<sup>a</sup>Exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8res d\u00e9termin\u00e9s par HPLC. <sup>b</sup>Dim\u00e9thylzinc et (CuOTf)<sub>2</sub>·PhMe \u00e0 t.p. sont utilis\u00e9s. <sup>c</sup>Di-*n*-butylzinc est utilis\u00e9. <sup>d</sup>2,8 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub> est utilis\u00e9

La st\u00e9reochimie absolue obtenue, en comparaison avec la litt\u00e9rature actuelle,<sup>163</sup> nous permet de proposer un mod\u00e8le d'\u00e9tat de transition. Ce mod\u00e8le bas\u00e9 sur la bifonctionnalit\u00e9 de notre catalyseur et de la g\u00e9om\u00e9trie ciso\u00efde de l'imine<sup>164</sup> est en accord avec la st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 que nous avons obtenue (Figure 38).



**Figure 38.** Proposition d'état de transition consistant avec la stéréochimie absolue observée

## 8.6 Conclusion

En somme, nous avons apporté une amélioration considérable à la nouvelle méthodologie de formation d'amines  $\alpha$ -chirales que nous avons développée au chapitre précédent. En outre, cette amélioration, induite par la difficulté d'obtenir des bons rendements et excès énantiomères dans l'addition du diméthylzinc (II) sur les *N*-diphénylphosphinoylimines, nous a permis de découvrir le ligand actif de ce nouveau système : le BOZPHOS. Ce dernier, qui est stable à l'oxydation par l'air, est obtenu à partir du Me-DUPHOS et a permis l'addition nucléophile sur ces imines avec une augmentation marquée des excès énantiomères et des rendements. Par ailleurs, une étude plus approfondie de cette réaction nous a permis d'observer, dans un premier temps, une augmentation des excès énantiomères en fonction du temps et, dans un deuxième temps, un effet non linéaire positif. À partir de ces informations brutes combinées à d'autres observations expérimentales, nous avons pu tirer plusieurs spéculations sur le mécanisme ainsi que sur l'état de transition de cette réaction.

Pour conclure, cette nouvelle méthodologie de seconde génération pourrait fournir d'autres débouchés intéressants pour l'obtention d'amines  $\alpha$ -chirales. Que ce soit par

l'utilisation de d'autres diorganozinciques (II) ou bien par l'utilisation d'imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques ou de cétones, cette nouvelle méthodologie pourrait certainement ouvrir les portes à plusieurs systèmes permettant la diversification de ce procédé catalytique asymétrique.



## CHAPITRE 9

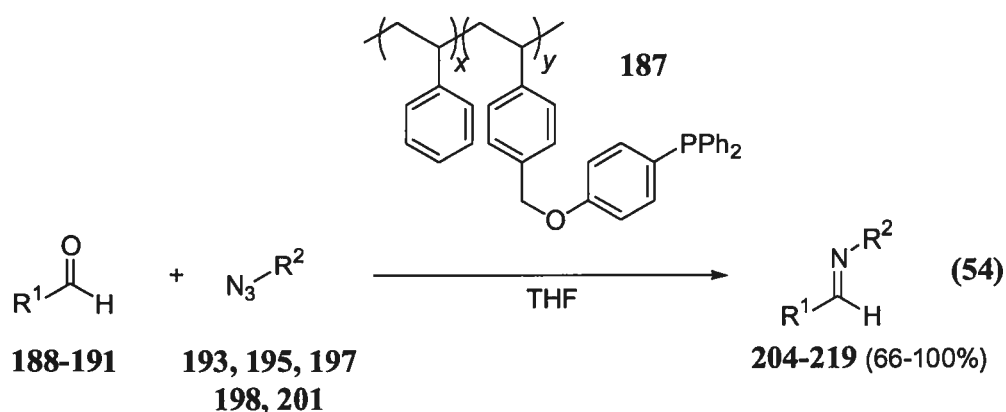
### *Conclusion et perspective future*

#### **9.1 Introduction**

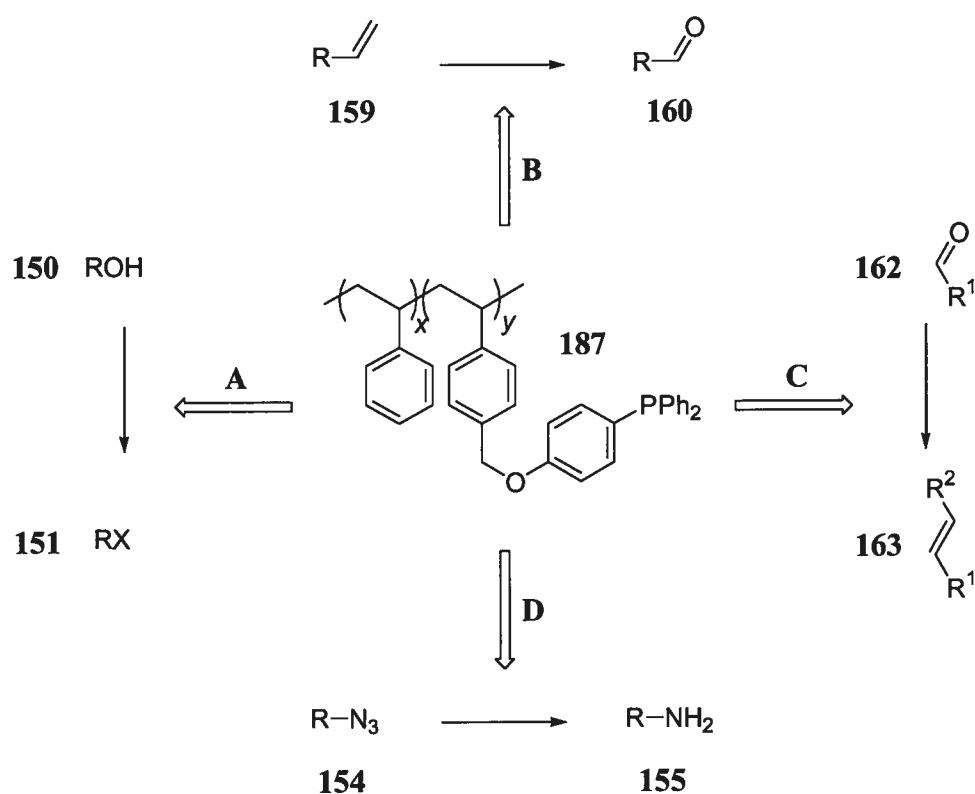
Nous avons vu, dans la présente thèse, trois projets distincts qui tendent tous vers un seul objectif : l'accès aux amines  $\alpha$ -chirales. Dans un premier temps, nous avons vu que l'utilisation d'une phosphine sur polymère soluble a permis la formation d'imines par la réaction de Staüdinger/aza-Wittig. Dans un deuxième temps, nous avons observé que l'utilisation des orthoacylimines a donné accès, par addition nucléophile diastéréosélective, aux amines  $\alpha$ -chirales. Dans un troisième temps, nous avons développé un nouveau système catalytique énantiosélectif d'addition nucléophile sur les *N*-diphénylphosphinoylimines pour nous permettre d'accéder à ces unités azotées  $\alpha$ -chirales.

#### **9.2 Formation d'imines : précurseurs aux amines $\alpha$ -chirales**

Comme nous l'avons présenté au chapitre 3, le réactif phosphine supporté par le polystyrène linéaire a donné une multitude d'imines (**204-219**) par la réaction de Staüdinger/aza-Wittig (Équation 54). L'utilisation de cette matrice polymérique a permis l'obtention de ces bases de Schiff par une simple extraction liquide-solide avec des rendements allant de 66 à 100%.<sup>165</sup>



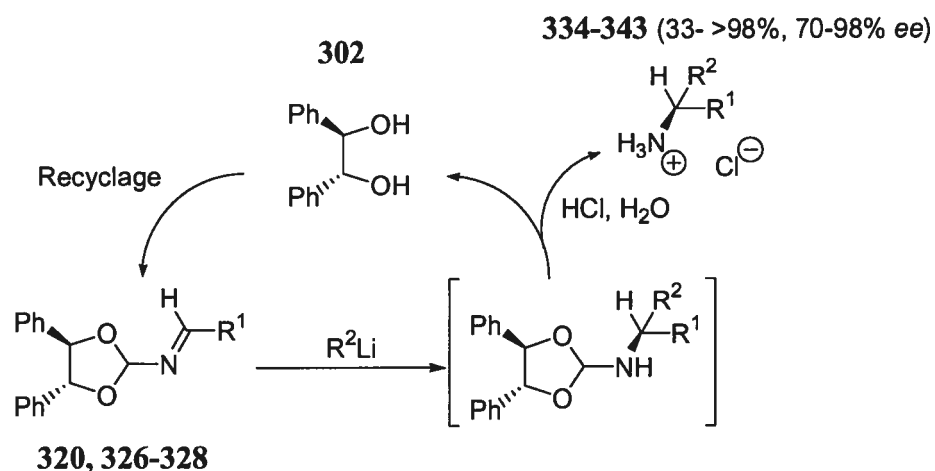
D'autres réactions impliquant la chimie des phosphines pourraient être effectuées par le biais de notre polymère. Entre autres, nous avons testé la réaction de Mitsunobu pour l'inversion d'alcools chiraux ainsi que pour des réactions de type  $\text{S}_{\text{N}}2'$  sur des alcools allyliques activés.<sup>91</sup> Par ailleurs, ce réactif pourrait être utilisé pour les réactions de transformation d'alcools (**150**) en leurs halogénures (**151**) (A), de même que pour la réduction d'ozonide (B), la réaction de Wittig (C) et la réduction de Stäudinger (D) (Schéma 56). En somme, toutes ces transformations chimiques viendraient valider l'importance de l'utilisation de réactif sur support soluble et ainsi donner accès à de nouvelles voies techniques pour ces transformations fréquemment utilisées.



**Schéma 56.** Autres voies synthétiques potentielles utilisant le réactif sur polymère soluble (187)

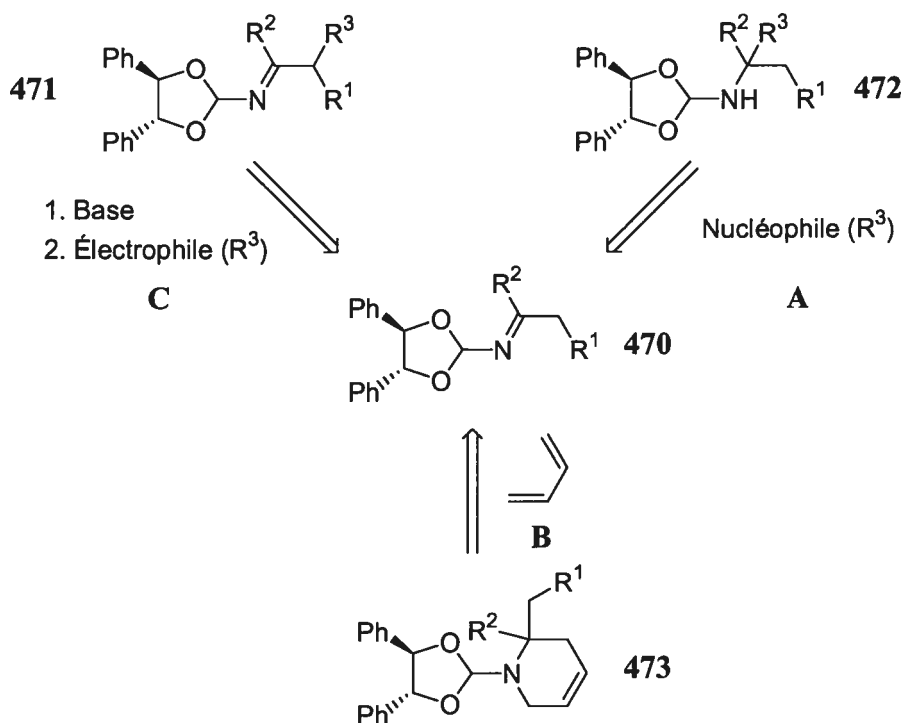
### 9.3 Formation d'amines $\alpha$ -chirales : alkylation diastéréosélective des orthoacylimines

Le deuxième projet que nous avons développé, présenté au chapitre 5, consistait en l'utilisation des orthoacylimines (320, 326-328) comme auxiliaire chiral pour l'addition nucléophile diastéréosélective d'organolithiens. Des excès énantiomères de 70 à 98% ont été obtenus pour plusieurs imines dérivées d'aldéhydes aromatiques, vinyliques et aliphatiques non énolisables (Schéma 57).<sup>166</sup> Par ailleurs, cette méthodologie a permis le recyclage quantitatif de l'auxiliaire chiral 304 et donnée accès à la *t*-leucine.<sup>167</sup>



**Schéma 57.** Formation d'amines  $\alpha$ -chirales (334-343) : alkylation diastéréosélective sur les orthoacylimines (320, 326-328)

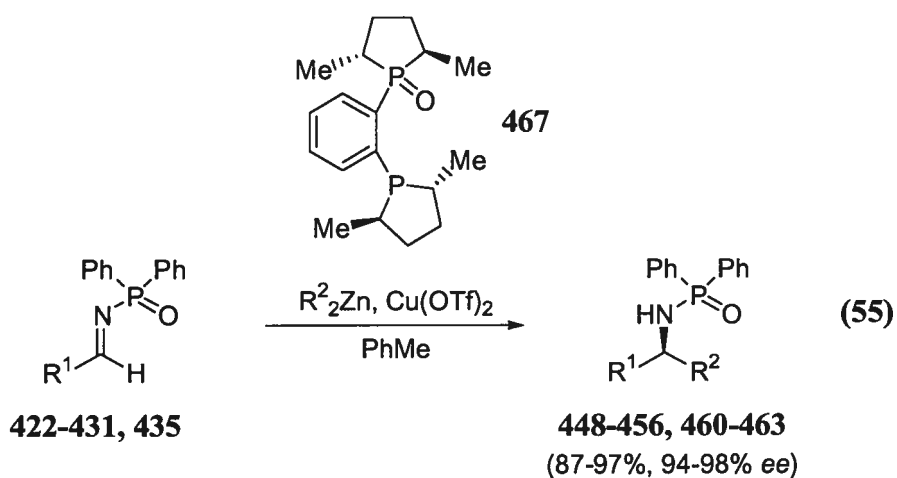
D'autres méthodologies utilisant les orthoacylimines (470) pourraient faire l'objet de travaux futurs. En fait, nous pourrions les utiliser pour d'autres réactions d'addition nucléophile, telles que les réactions de Strecker, de Mannich et d'amination réductrice (Schéma 58A). Ces imines pourraient être aussi la source de diénophile pour la réaction d'aza-Diels-Alder (B) ou encore des mimes d'énolates chiraux après déprotonation (C). En somme, plusieurs perspectives pourraient faire de cette fonction azotée un nouvel outil de synthèse permettant non seulement la transformation chimique voulue, mais aussi le clivage facile de l'auxiliaire récupérable.



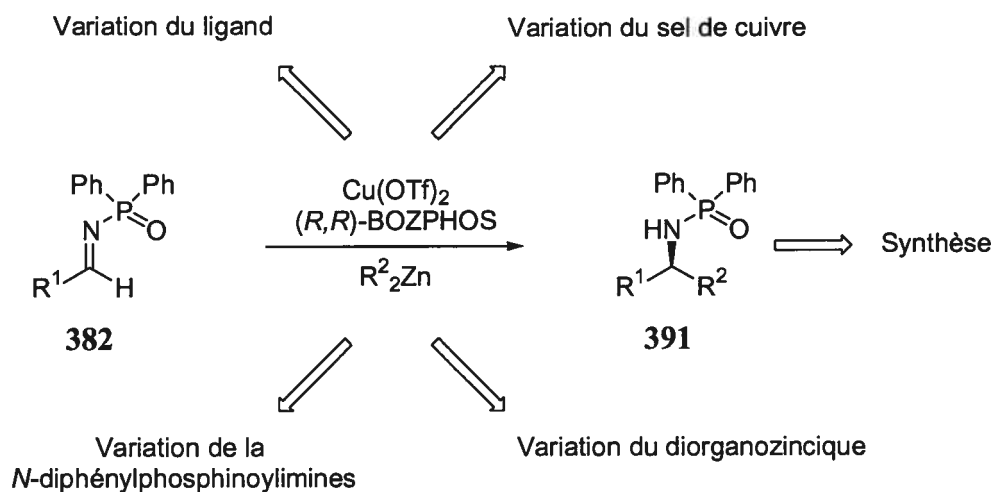
**Schéma 58.** Autres voies synthétiques potentielles utilisant les orthoacylimines (470)

#### 9.4 Formation d'amines $\alpha$ -chirales : alkylation par catalyse asymétrique sur les *N*-diphénylphosphinoylimines

Aux chapitres 7 et 8, nous avons développé une nouvelle voie d'accès aux amines  $\alpha$ -chirales générées à partir de l'addition catalytique asymétrique de diorganozinciques (II) sur les *N*-diphénylphosphinoylimines.<sup>168</sup> L'observation de l'oxydation *in situ* du ligand (*R,R*)-Me-DUPHOS (443) nous a permis de développer une seconde voie beaucoup plus efficace. Cette nouvelle voie a fourni des excès énantiomères allant de 94 à 98% avec des rendements variants de 87 à 97% (Équation 55).<sup>169</sup>

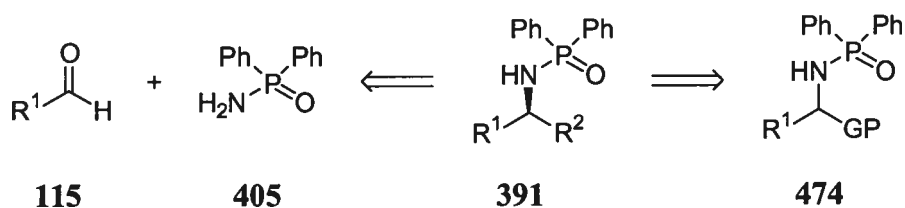


Afin d'obtenir plus d'informations sur notre système nouvellement développé, il nous faudrait effectuer quelques variations supplémentaires, que ce soit du point de vue de l'électrophile, du nucléophile ou du catalyseur (Schéma 59).



**Schéma 59.** Variations à effectuer pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales (391) par catalyse asymétrique d'alkylation sur les *N*-diphénylphosphinoylimines (382)

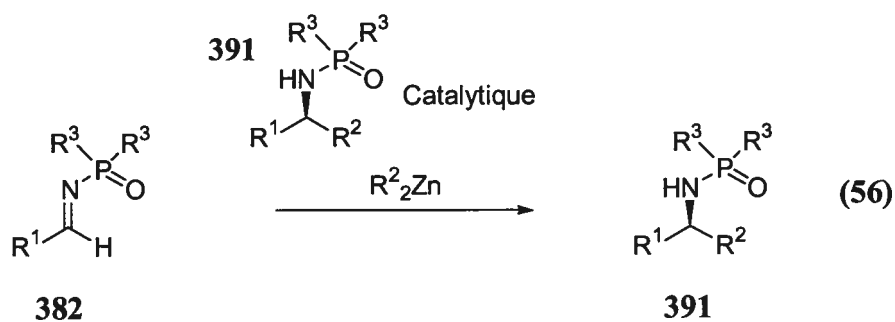
La première variation de l'électrophile porterait sur l'utilisation des imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques. Il est vrai, qu'à ce jour, seule l'imine dérivée du cyclopropanecarboxaldéhyde a été obtenue. Cependant, la formation *in situ* de ces imines ou bien l'utilisation de précurseurs de celles-ci (**474**) pourraient être utilisés afin d'obtenir les électrophiles aliphatiques menant aux amines  $\alpha$ -chirales correspondantes (**6.22**) (Schéma 60).<sup>170</sup>



**Schéma 60.** Voie d'accès aux amines  $\alpha$ -chirales issues d'addition sur les *N*-diphénylphosphinoylimines aliphatiques

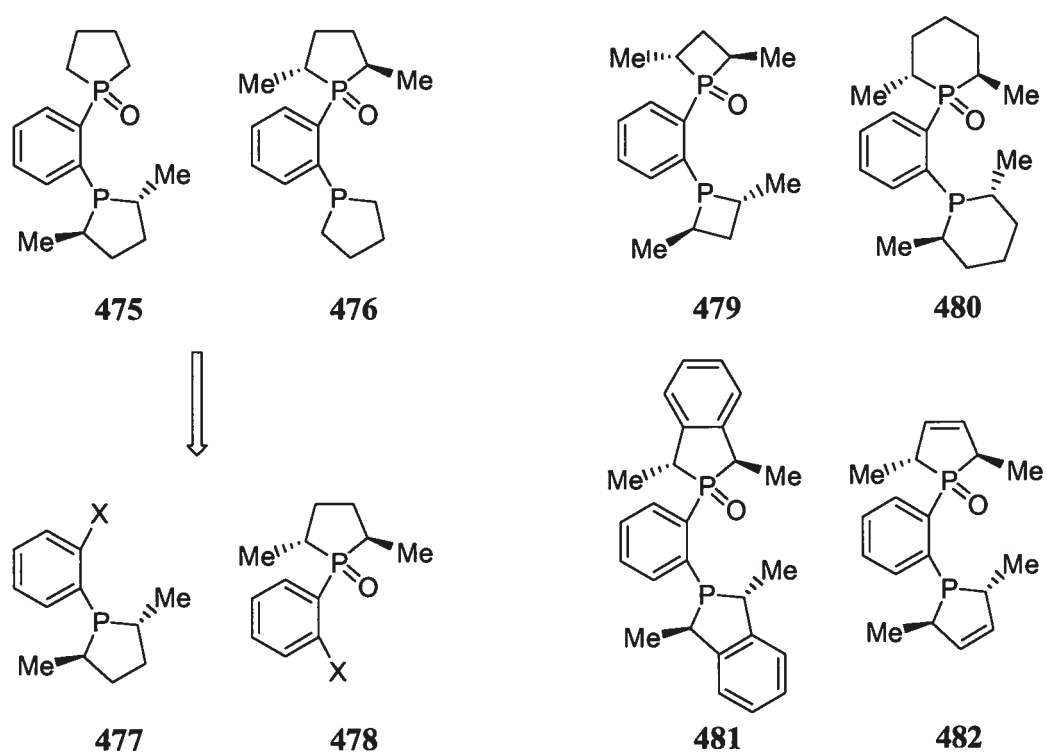
L'utilisation de cétimines comme électrophiles pourrait aussi être la source d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées chirales. Cependant, au cours d'études préliminaires, nous avons observé que la réaction privilégiait l'énolisation plutôt que l'addition, ce qui a diminué amplement l'intérêt de cette voie méthodologique.

En fonction des résultats prometteurs d'autocatalyse,<sup>162</sup> nous pourrions envisager la variation des substituants portés par l'atome de phosphore afin d'obtenir des résultats hautement énantiosélectifs (Équation 56). Si la section clivable des *N*-diphénylphosphinoylimines (**391**) est la seule responsable de l'autocatalyse, ceci pourrait conduire à une méthodologie utilisant l'autocatalyse qui ne serait pas substituant dépendant.



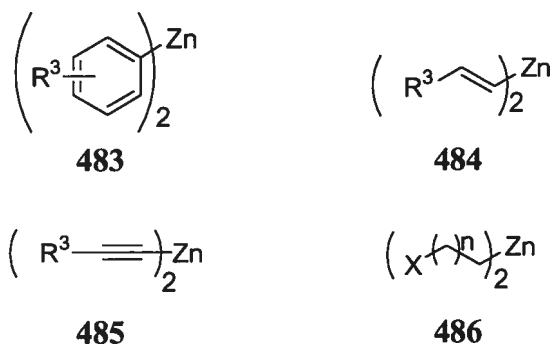
Il est vrai que les hauts excès énantiomères déjà atteints font de l'optimisation de cette réaction une option presque dénuée d'intérêt. Cependant, la variation des sels de cuivre<sup>171</sup> ou la variation du ligand<sup>172</sup> pourraient fournir des informations supplémentaires sur la transposition de chiralité selon des modèles d'état de transition proposés. Ainsi, les structures proposées à la Figure 39 donneraient certaines informations quant à l'importance de la taille du cycle phosphoré **479** et **480** ou quant à l'importance des angles des groupements méthylés se retrouvant sur le cycle phospholane **481** et **482** ou encore quant à l'importance de la chiralité au deux points d'attache des centres métalliques (**475**, **476**). À partir de cette dernière variation, nous pourrions envisager, selon les résultats obtenus, une modification du groupement X par d'autres bases de Lewis et changer l'ambivalence du ligand **477** et **478**.





**Figure 39.** Divers ligands (475-482) pouvant être utilisés pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales par catalyse asymétrique d'alkylation sur les *N*-diphénylphosphinoylimines

L'utilisation d'autres organozinciques (II) serait une modification à apporter afin de diversifier cette méthodologie et d'accéder à plusieurs motifs aminés  $\alpha$ -chiraux, pouvant être utilisés en synthèse totale.<sup>171</sup> L'utilisation première du EtZnI (II) ou bien du EtZnOTf (II) n'a malheureusement donné aucun produit d'addition. De ce fait, l'utilisation obligatoire de diorganozincique (II) devrait faire l'objet de travaux futurs. Tant les diaryl- (483), les divinyl- (484), les diacétylénylzincs (II) (485) ou les diorganozinciques fonctionnalisés (II) (486) devront être essayés afin de démontrer les nombreuses applications de cette méthodologie (Figure 40).



**Figure 40.** Divers diorganozinciques (II) pouvant être utilisés pour la formation d'amines  $\alpha$ -chirales par catalyse asymétrique d'alkylation sur les *N*-diphénylphosphinoylimines

### 9.5 Conclusion

En somme, nous avons réussi à mener à terme le développement de trois nouvelles méthodologies permettant non seulement la formation des imines précurseurs aux amines  $\alpha$ -chirales mais aussi la synthèse diastéréosélective et énantiosélective catalytique de celles-ci.

**PARTIE EXPÉRIMENTALE**

## *Notes générales*

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon ou d'azote dans de la verrerie séchée 8 heures à l'étude à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon ou d'azote. Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals et Akzo Nobel Chemicals et sont de «qualité réactif». Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à l'exception de tous les aldéhydes qui sont, au préalable, purifiés par distillation ou recristallisation. De plus, la Et<sub>3</sub>N est aussi distillée sur hydrure de calcium. Les solvants usuels proviennent de VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA) à l'exception du DME et du toluène qui sont distillés sur sodium / benzophénone. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie éclairée ou recristallisation.

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

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 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 sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse de *p*-anisaldéhyde et solution aqueuse de l'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies éclairées sur silice sont faites selon la procédure de W. C. Still<sup>173</sup> et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 nm; 230-240 mesh).

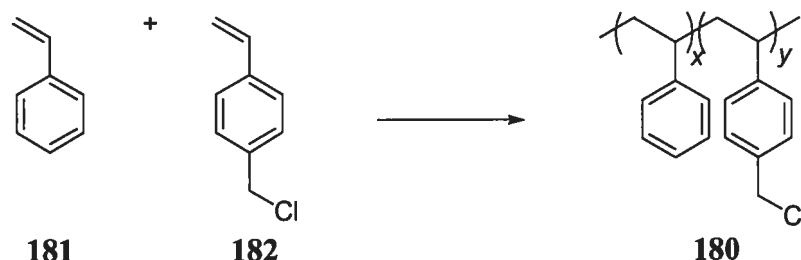
Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz et 122 MHz) et Bruker ARX-400 (400 MHz, 100 MHz et 162 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant 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, de la constante de couplage ou des constantes de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre.

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

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover 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  $\text{cm}^{-1}$ . 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 la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide 24 heures avant l'analyse. La résolution de structure par diffraction des rayons X a été réalisée à l'aide des appareils Ebraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

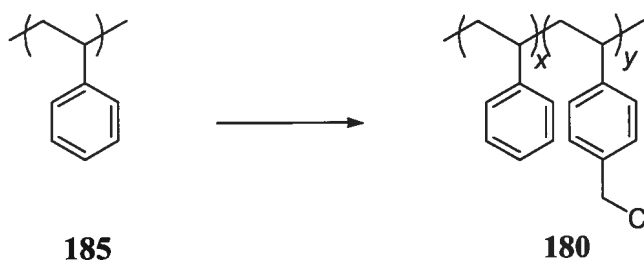
### Partie expérimentale

#### Poly(vinylbenzene-co-1-(chlorométhyl)-4-vinylbenzene) (**180**).



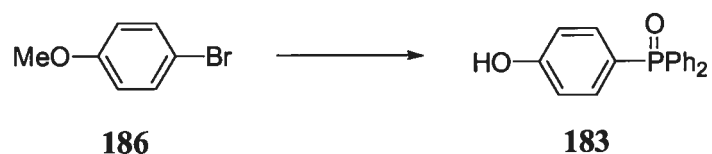
Selon une modification apportée au protocole expérimental de Kondo *et al.*,<sup>79</sup> une solution de 45.5 g (436 mmol, 6.47 éq.) de styrène (**181**) et de 10.3 g (67.4 mmol, 1.00 éq.) de chlorure de 4-vinylbenzyle (**182**) dans 50 ml (10 M) de toluène est additionné 828 mg (5.00 mmol, 0.08 éq.) de AIBN et ensuite dégazé selon la technique de cycle de congélation sous vide. La solution est agitée et réchauffée à 60 °C pour 3 jours. L'ajout du mélange réactionnel à 350 mL de MeOH fait précipiter le polymère formé, qui est récupéré par filtration à l'aide d'un fritté de grosse porosité. Le polymère est purifié par trois cycles de solubilisation dans un minimum de  $\text{CHCl}_3$  et par précipitation, goutte-à-goutte, dans 350 mL de MeOH. Le solide blanc obtenu est placé sous vide à 50 °C pour 18 h pour donner 51.5 g (92% rdt) du polymère **180** avec une concentration en motif chlorométhylé de 1.38 mmol/g qui est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  avec un temps de relaxation de 10 sec. GPC :  $M_p = 122\ 000$  g/mol et  $M_n = 52\ 000$  g/mol :  $M_p/M_n = 2.33$ .

**Poly(vinylbenzene-*co*-1-(chloromethyl)-4-vinylbenzene) (180).**



Selon une modification apportée au protocole expérimental de Green *et al.*,<sup>82</sup> une solution de 100 g (960 mmol, 1.00) de polystyrène (185) ( $M_w = 230\,000$  g/mol,  $M_n = 140\,000$  g/mol :  $M_p/M_n = 1.64$ ) et de 200 mL (274 mmol, 0.29 éq.) de MOMCl dans 800 mL (1.20 M) de  $\text{CCl}_4$ , sous agitation mécanique vigoureuse, est additionné 8.0 mL (68 mmol, 0.07 éq.) de  $\text{SnCl}_4$  (*Attention: manipuler avec précaution le MOMCl puisqu'il peut être cancérigène*). La solution violacée est agitée pour exactement 2 h. L'ajout du mélange réactionnel à 4 L de MeOH fait précipiter le polymère formé qui est récupéré par filtration à l'aide d'un fritté de grosse porosité. Le polymère est purifié par trois cycles de solubilisation dans 1.5 L de benzène et par précipitation goutte-à-goutte dans 8 L de MeOH. Le solide blanc obtenu est placé sous vide à 70 °C pour 15h pour donner 106 g (99% rdt) du polymère 180. La concentration en motif chlorométhylé est de 1.36 mmol/g qui est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  avec un temps de relaxation de 10 sec : RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-6.88 (m(br), ArH), 4.62-4.38 (m(br), ArCH<sub>2</sub>Cl), 2.31-1.70 (m(br), ArCH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>), 1.70-1.16 (m(br), CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.2, 134.9, 127.9, 127.5, 125.6, 46.2, 43.6, 40; IR (Film) 3025, 2921, 1942, 1871, 1802, 1746, 1601, 1493, 1452, 757, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse élémentaire calculée: C, 87.83; H, 7.37. Trouvée: C, 86.84; H, 7.55.

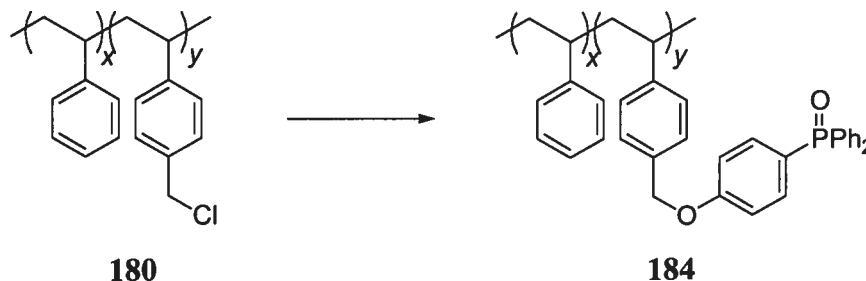
**4-(Diphenylphosphoryl)phenol (183).**



Le composé **183** a été préparé en quatre étapes selon la procédure de Senear *et al.*<sup>83</sup> et McMahon *et al.*<sup>84</sup> donnant 44 g (71% rdt) d'un solide incolore : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 244-245 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ 10.35 (s, 1H, ArOH), 7.65-7.57 (m, 10H, ArH), 7.43 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.93 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 2H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ 161.9, 134.6 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 11.2 Hz), 134.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 102.6 Hz), 132.7, 132.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 9.7 Hz), 129.7 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 11.7 Hz), 122.6 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 110.5 Hz), 116.8 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 13.0 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ 27.0; IR (Film) 3053, 1597, 1576, 1434, 1286, 1170, 1118, cm<sup>-1</sup>.

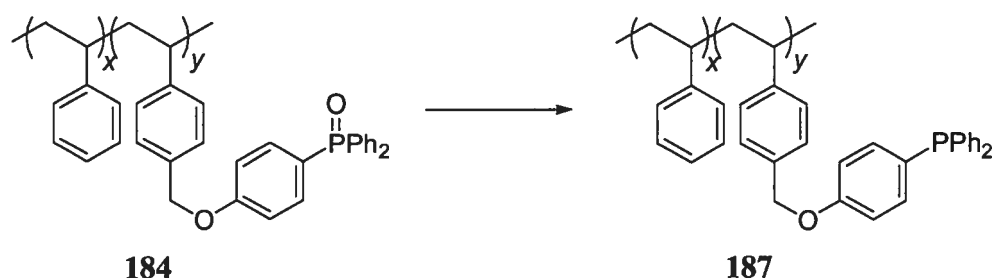


**Poly(vinylbenzene-co-diphenyl{4-[(4-vinylbenzyl)oxy]phenyl}phosphine oxide)  
(184).**



À une solution de 65 g (88 mmol, 1.00 éq.) de polymère **180** dans 1 L (0,09M) de DMF en présence de 31.0 g (106 mmol, 1.2 éq.) du composé **183** est additionné 57.0 g (176 mmol, 2.00 éq.) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . La solution hétérogène est agitée vigoureusement pour 15 h à 60 °C. L'ajout du mélange réactionnel à 5 L de MeOH fait précipiter le polymère formé qui est récupéré par filtration à l'aide d'un fritté de grosse porosité. Le polymère est purifié par trois cycles de solubilisation dans un minimum de benzène et par précipitation goutte-à-goutte dans le MeOH. Le solide blanc obtenu est placé sous vide à 70 °C pour 15 h pour donner 88 g (100% rdt) du polymère **184**. La concentration en motif oxyde de phosphine est de 0.96 mmol/g qui est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  avec un temps de relaxation de 10 sec : RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85-7.33 (m(br), ArH), 7.33-6.82 (m(br), ArH), 6.82-6.25 (m (br), ArH) 5.01-4.82 (m(br),  $\text{ArCH}_2\text{Cl}$ ), 2.39-1.70 (m(br),  $\text{ArCH}(\text{CH}_2)_n$ ), 1.70-1.16 (m(br),  $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.1, 134.0, 133.8, 133.5, 132.4, 132.0, 131.9, 131.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.5, 124.3, 114.8, 114.7, 70.0, 42.5, 40.3; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 29.35; IR (Film) 3025, 2921, 1943, 1873, 1596, 1493, 1451, 1197, 1178, 1118, 751, 697, 546  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse élémentaire calculée: C, 87.04; H, 6.92. Trouvée: C, 85.95; H, 6.88.

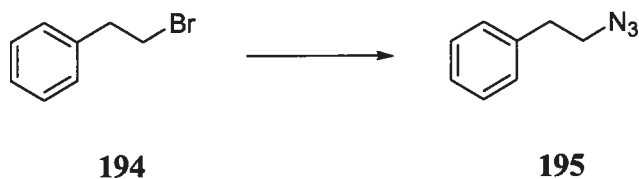
**Poly(vinylbenzene-co-diphenyl{4-[(4-vinylbenzyl)oxy]phenyl}phosphine) (187).**



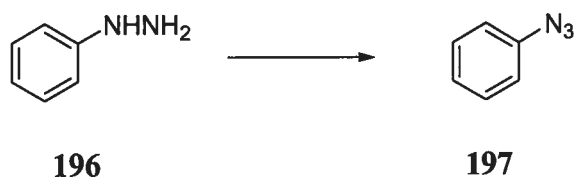
À une solution de 82 g (79 mmol, 1.00 éq.) de polymère **184** dans 0.8 L (0.1 M) de *p*-dioxane en présence de 96.0 g (789 mmol, 10.00 éq.) de *N,N*-diméthylaniline est additionné 107 g (790 mmol, 10.00 éq.) de trichlorosilane. La solution est agitée pour 16 h à 100 °C utilisant un réfrigérant refroidi à -10 °C. L'ajout du mélange réactionnel à 5 L de MeOH fait précipiter le polymère formé qui est récupéré par filtration à l'aide d'un fritté de grosse porosité. Le polymère est purifié par trois cycles de solubilisation dans un minimum de benzène et par précipitation goutte-à-goutte dans le MeOH. Le solide blanc obtenu est placé sous vide à 70 °C pour 15 h pour donner 81 g (100% rdt) du polymère **187**. La concentration en motif phosphine est de 0.96 mmol/g qui est déterminée par RMN <sup>1</sup>H avec un temps de relaxation de 10 sec : RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.27 (m(br), ArH), 7.27-6.86 (m(br), ArH), 6.86-6.30 (m(br), ArH) 5.09-4.84 (m(br), ArCH<sub>2</sub>O), 2.34-1.72 (m(br), ArCH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>), 1.72-1.25 (m(br), CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.1, 137.6, 135.6, 135.5, 133.5, 133.3, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.5, 125.6, 115.0, 69.9, 40.2, 43.0; RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -6.36; IR (Film) 3058, 3024, 2921, 1944, 1881, 1805, 1790, 1593, 1494, 1452, 1434, 1242, 1177, 1027, 744, 697, 532 cm<sup>-1</sup>; Analyse élémentaire calculée: C, 88.46; H, 7.04. Trouvée: C, 87.33; H, 7.22.

**(Azidomethyl)benzene (193).**

Le composé **193** a été préparé selon la procédure de Alvarez *et al.*<sup>87</sup> donnant 10.5 g (98% rdt) d'une huile incolore : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.38 (m, 5H, ArH), 4.39 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.1, 128.4, 127.8, 127.7, 54.2; IR (Film) 2097, 1256  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2-Azidoethyl)benzene (195).**

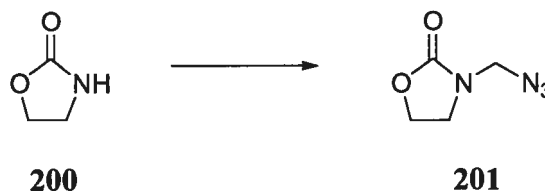
Le composé **195** a été préparé selon la procédure de Hudlicky *et al.*<sup>88</sup> donnant 2.1 g (93% rdt) d'une huile incolore : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, ArH), 7.35-7.27 (m, 3H, ArH), 3.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, N<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1, 128.9, 128.7, 126.9, 52.5, 35.4; IR (Film) 2097, 1296, 1261  $\text{cm}^{-1}$ .

**Azidobenzene (197).**

Le composé **197** a été préparé selon la procédure de Lindsay *et al.*<sup>89</sup> donnant 11.3 g (63% rdt) d'une huile incolore : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. é. 41-42 °C, 0.5 mmHg; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (tt, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 2H, ArH), 7.25 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.16-7.10 (m, 2H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.9, 129.5, 124.6, 118.8; IR (Film) 2129, 1594, 1492, 1296 cm<sup>-1</sup>.

**1-Azido-4-methoxybenzene (199).**

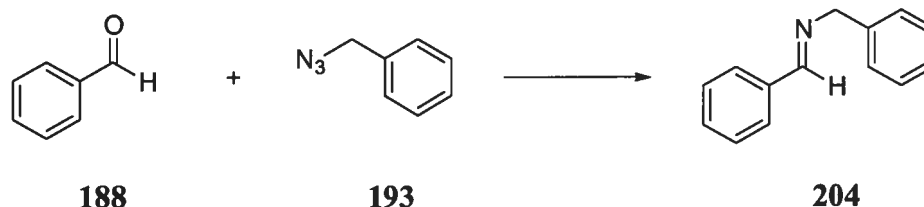
Le composé **199** a été préparé selon la procédure de Dyll *et al.*<sup>90</sup> donnant 1.2 g (80% rdt) d'un solide jaune pâle : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 35-36 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (dt, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H, ArH), 6.90 (dt, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.2, 132.5, 120.2, 115.3, 55,7; IR (Film) 2104, 1504, 1285, 1246 cm<sup>-1</sup>.

**3-(Azidomethyl)-1,3-oxazolidin-2-one (201).**

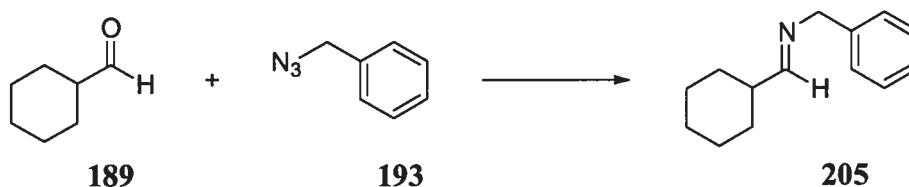
À un solution de 1.00 g (11.5 mmol, 1.00 éq.) de 2-oxazolidone (**200**) dans 22.0 ml (34.9 mmol, 3.00 éq.) de dichlorométhane contenant de l'acide hydrazoïque (1.59 M) (*Attention: manipuler avec précaution l'acide hydrazoïque puisqu'il est toxique et explosif*)<sup>174</sup> est additionné 380 mg (12.6 mmol, 1.10 éq.) de paraformaldéhyde et une quantité catalytique de *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O. La solution est agitée pour 18 h à la température de la pièce et filtrée sur alumine neutre (2 cm par 4 cm) en lavant, par la suite, avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir une huile qui est directement purifiée par chromatographie (50% AcOEt/hexanes) pour obtenir 1.45 g (89% rdt) d'une huile incolore : R<sub>f</sub> 0.35 (50% AcOEt/hexanes); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.86 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 4.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.69 (t, *J* = 7.8 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8, 62.1, 60.2, 43.3; IR (Film) 2922, 2111, 1748, 1642, 1484, 1427, 1370, 1235, 1038, 875, 765 cm<sup>-1</sup>.

**Procédure générale de la formation d'imines**

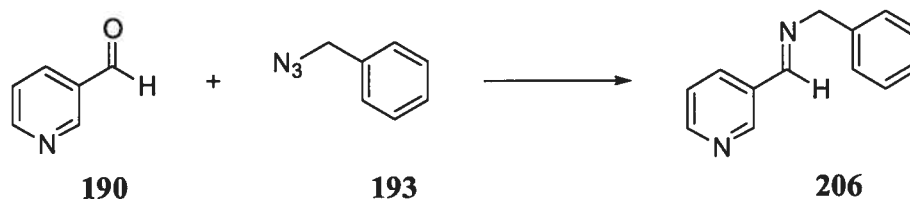
***N*-Benzyl-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]amine (204).**



À une solution contenant 435 mg (0.420 mmol, 1.18 éq.) de la phosphine sur polymère soluble **187** et 38 mg (0.36 mmol, 1.00 éq.) de l'aldéhyde **188** dans 5 mL (0.07 M) de THF est ajouté rapidement 47 mg (0.36 mmol, 1.00 éq.) de l'azoture **193** (une évolution d'azote est observée). La solution est agitée pour 24 h à la température de la pièce. Le solvant réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est extrait avec 75 mL de MeOH au reflux pour la nuit. La suspension polymérique est filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite pour obtenir 63 mg (89% rdt) de l'imine **204** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>175, 176, 177, 178, 179, 180</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (s, 1H, HC=N), 7.86-7.80 (m, 2H, ArH), 7.49-7.42 (m, 3H, ArH), 7.41-7.35 (m, 4H, ArH), 7.34-7.27 (m, 1H, ArH), 4.87 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2, 139.5, 136.3, 130.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 127.2, 65.2; IR (Film) 3027, 2841, 1644, 1451 cm<sup>-1</sup>.

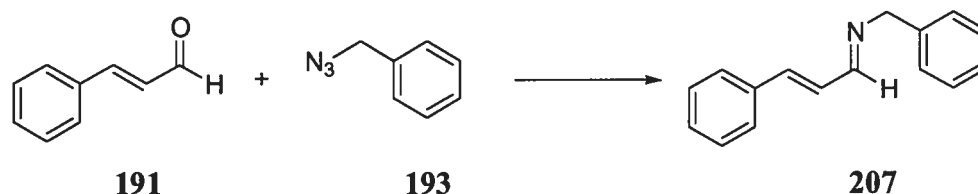
***N*-[(1*E*)-Cyclohexylmethylene]-1-phenylmethanimine (205).**

La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **189** et l'azoture **193** sont utilisés pour obtenir 63 mg (90% rdt) de l'imine **205** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>176</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, HC=N), 7.36-7.30 (m, 2H, ArH), 7.28-7.22 (m, 3H, ArH), 4.57 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.32-2.20 (m, 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHC=N), 1.91-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.82-1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.73-1.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40-1.16 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 139.6, 128.5, 127.9, 126.9, 65.1, 43.7, 29.9, 26.2, 25.6; IR (Film) 2925, 2851, 1667, 1450 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Benzyl-*N*-[(1*E*)-pyridin-3-ylmethylene]amine (206).**

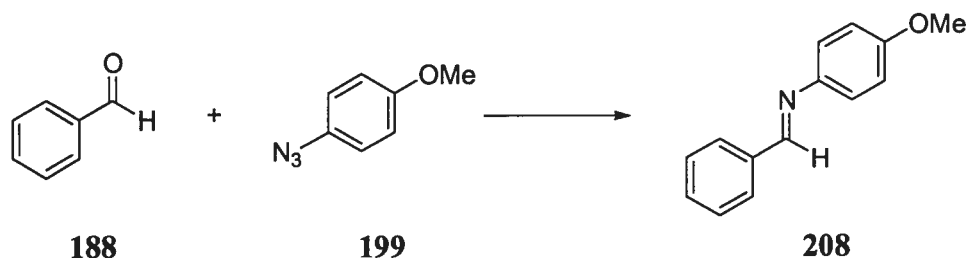
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **190** et l'azoture **193** sont utilisés pour obtenir 78 mg (94% rdt) de l'imine **206** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>181</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (s, 1H, HC=N), 8.64 (s, 1H, ArH), 8.40 (s, 1H, ArH), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.38-7.25 (m, 7H, ArH), 4.84 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.1, 151.7, 150.5, 138.8, 134.7, 131.7, 128.7, 128.1, 127.3, 123.8, 65.3; IR (Film) 3028, 2849, 1645, 1588, 1420, 1324, 1026, 736 cm<sup>-1</sup>.



***N*-Benzyl-*N*-[(1*E*, 2*E*)-3-phenylprop-2-enylidene]amine (207).**

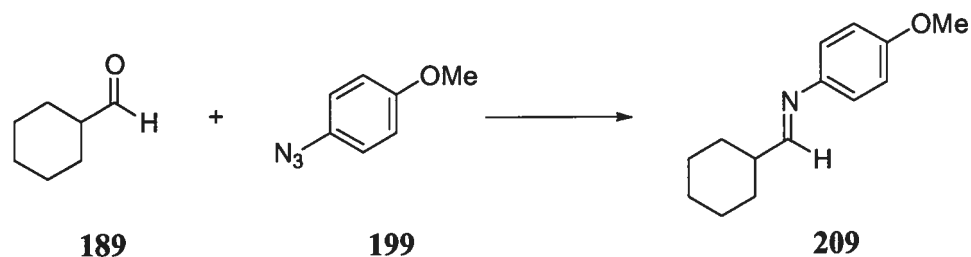
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée (note : une période de 48 h au lieu de 24 h est utilisée pour l'extraction de l'imine). L'aldéhyde **191** et l'azoture **193** sont utilisés pour obtenir 70 mg (99% rdt) de l'imine **207** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>175</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, HC=N), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.42-7.33 (m, 8H, ArH), 7.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, PhCH=CHC), 4.74 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.4, 142.0, 139.1, 135.6, 129.1, 128.8, 128.5, 128.1, 128.0, 127.2, 127.0, 65.2; IR (Film) 3027, 2127, 1677, 1634, 1495, 1450, 968 cm<sup>-1</sup>.

*N*-(4-Methoxyphenyl)-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]amine (208).



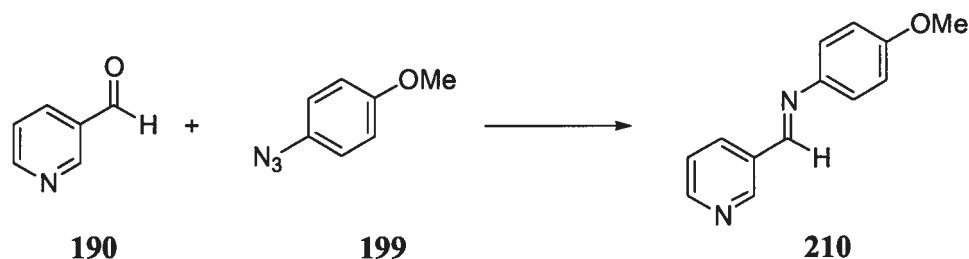
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **188** et l'azoture **199** sont utilisées pour obtenir 56 mg (75% rdt) de l'imine **208** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>182</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (s, 1H, HC=N), 7.92-7.88 (m, 2H, ArH), 7.49-7.46 (m, 3H, ArH), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.4, 158.3, 144.9, 136.4, 131.0, 128.7, 128.6, 122.2, 114.4, 55.5; IR (Film) 1623, 1509, 1248, 1032, 835 cm<sup>-1</sup>.

***N*-[(1*E*)-Cyclohexylmethylene]-*N*-(4-methoxyphenyl)amine (209).**



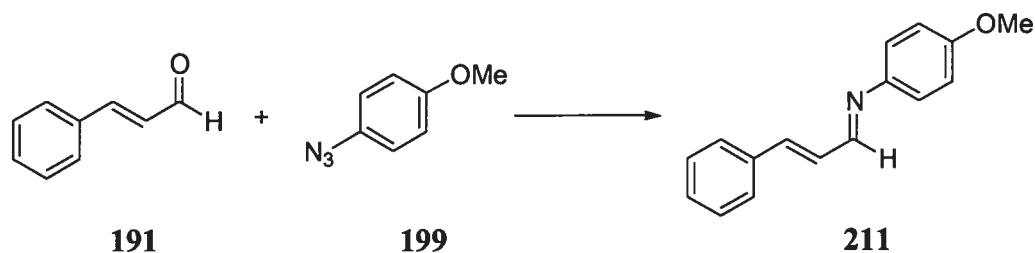
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **189** et l'azoture **199** sont utilisés pour obtenir 60 mg (76% rdt) de l'imine **209** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>183</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (s, 1H, HC=N), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>), 2.42-2.29 (m, 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHC=N), 1.97-1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.86-1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76-1.66 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.42-1.20 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 157.7, 145.3, 121.7, 114.2, 55.4, 44.0, 29.6, 26.0, 25.4; IR (Film) 2929, 1649, 1505, 1243, 1036, 826 cm<sup>-1</sup>.

***N*-(4-Methoxyphenyl)-*N*-[(1*E*)-pyridin-3-ylmethylene]amine (210).**



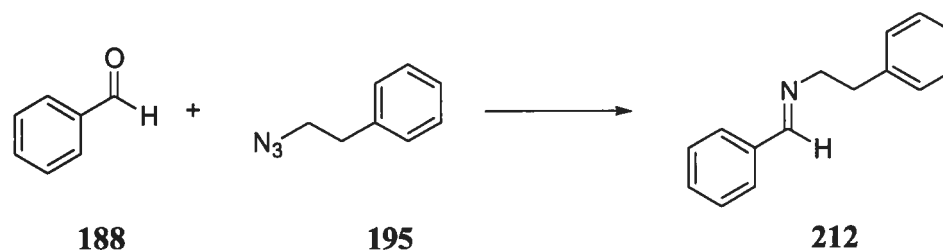
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **190** et l'azoture **199** sont utilisés pour obtenir 76 mg (100% rdt) de l'imine **210** avec une pureté >90% : RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (s, 1H, HC=N), 8.65 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, ArH), 8.48 (s, 1H, ArH), 8.24 (dt, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H, ArH), 7.24 (dt, *J* = 8.9, 2.2), 2H, ArH), 6.91, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.7, 154.8, 151.6, 150.7, 144.1, 134.6, 132.0, 123.8, 122.3, 114.4, 55.5; IR (Film) 1622, 1507, 1294, 1254, 1026, 835 cm<sup>-1</sup>.

***N*-(4-Methoxy-phenyl)-*N*-[(1*E*, 2*E*)-3-phenylprop-2-enylidene]amine (211).**



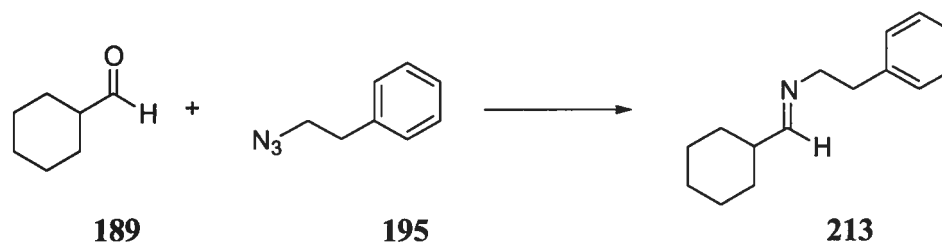
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée (note : une période de 48 h au lieu de 24 h est utilisée pour l'extraction de l'imine). L'aldéhyde **191** et l'azoture **199** sont utilisés pour obtenir 91 mg (98% rdt) de l'imine **211** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>182, 184</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1H, HC=N), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.43-7.31 (m, 3H, ArH), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.15-7.10 (m, 2H, PhCH=CHC), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5, 158.4, 144.4, 143.1, 135.7, 129.9, 128.9, 128.7, 127.4, 122.2, 114.4, 55.5; IR (Film) 1504, 1248, 1031, 828, 745, 691 cm<sup>-1</sup>.

***N*-(2-Phenylethyl)-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]amine (212).**



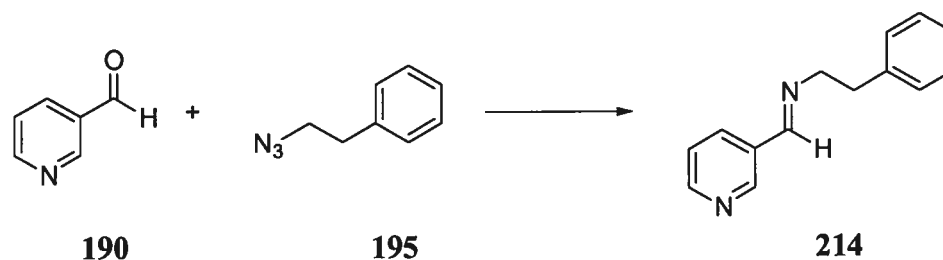
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **188** et l'azoture **195** sont utilisés pour obtenir 76 mg (96% rdt) de l'imine **212** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>185</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1H, HC=N), 7.77-7.72 (m, 2H, ArH), 7.47-7.42 (m, 3H, ArH), 7.35-7.21 (m, 5H, ArH), 3.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7, 140.1, 136.3, 130.7, 129.2, 128.7, 128.5, 128.2, 126.3, 63.4, 37.7; IR (Film) 3026, 2838, 1645, 1451, 749 cm<sup>-1</sup>.

***N*-[(1*E*)-Cyclohexylmethylene]-*N*-(2-phenylethyl)amine (213).**



La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **189** et l'azoture **195** sont utilisés pour obtenir 80 mg (98% rdt) de l'imine **213** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>185</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, HC=N), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.18 (t, *J* = 7.8, 3H, ArH), 3.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, *J* = 7.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16-2.06 (m, 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHC=N), 1.78-1.68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.68-1.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.33-1.08 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.6, 139.9, 129.1, 128.2, 126.0, 62.8, 43.3, 37.3, 29.6, 26.0, 25.4; IR (Film) 2930, 2850, 1668, 1450, 748, 699 cm<sup>-1</sup>.

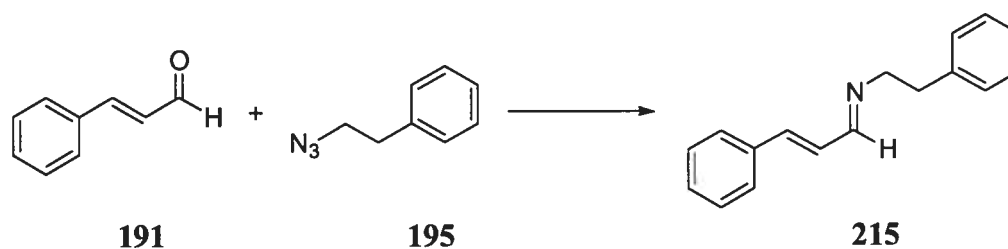
***N*-(2-Phenylethyl)-*N*-[(1*E*)-pyridin-3-ylmethylene]amine (214).**



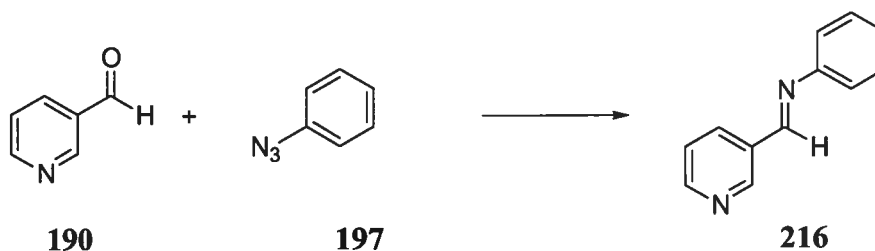
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **190** et l'azoture **195** sont utilisés pour obtenir 86 mg (100% rdt) de l'imine **214** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>185</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, HC=N), 8.62 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H, Ar*H*), 8.15 (s, 1H, Ar*H*), 8.06 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.34-7.24 (m, 3H, Ar*H*), 3.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.7, 151.5, 150.2, 139.7, 134.5, 131.8, 129.1, 128.5, 126.3, 123.7, 63.4, 37.4; IR (Film) 3027, 2846, 1647, 1419, 1026, 701 cm<sup>-1</sup>.



***N*-(2-Phenylethyl)-*N*-[(1*E*, 2*E*)-3-phenylprop-2-enylidene]amine (215).**

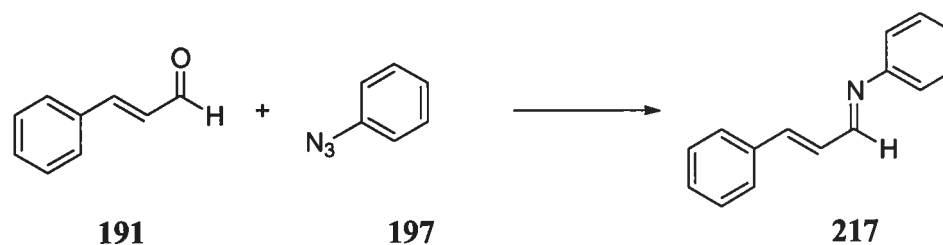


La procédure générale de la formation d'imines est utilisée (note : une période de 48 h au lieu de 24 h est utilisée pour l'extraction de l'imine). L'aldéhyde **191** et l'azoture **195** sont utilisés pour obtenir 90 mg (96% rdt) de l'imine **215** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>185</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, HC=N), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.41-7.30 (m, 5H, ArH), 7.28-7.21 (m, 3H, ArH), 6.95-6.90 (m, 2H, PhCH=CHC), 3.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1, 141.7, 139.9, 135.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.4, 128.1, 127.3, 126.2, 63.1, 37.5; IR (Film) 3026, 2837, 1635, 1451, 976, 749, 699 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Phenyl-*N*-[(1*E*)-pyridin-3-ylmethylene]amine (216).**

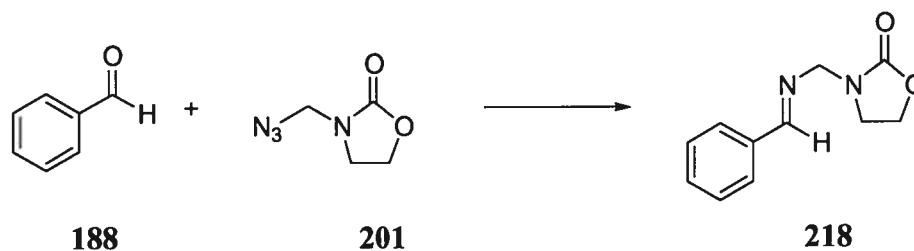
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée. L'aldéhyde **190** et l'azoture **197** sont utilisés pour obtenir 45 mg (66% rdt) de l'imine **216** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>186</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (s, 1H, HC=N), 8.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, ArH), 8.45 (s, 1H, ArH), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 3H, ArH), 7.26-7.18 (m, 3H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 151.8, 151.3, 150.8, 134.8, 131.7, 129.1, 126.4, 123.7, 120.7; IR (Film) 1627, 1588, 1486, 1419, 1204, 1024 cm<sup>-1</sup>.

***N*-Phényl-*N*-[(1*E*, 2*E*)-3-phénylprop-2-enylidène]amine (217).**



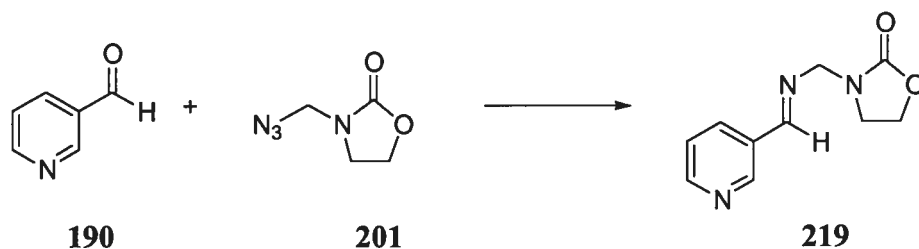
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée (note : une période de 48 h au lieu de 24 h est utilisée pour l'extraction de l'imine). L'aldéhyde **191** et l'azoture **197** sont utilisés pour obtenir 64 mg (75% rdt) de l'imine **217** avec une pureté >90% : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>175, 184</sup> RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, HC=N), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.45-7.35 (m, 5H, ArH), 7.45-7.35 (m, 3H, ArH), 7.28-7.19 (m, 3H, ArH), 7.18-7.14 (m, 2H, PhCH=CHC); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 151.5, 144.1, 135.5, 129.5, 129.1, 128.8, 128.4, 127.4, 126.1, 120.8. IR (Film) 2958, 2839, 1630, 1605, 1505, 1295, 1251, 1032, 986, 720 cm<sup>-1</sup>.

3-({[(1*E*)-Phenylmethylene]amino}methyl)-1,3-oxazolidin-2-one (**218**).



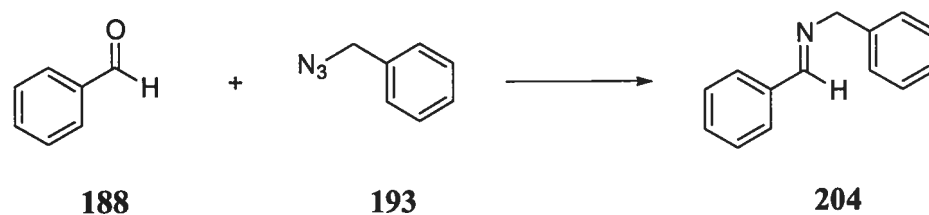
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée (note : l'utilisation de l'Et<sub>2</sub>O à 20 °C au lieu du MeOH à reflux est utilisée pour l'extraction de l'imine). L'aldéhyde **188** et l'azoture **201** sont utilisés pour obtenir 71 mg (97% rdt) de l'imine **218** avec une pureté >90% : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, HC=N), 7.77 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.44 (m, 3H, ArH), 5.03 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>N), 4.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.79 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.7, 158.2, 135.0, 131.3, 128.5, 128.4, 67.7, 62.0, 43.8; IR (Film) 2913, 1737, 1643, 1485, 1439, 1386, 1260, 1041, 972, 762, 695 cm<sup>-1</sup>.

3-({[(1*E*)-Pyridin-3-ylmethylene]amino}methyl)-1,3-oxazolidin-2-one (**219**).



La procédure générale de la formation d'imines est utilisée (note : l'utilisation de l'Et<sub>2</sub>O à 20 °C au lieu du MeOH à reflux est utilisée pour l'extraction de l'imine). L'aldéhyde **190** et l'azoture **201** sont utilisés pour obtenir 76 mg (92% rdt) de l'imine **219** avec une pureté >90% : RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, HC=N), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H, Ar*H*), 8.36 (s, 1H, Ar*H*), 8.05 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H, Ar*H*), 4.97 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>N), 4.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.72 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 158.1, 151.9, 150.2, 134.8, 130.7, 123.6, 67.5, 62.0, 43.8; IR (Film) 3345, 2917, 1736, 1647, 1484, 1424, 1328, 1258, 1116, 1040, 974, 812, 765, 707, 628 cm<sup>-1</sup>.

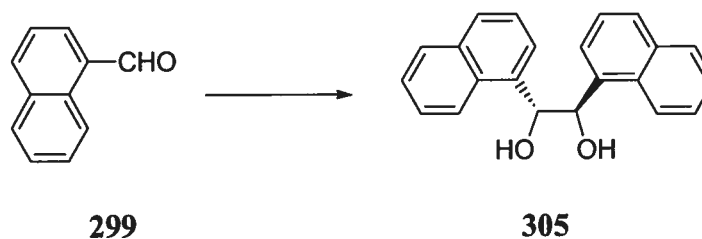
*Étude comparative des conversions en fonction du temps (Figure 11)*



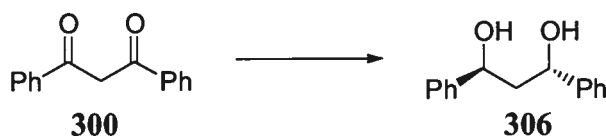
La procédure générale de la formation d'imines est utilisée (note : la réaction est effectuée dans le C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>). L'aldéhyde **188**, l'azoture **193**, la triphénylphosphine, le poly(styryldiphénylphosphine) (**146**) et notre réactif phosphine greffé sur polymère soluble (**187**) sont utilisés pour déterminer les conversions en imine **215** en fonction du temps. Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H sur des aliquots prélevés directement du milieu réactionnel. Les données résultantes décrites dans la Figure 11 se retrouvent au Tableau A1 en annexe.

**(1*R*, 2*R*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diol (304).**

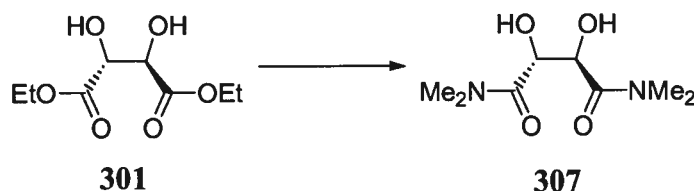
Le composé **304** a été préparé selon la procédure de Sharpless *et al.*<sup>122</sup> donnant 73.3 g (75% rdt) d'un solide beige : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 148-150 °C;  $[\alpha]_D^{20} +90.3$  (*c* 1.97, EtOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.21 (m, 6H, Ar*H*), 7.16-7.11 (m, 4H, Ar*H*), 4.71 (s, 2H, PhCHOH), 2.91 (s, 2H, CHOH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.2, 128.6, 128.4, 127.4, 79.5; IR (Film) 3384, 1194, 1038, 1010, 775 cm<sup>-1</sup>.

**(1*R*\*, 2*R*\*)-1,2-Di-1-naphthylethane-1,2-diol (305).**

Le composé **305** a été préparé selon la procédure de Inanaga *et al.*<sup>187</sup> donnant 2.1 g (90% rdt) d'un solide blanc : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 149-151 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar*H*), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ar*H*), 7.38 (q, *J* = 7.8 Hz, 4H, Ar*H*), 7.30-7.24 (m, 2H, Ar*H*), 5.77 (s, 2H, ArCHOH), 3.02 (s, 2H, CHOH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.5, 134.1, 131.3, 129.1, 129.0, 126.2, 125.8, 125.5, 125.2, 123.4, 74.8; IR (Film) 3294, 1061, 976 cm<sup>-1</sup>.

**(1*S*\*,3*S*\*)-1,3-Diphenylpropane-1,3-diol (306).**

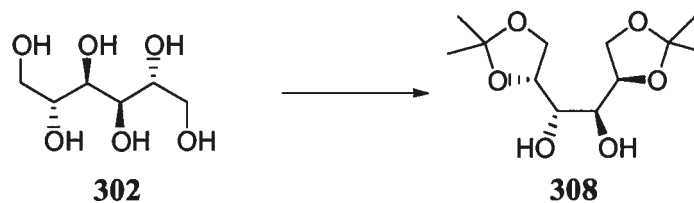
Le composé **306** a été préparé selon la procédure de Dale<sup>188</sup> donnant 2.2 g (38% rdt) d'un solide blanc : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 151-152 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.33 (m, 8H, ArH), 7.32-7.26 (m, 2H, ArH), 4.97 (td, 4.9, 4.9 Hz, 2H, PhCHOH), 3.07-2.98 (m, 2H, CHOH), 2.17 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.6, 128.9, 127.9, 126.0, 72.1, 46.8; IR (Film) 3320, 1453, 1058, 699 cm<sup>-1</sup>.

**(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-*N,N,N',N'*-tetramethylsuccinamide (307).**

Le composé **307** a été préparé selon la procédure de Seeback *et al.*<sup>189</sup> donnant 3.5 g (91% rdt) d'un solide blanc : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 185-188 °C;  $[\alpha]_D^{20} +41.3$  (*c* 0.75, EtOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.59 (s, 2H, C(O)CHOH), 4.28 (s, 2H, CHOH), 3.06 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.93 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 70.1, 37.3, 36.5; IR (Film) 3290, 1614, 1402, 1044, 862 cm<sup>-1</sup>.

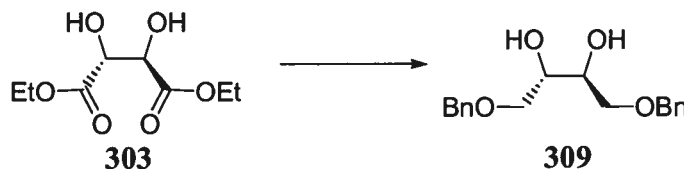


**(1*R*,2*R*,4*S*)-1,2-Bis-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethane-1,2-diol (308).**



Le composé **308** a été préparé selon la procédure de Schmid *et al.*<sup>190</sup> donnant 92 g (64% rdt) d'un solide blanc : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 119-121 °C;  $[\alpha]_D^{20} +1.9$  (*c* 2.00, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11-4.00 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH), 3.93 (dd, *J* = 7.6, 4.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH(O)CHOH), 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CHCHOH), 3.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CHOH), 1.34 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.7, 76.1, 71.3, 67.1, 27.1, 25.6; IR (Film) 3270, 1371, 1257, 1208, 1063, 907, 856 cm<sup>-1</sup>.

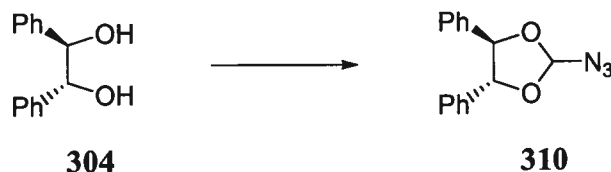
**(2*S*,3*S*)-1,4-Bis(benzyloxy)butane-2,3-diol (309).**



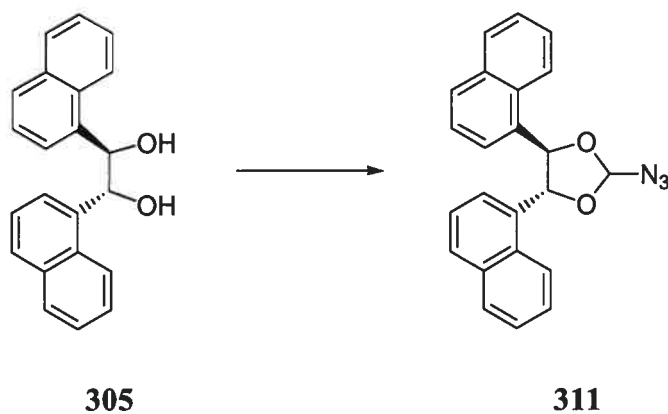
Le composé **309** a été préparé selon la procédure de Helgeson *et al.*<sup>191</sup> donnant 3.8 g (43% rdt) d'un solide blanc : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature. P. f. 55-56 °C;  $[\alpha]_D^{20} -6.4$  (*c* 2.97, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.29 (m, 10H, ArH), 4.58 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.54 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.92-3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.62 (dd, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.58 (dd, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>O), 3.25 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, CHOH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.3, 128.9, 128.3(2), 74.0, 72.4, 71.0; IR (Film) 3271, 2863, 1453, 1097, 1062 cm<sup>-1</sup>.

**Procédure générale de la formation d'azotures d'orthoacyles**

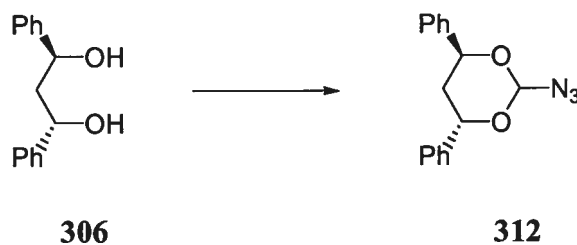
**(4*R*,5*R*)-2-Azido-4,5-diphenyl-1,3-dioxolane (310).**



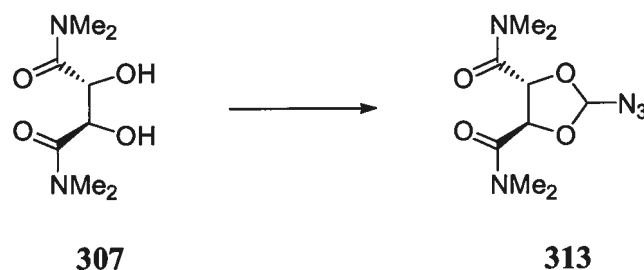
À une solution de 20.0 g (93.4 mmol, 1.00 éq.) du diol **304** en présence de 888 mg (4.67 mmol, 0.05 éq.) de *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O dans 0.95 L (0.10 M) de THF est additionné 10.7 mL (98.0 mmol, 1.05 éq.) de triméthylorthoformate (ou triisopropylorthoformate). La réaction est agitée pendant 1 h, suivi par l'addition de 62.0 mL (466 mmol, 5.00 éq.) d'azidotriméthylsilane. La solution est portée au reflux du THF pour 24 h. La réaction est refroidie, diluée avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir une huile qui est directement purifiée par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (90% hexanes/PhMe) pour obtenir 14.80 g (60% rdt) d'une huile incolore : *R*<sub>f</sub> 0.75 (100, toluène); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +60.7 (*c* 1.99, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.42 (m, 8H, ArH), 7.37-7.34 (m, 2H, ArH), 6.70 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN<sub>3</sub>), 5.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, OCHAr), 4.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, OCHAr); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.6, 134.7, 128.9, 128.7, 128.6(2), 126.7, 126.6, 108.9, 86.7, 84.5; IR (Film) 2114, 1237, 1113, 1033, 760, 699, 631 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 67.40; H, 4.90; N, 15.72. Trouvée: C, 67.72; H, 5.00; N, 15.72.

**(4*R*\*,5*R*\*)-2-Azido-4,5-di-1-naphthyl-1,3-dioxolane (311).**

La procédure générale de la formation d'azotures d'orthoacyles est utilisée. Le diol **305**, l'azidotriméthylsilane et le triméthylorthoformate sont utilisés pour obtenir 632 mg (65% rdt) de l'azoture d'orthoacyle **311**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (90% Hexanes/toluène) : P. f. 64-65 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (95% hexanes/Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.88 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.81 (dd, *J* = 16.0, 8.2 Hz, 2H, Ar*H*), 7.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar*H*), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.13 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar*H*), 6.97 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, Ar*H*), 6.89 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN<sub>3</sub>), 6.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.7, 133.4, 132.0, 130.9(2), 130.8, 129.6, 129.2, 128.6, 128.4, 126.0, 125.7(2), 125.5, 125.4, 125.2, 125.1, 124.3, 122.8, 122.5, 109.3, 82.8, 82.3; IR (Film) 2109, 1598, 1513, 1337, 1234, 1113, 1034, 916, 799, 774, 647 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 75.19; H, 4.66; N, 11.44. Trouvée: C, 75.45; H, 4.61; N, 10.99.

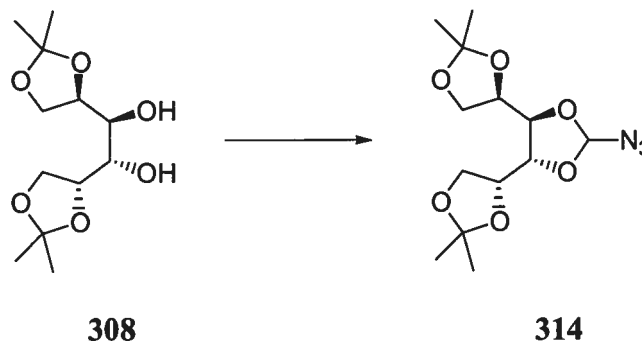
**(4*R*\*,6*R*\*)-2-Azido-4,6-diphenyl-1,3-dioxane (312).**

La procédure générale de la formation d'azotures d'orthoacyles est utilisée. Le diol **306**, l'azidotriméthylsilane et le triméthylorthoformate sont utilisés pour obtenir 645 mg (57% rdt) de l'azoture d'orthoacycle **312**, une huile incolore, qui est obtenu par chromatographie tamponée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% hexanes) : R<sub>f</sub> 0.55 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.36 (m, 10H, ArH), 5.79 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN<sub>3</sub>), 5.51 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, 1H, OCHAr), 5.00 (dd, *J* = 10.8, 3.4 Hz, 1H, OCHAr), 2.58 (ddd, *J* = 14.2, 10.9, 5.8 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.50 (dt, *J* = 14.3, 3.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.1, 138.5, 129.0, 128.6, 128.1, 127.9, 126.3, 125.8, 100.7, 73.7, 72.9, 34.6. IR (Film) 2910, 2113, 1243, 1071, 999, 696 cm<sup>-1</sup>.

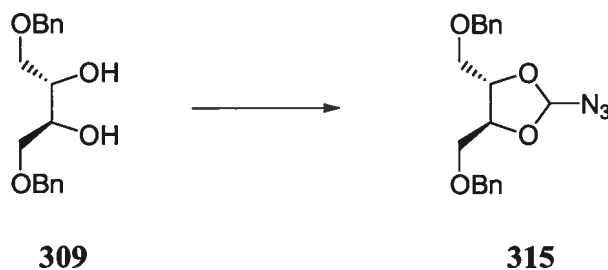
**(4*R*,5*R*)-2-Azido-*N,N,N,N'*-tetramethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxamide (313).**

La procédure générale de la formation d'azotures d'orthoacyles est utilisée. Le diol **307**, l'azidotriméthylsilane et le triméthylorthoformate sont utilisés pour obtenir 773 mg (62% rdt) de l'azoture d'orthoacyle **313**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (80% hexanes/AcOEt) : P. f. 58-59 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (5% Et<sub>3</sub>N)(80% hexanes/AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -18.7 (*c* 4.61, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.19 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN<sub>3</sub>), 5.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, OCHC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.15 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, OCHC(O)(NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.06 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 166.2, 109.2, 76.16, 74.8, 36.8(2), 35.7, 35.6; IR (Film) 2939, 2119, 1655, 1504, 1404, 1241, 1119, 1066, 913 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C, 42.02; H, 5.88; N, 27.22. Trouvée: C, 42.06; H, 5.98; N, 27.21.

**(4*R*,5*R*)-2-Azido-4,5-bis-4'-[(4'*R*)-2',2',-dimethyl-1,3-dioxolane]-1,3-dioxolane (314).**



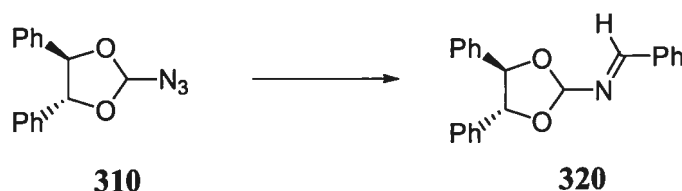
La procédure générale de la formation d'azotures d'orthoacyles est utilisée. Le diol **308**, l'azidotriméthylsilane et le triméthylorthoformate sont utilisés pour obtenir 762 mg (65% rdt) de l'azoture d'orthoacyle **314**, une huile incolore, qui est obtenu par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% Hexanes) : R<sub>f</sub> 0.35 (95% hexanes/Et<sub>3</sub>N); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12.3 (*c* 6,19, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.17 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN<sub>3</sub>), 4.27 (dd, *J* = 5.4, 4.3 Hz, 1H, OCHCH), 4.20-4.17 (m, 2H, OCHCH), 4.13 (dd, *J* = 14.7, 6.32 Hz, 1H, OCHCH), 4.06-3.99 (m, 3H, OCHCH et OCH<sub>2</sub>CH), 3.93 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 1.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.8(2), 109.0, 80.1, 78.5, 75.5, 75.0, 66.8, 65.4, 26.5, 26.2, 24.9, 24.7; IR (Film) 2988, 2937, 2116, 1383, 1373, 1218, 1126, 1074, 843 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 49.52; H, 6.71; N, 13.33. Trouvée: C, 49.56; H, 6.96; N, 13.38.

**(4*S*,5*S*)-2-Azido-4,5-bis[(benzyloxy)methyl]-1,3-dioxolane (315).**

La procédure générale de la formation d'azotures d'orthoacyles est utilisée. Le diol **309**, l'azidotriméthylsilane et le triméthylorthoformate sont utilisés pour obtenir 460 mg (68% rdt) de l'azoture d'orthoacyle **315**, une huile incolore, qui est obtenu par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% Hexanes) : R<sub>f</sub> 0.35 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.0 (*c* 7.09, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.34 (m, 10H, ArH), 6.28 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN<sub>3</sub>), 4.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.38-4.35 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>), 4.30-4.27 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>), 3.78-3.63 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6(2), 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 108.9, 77.8, 77.7, 73.5, 73.4, 70.3, 69.2; IR (Film) 2864, 2119, 1238, 1098 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 64.21; H, 5.96; N, 11.82. Trouvée: C, 64.49; H, 6.06; N, 11.64.

**Procédure générale de la formation d'orthoacylimines**

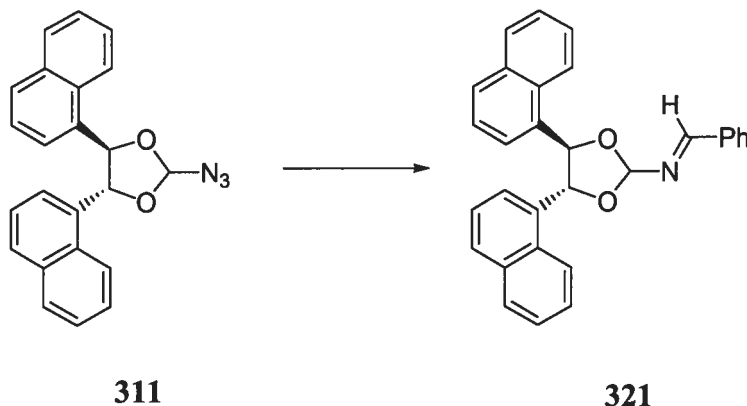
***N*-[(4*R*,5*R*)-4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan-2-yl]-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]amine (320).**



À une solution de 1.00 g (3.75 mmol, 1.00 éq.) d'azoture d'orthoacycle **310** et de 437 mg (4.13 mmol, 1.10 éq.) de benzaldéhyde dans 38 mL (0.10 M) de THF est additionné 309 mg (4.13 mmol, 1.10 éq.) de triméthylphosphine (une évolution d'azote est observée). La solution est agitée de 5 à 10 h à la température de la pièce. Le solvant réactionnel est évaporé sous pression réduite et directement purifié par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% hexanes) pour obtenir 2.22 g (89% rdt) d'une huile incolore : R<sub>f</sub> 0.20 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +44.4 (*c* 2.16, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H, HC=N), 7.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, ArH), 7.55-7.50 (m, 2H, ArH), 7.45-7.38 (m, 11H, ArH), 6.50 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 5.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.0, 137.5, 136.9, 135.6, 132.3, 129.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 127.7, 127.2, 114.8, 87.1, 85.0; IR (Film) 2897, 1643, 1452, 1122, 1052, 761 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 80.22; H, 5.81; N, 4.25. Trouvée: C, 79.93; H, 6.17; N, 4.37.

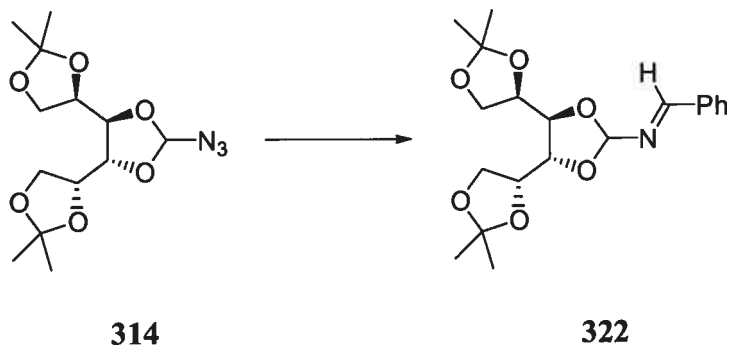


***N*-[(4*R*\*,5*R*\*)-4,5-Di-1-naphthyl-1,3-dioxolan-2-yl]-*N*-[(1*E*)phenylmethylene]amine (**321**).**



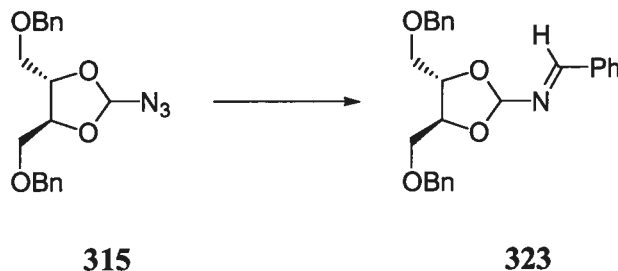
La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **311**, le benzaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 621 mg (84% rdt) de l'orthoacylimine **321**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% hexanes) : P. f. 55-56 °C; R<sub>f</sub> 0.25 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H, HC=N), 8.07-8.01 (m, 3H, ArH), 7.91-7.81 (m, 5H, ArH), 7.63-7.48 (m, 7H, ArH), 7.40-7.31 (m, 2H, ArH), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.06 (t, *J* = 7.8, 1H, ArH), 6.74 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 6.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, OCHAr), 6.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, OCHAr); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.7, 135.7, 134.4, 134.2, 134.0, 133.2, 132.5, 131.7, 129.9, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 126.4, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0(2), 125.9, 125.6, 124.0, 123.7, 115.3, 83.7, 82.8; IR (Film) 2880, 1643, 1122, 1052, 776 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C, 83.89; H, 5.40; N, 3.26. Trouvée: C, 83.78; H, 5.54; N, 3.28.

*N*-[(4*R*,5*R*)-4,5-Bis-4'-[(4'*R*)-2',2',-dimethyl-1,3-dioxolane]-1,3-dioxolan-2-yl]-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]amine (322).



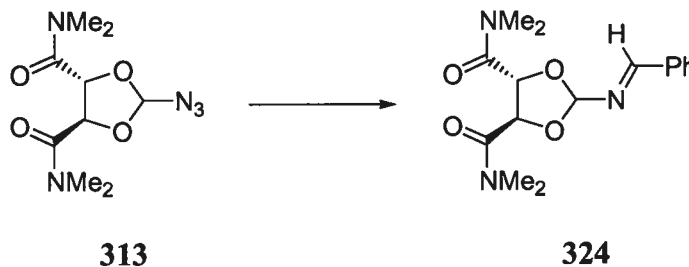
La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **314**, le benzaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 447 mg (76% rdt) de l'orthoacylimine **322**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (90% hexanes/AcOEt) : P. f. 95-96 °C; R<sub>f</sub> 0.30 (5% Et<sub>3</sub>N)(90% hexanes/AcOEt): [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +19.51 (*c* 2.16, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s, 1H, HC=N), 7.80 (dt, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.49-7.40 (m, 3H, ArH), 6.06 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 4.44-4.37 (m, 2H, OCHCH), 4.32-4.26 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H, OCHCH), 4.16-4.02 (m, 5H, OCHCH et OCH<sub>2</sub>CH), 1.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1, 135.2, 132.4, 129.5, 129.1, 115.2, 110.3, 110.1, 80.3, 79.2, 76.8, 76.0, 67.6, 66.4, 27.3, 27.0, 25.8, 25.5; IR (Film) 2986, 1645, 1371, 1215, 1131, 1050, 844 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>: C, 63.64; H, 7.21; N, 3.71. Trouvée: C, 63.57; H, 7.31; N, 3.72.

***N*-{(4*S*,5*S*)-4,5-Bis[(benzyloxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-yl}-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]amine (323).**



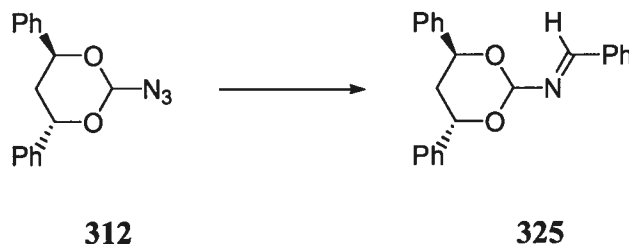
La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **315**, le benzaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 1.32 g (85% rdt) de l'orthoacylimine **323**, une huile incolore, qui est obtenue par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (75% hexanes/AcOEt) : R<sub>f</sub> 0.35 (5% Et<sub>3</sub>N)(75% hexanes/AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.00 (*c* 5.49, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 1H, HC=N), 7.81 (dt, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.50-7.30 (m, 13H, ArH), 6.15 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 4.65 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 4.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 4.41 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H, OCHCH<sub>2</sub>), 4.31 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H, OCHCH<sub>2</sub>), 3.86-3.68 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.0, 138.4(2), 135.4, 132.2, 129.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.1, 114.8, 78.2, 78.0, 74.0, 73.9, 71.8, 70.5; IR (Film) 2860, 1644, 1552, 1099, 1046, 737, 697 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 74.80; H, 6.52; N, 3.35. Trouvée: C, 74.51; H, 6.79; N, 3.40.

**(4*R*,5*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-2-[[*(E)*-phenylmethylene]amino]-1,3-dioxolane-4,5 dicarboxamide (324).**



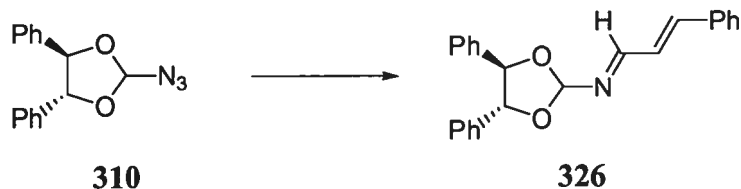
La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **313**, le benzaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 395 mg (87% rdt) de l'orthoacylimine **324**, un solide blanc, qui est obtenue par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (80% AcOEt/hexanes) : P. f. 150-151 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (5% Et<sub>3</sub>N)(80% AcOEt/hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -24.16 (c 1.49, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 1H, HC=N), 7.80 (dt, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 2H, Ar*H*), 7.48-7.39 (m, 3H, Ar*H*), 6.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 5.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, OCHC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, OCHC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.98 (d, *J* = 12.8 Hz, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 167.7, 163.7, 135.2, 132.5, 129.7, 129.1, 115.2, 77.1, 74.8, 74.8, 37.7, 37.6, 36.3(2); IR (Film) 2938, 1644, 1401, 1128, 1055 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.17; H, 6.53; N, 13.16. Trouvée: C, 60.04; H, 6.77; N, 12.96.

***N*-[(4*R*\*,6*R*\*)-4,6-Diphenyl-1,3-dioxan-2-yl]-*N*-[(1*E*)-phenylmethylene]amine (325).**



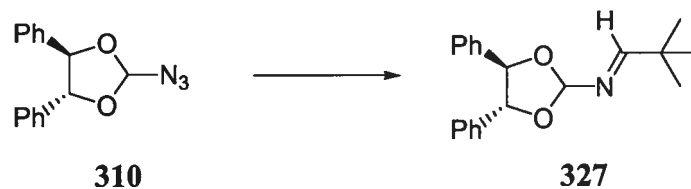
La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **312**, le benzaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 453 mg (74% rdt) de l'orthoacylimine **325**, une huile incolore, qui est obtenue par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% hexanes) : R<sub>f</sub> 0.35 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H, HC=N), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.57-7.34 (m, 11H, ArH), 6.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 5.61 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, OCHAr), 5.10 (dd, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 1H, OCHAr), 2.66 (dq, *J* = 14.1, 5.8 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH), 2.55 (dt, *J* = 13.9, 2.8 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 141.5, 139.8, 135.7, 132.4, 129.8, 129.5, 129.1, 129.0, 128.5, 128.1, 127.2, 126.7, 105.3, 74.6, 73.6, 35.1; IR (Film) 2863, 1648, 1450, 1346, 1102, 1073 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C, 80.44; H, 6.16; N, 4.08. Trouvée: C, 79.90; H, 6.20; N, 4.05.

***N*-[(4*R*,5*R*)-4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan-2-yl]-*N*-[(1*E*,2*E*)-3-phenylprop-2-enylidene]amine (326).**



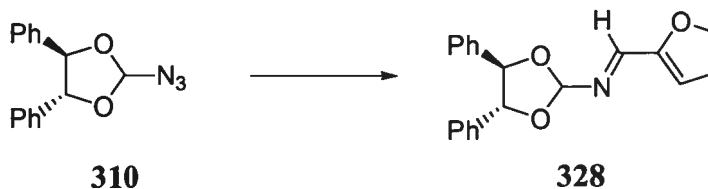
La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacycle **310**, le cinnamaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 2.42 g (86% rdt) de l'orthoacylimine **326**, un solide jaune pâle, qui est obtenu par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% hexanes) : P. f. 98-99 °C; R<sub>f</sub> 0.20 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +4.0 (c 2.09, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, HC=N), 7.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, ArH), 7.46-7.39 (m, 13H, ArH), 7.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, ArCHCHC=N), 6.40 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 5.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 145.8, 137.3, 136.8, 135.8, 130.3, 129.4, 129.0(2), 128.9, 128.1, 127.9, 127.7, 127.3, 114.8, 87.2, 85.0; IR (Film) 2893, 1634, 1104, 1053, 983, 750 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C, 81.10; H, 5.96; N, 3.94. Trouvée: C, 80.99; H, 6.03; N, 3.96.

***N*-[(1*E*)-2,2-Dimethylpropylidene]-*N*-[(4*R*,5*R*)-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan-2-yl]amine (327).**



La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **310**, le triméthylacétaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 2.32 g (93% rdt) de l'orthoacylimine **327**, une huile incolore, qui est obtenue par chromatographie tamponnée avec 3% Et<sub>3</sub>N (97% hexanes) : *R<sub>f</sub>* 0.35 (3% Et<sub>3</sub>N)(97% hexanes);  $[\alpha]_D^{20} +37.5$  (*c* 1.98, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H, HC=N), 7.48-7.46 (m, 2H, ArH), 7.42-7.35 (m, 8H, ArH), 6.25 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 5.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr), 4.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr), 1.26 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.8, 138.0, 137.1, 129.0, 128.9, 128.8(2), 127.8, 127.1, 115.3, 87.1, 85.0, 36.8, 27.1; IR (Film) 2962, 1665, 1143, 1023 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: C, 77.64; H, 7.49; N, 4.53. Trouvée: C, 77.68; H, 7.79; N, 4.42.

*N*-[(4*R*,5*R*)-4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan-2-yl]-*N*-[(1*E*)-2-furylmethylene]amine  
(328).



La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **310**, le 2-furaldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 1.88 g (76% rdt) de l'orthoacylimine **328**, une huile jaune, qui est obtenue par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% hexanes) : R<sub>f</sub> 0.20 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +30.4 (*c* 3.59, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1H, HC=N), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.40-7.31 (m, 10H, Ar*H*), 7.03 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.57 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H, Ar*H*), 6.44 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 5.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, OCHAr), 4.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, OCHAr); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.5, 151.1, 146.4, 137.1, 136.7, 129.0, 128.9, 127.6, 127.2, 117.3, 114.4, 112.5, 87.1, 84.8; IR (Film) 2894, 1645, 1123, 1017 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 75.22; H, 5.37; N, 4.39. Trouvée: C, 75.14; H, 5.45; N, 4.47.



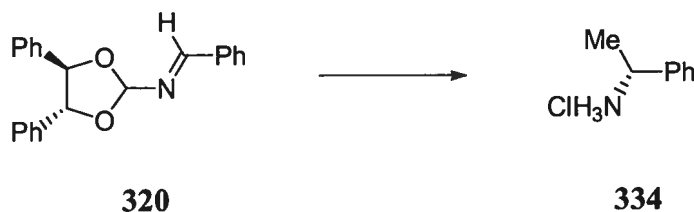
*N*-[(4*R*,5*R*)-4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan-2-yl]-*N*-[(1*E*)-2-methylpropylidene]amine (329).



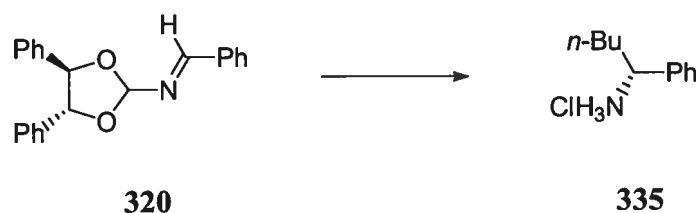
La procédure générale de la formation d'orthoacylimines est utilisée. L'azoture d'orthoacyle **310**, l'isobutyraldéhyde et la triméthylphosphine sont utilisés pour obtenir 399 mg (36% rdt) de l'orthoacylimine **329**, une huile incolore, qui est obtenue par chromatographie tamponnée avec 5% Et<sub>3</sub>N (95% hexanes) : R<sub>f</sub> 0.55 (5% Et<sub>3</sub>N)(95% hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +42.0 (*c* 3.14, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, HC=N), 7.40-7.29 (m, 10H, ArH), 6.16 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHN), 5.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr), 4.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCHAr), 2.66 (m, 1H, CCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.6, 136.9, 136.3, 128.4, 128.3(2), 127.1, 126.6, 114.6, 86.5, 84.4, 33.8, 18.8; IR (Film) 2897, 1668, 1124, 1018 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Trouvée: C, 77.04; H, 7.38; N, 4.90.

**Procédure générale de la formation d'amines•HCl**

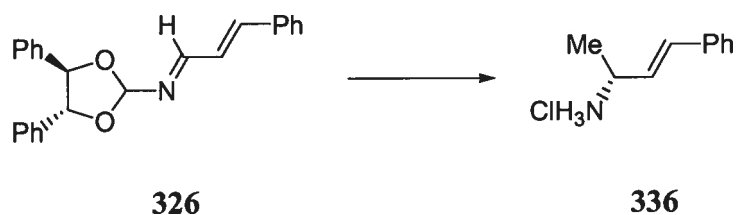
**(1*R*)-1-Phenylethanaminium chloride (334).**



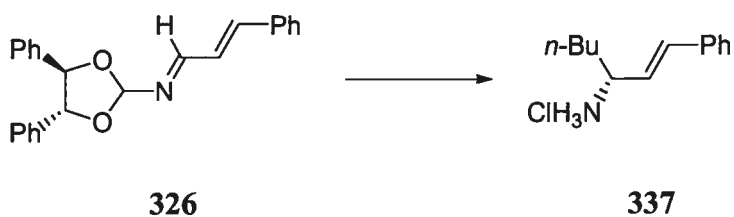
À une solution de 526 mg (1.60 mmol, 1.00 éq.) d'orthoacylimine **320** dans 16 mL (0.10 M) de DME à -78 °C est additionné, goutte-à-goutte, 1.8 mL (2.4 mmol, 1.50 éq.) de MeLi (1.35 M)<sup>192</sup> en maintenant la température interne inférieure à -70 °C. La réaction est ensuite agitée pendant 2 h à -78 °C et neutralisée par l'ajout de 2 mL MeOH. Le mélange réactionnel est laissé remonter à la température de la pièce pour ensuite ajouter 10 mL d'une solution HCl/MeOH (50% v/v). Le mélange est laissé pour 10 h ou jusqu'à disparition de l'orthoacylamide par CCM. L'ajout d'environ 5g de gel de silice suivi par l'évaporation du milieu réactionnel sous pression réduite permet de purifier directement par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) pour obtenir 343 mg (100% rdt) du diol **304** ainsi que 252 mg (100% rdt) d'un solide blanc avec un ratio diastéréomère de (91:9) déterminé par analyse GC du dérivé trifluoroamide sur phase stationnaire chirale (Chiraldex B-PH, 30 m, 110 °C, H<sub>2</sub>, 10 psi, FID); (*S*)-**334** *tr*, 15.3 min, (*R*)-**334** *tr* 16.0 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>193</sup> P. f. 151-152 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +3.3 (*c* 2.09, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53-7.39 (m, 5H, ArH), 5.08 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.49 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, ArCH(NH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 1.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 138.7, 129.3, 129.2, 126.8, 51.4, 19.9; IR (Film) 2877, 1610, 1513, 763, 694 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClN: C, 60.95; H, 7.67; N, 8.89; Trouvée: C, 60.84; H, 7.80; N, 8.77.

**(1*R*)-1-Phenylpentan-1-aminium chloride (335).**

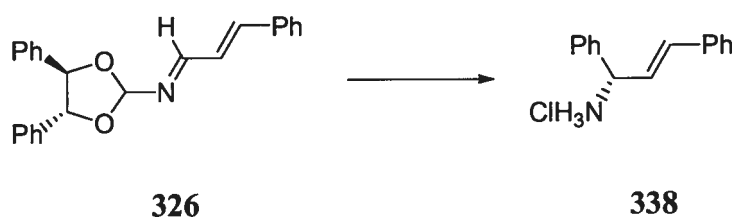
La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **320** et le *n*-BuLi sont utilisés pour obtenir 305 mg (95% rdt) de l'amine•HCl **335**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (86:14) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 205.8 nm); (*R*)-**335** *tr*, 8.3 min, (*S*)-**335** *tr* 11.9 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>194</sup> P. f. >250 °C; *R*<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -18.9 (*c* 12.81, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48-7.41 (m, 5H, *ArH*), 4.97 (br, 3H, *NH*<sub>3</sub>), 4.24 (dd, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H, *ArCH*(*NH*<sub>3</sub>)*CH*<sub>2</sub>), 2.06-1.94 (m, 2H, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>), 1.40-1.27 (m, 3H, *CHCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>), 1.18-1.13 (m, 1H, *CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, *CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 137.4, 129.3(2), 127.4, 56.0, 34.3, 27.9, 22.2, 13.1; IR (Film) 2873, 1599, 1514, 1458, 1396, 759, 697 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ClN: C, 66.15; H, 9.08; N, 7.01; Trouvée: C, 66.35; H, 9.40; N, 6.82.

**(2*R*,3*E*)-4-Phenylbut-3-en-2-aminium chloride (336).**

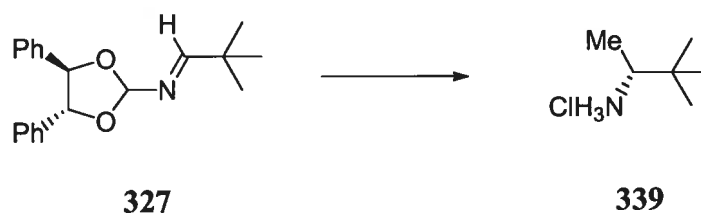
La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **326** et le MeLi sont utilisés pour obtenir 261 mg (100% rdt) de l'amine•HCl **336**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (88:12) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 205.8 nm); (*R*)-**336** *tr*, 21.7 min, (*S*)-**336** *tr* 26.6 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>195</sup> P. f. 155-156 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +18.1 (*c* 8.01, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ar*H*), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar*H*), 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, ArCHCH), 6.27 (dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz, 1H, CHCHC(NH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 5.15 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.00 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H, ArCH(NH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 1.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 137.3, 135.2, 129.9, 129.6, 127.9, 127.5, 50.8, 19.9; IR (Film) 2874, 1610, 1512, 1447, 1383, 1197, 963, 749, 694 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN: C, 65.39; H, 7.68; N, 7.63. Trouvée: C, 65.78; H, 7.94; N, 7.43.

**(1*E*,3*R*)-1-Phenylhept-1-en-3-aminium chloride (337).**

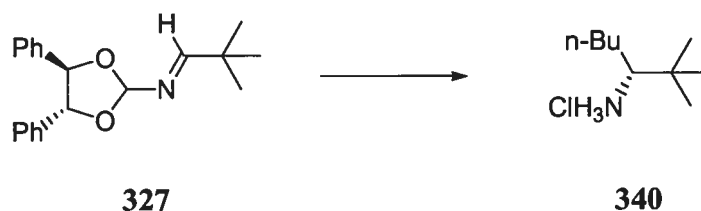
La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **326** et le *n*-BuLi sont utilisés pour obtenir 320 mg (100% rdt) de l'amine•HCl **337**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (85:15) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 254.3 nm); (*S*)-**337** *tr*, 22.8 min, (*R*)-**337** *tr* 26.3 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>195</sup> P. f. 168-169 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -34.5 (*c* 7.80, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar*H*), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar*H*), 6.79 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, Ar*CH*CH), 6.20 (dd, *J* = 15.9, 8.7 Hz, 1H, CH*CH*C(NH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 5.07 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 3.86 (td, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H, Ar*CH*(NH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 1.87-1.83 (m, 1H, CH*CH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.78-1.74 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41-1.36 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 137.2, 137.0, 129.9, 129.7, 128.0, 126.1, 55.5, 34.4, 28.9, 23.5, 14.4; IR (Film) (neat) 2860, 1597, 1509, 1448, 1382, 964, 746, 692 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClN: C, 69.16; H, 8.93; N, 6.20. Trouvée: C, 69.25; H, 9.13; N, 6.15.

**(1*S*,2*E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-aminium chloride (338).**

La procédure générale de la formation d'amine·HCl est utilisée. L'orthoacylimine **326** et le PhLi sont utilisés pour obtenir 218 mg (90% rdt) de l'amine·HCl **338**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (88:12) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 10% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 205.8 nm); (*R*)-**338** *tr*, 17.7 min, (*S*)-**338** *tr* 19.7 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>196</sup> P. f. 212-213 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -15.8 (*c* 5.18, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ar*H*), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H, Ar*H*), 7.41 (t, *J* = 7.2, 1H, Ar*H*), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ar*H*), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, Ar*CHCH*), 6.52 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H, *CHCHC*(NH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 5.10 (d, *J* = 7.56 Hz, 1H, Ar*CH*(NH<sub>3</sub>)CH), 5.03 (br, 3H, NH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 137.6, 136.1, 134.7, 129.4, 129.1, 128.9, 128.7, 127.4, 126.9, 125.5, 57.4. IR (Film) 2865, 1573, 1513, 958, 740, 695 cm<sup>-1</sup>.

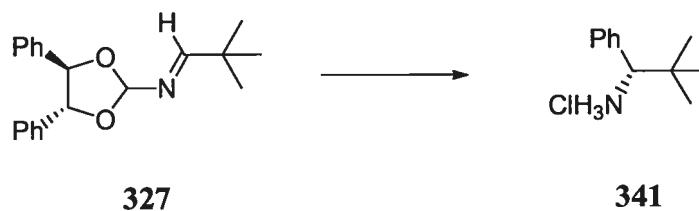
**(2*R*)-3,3-Dimethylbutan-2-aminium chloride (339).**

La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **327** et le MeLi sont utilisés pour obtenir 111 mg (62% rdt) de l'amine•HCl **339**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (93:7) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 205.8 nm); (*R*)-**339** *tr*, 3.1 min, (*S*)-**339** *tr* 4.5 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>193</sup> P. f. >250 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.47 (*c* 2.84, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.60 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 3.13 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CCH(NH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 56.7, 33.0, 25.1, 13.7; IR (Film) 2894, 1630, 1518, 1475, 721 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>ClN: C, 52.35; H, 11.72; N, 10.18. Trouvée: C, 51.95; H, 12.08; N, 10.11.

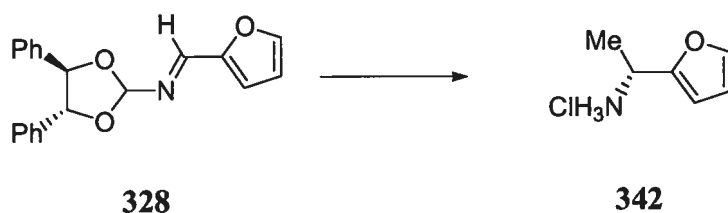
**(3*R*)-2,2-Dimethylheptan-3-aminium chloride (340).**

La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **327** et le *n*-BuLi sont utilisés pour obtenir 167 mg (70% rdt) de l'amine•HCl **340**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (96:4) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 205.8 nm); (*R*)-**340** *tr*, 2.9 min, (*S*)-**340** *tr* 3.5 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>111</sup> P. f. 158-159 °C; *R*<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +35.6 (*c* 1.96, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.91 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 2.88 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H, CCH(NH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 1.82-1.71 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.58-1.30 (m, 5H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 61.6, 33.3, 28.9, 28.7, 25.3, 22.6, 13.2. IR (Film) 2896, 1602, 1519, 1469 cm<sup>-1</sup>.

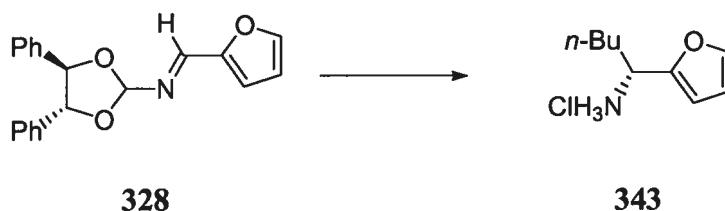


**(1*S*)-2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-aminium chloride (341).**

La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **327** et le PhLi sont utilisés pour obtenir 142 mg (54% rdt) de l'amine•HCl **341**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (99:1) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 254.3 nm); (*S*)-**341** *tr*, 4.6 min, (*R*)-**341** *tr* 5.6 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>197</sup> P. f. >250 °C; R<sub>f</sub> 0.55 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -5.8 (*c* 7.28, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56-7.40 (m, 5H, ArH), 5.13 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.18 (s, 1H, CCH(NH<sub>3</sub>)Ph), 1.05 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 135.8, 128.9, 128.6, 128.5, 64.8, 34.2, 25.8. IR (Film) 2899, 1598, 1519, 774, 721, 703 cm<sup>-1</sup>.

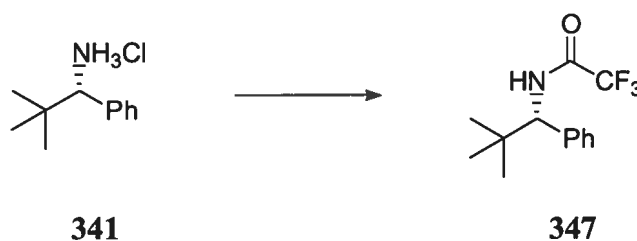
**(1*R*)-1-(2-Furyl)ethanaminium chloride (342).**

La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **328** et le MeLi sont utilisés pour obtenir 149 mg (75% rdt) de l'amine•HCl **342**, un solide jaune déliquescent, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (89:11) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 205.8 nm); (*R*)-**342** *tr*, 5.7 min, (*S*)-**342** *tr* 6.3 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>198</sup> R<sub>f</sub> 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +5.1 (*c* 4.28, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.58 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, Ar*H*), 6.46 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.07 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.55 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, ArCH(NH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 1.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 152.8, 144.8, 111.9, 109.4, 45.8, 18.2. IR (Film) 2873, 1594, 1513, 1384, 1010, 928, 752 cm<sup>-1</sup>.

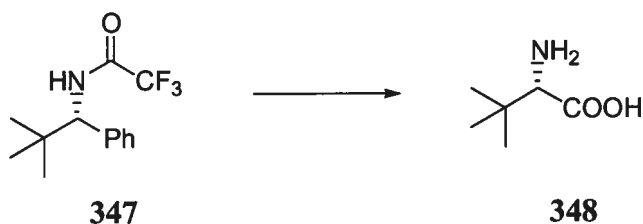
**(1*R*)-1-(2-Furyl)pentan-1-aminium chloride (343).**

La procédure générale de la formation d'amine•HCl est utilisée. L'orthoacylimine **328** et le *n*-BuLi sont utilisés pour obtenir 77 mg (33% rdt) de l'amine•HCl **343**, un solide jaune, qui est obtenu par chromatographie (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Un ratio diastéréomère de (85:15) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 2.0 mL/min, 205.8 nm); (*R*)-**343** *tr*, 5.4 min, (*S*)-**343** *tr* 6.3 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>199</sup> P. f. 141-142 °C; *R<sub>f</sub>* 0.35 (85% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH);  $[\alpha]_D^{20}$  -10.6 (*c* 3.21, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.49 (dq, *J* = 3.3, 0.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.45 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H, Ar*H*), 4.99 (br, 3H, NH<sub>3</sub>), 4.31 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, ArCH(NH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 2.02-1.84 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.46-1.13 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 152.4, 144.7, 111.8, 110.2, 50.2, 33.6, 29.0, 23.4, 14.3; IR (Film) 2861, 1598, 1505, 1375, 1146, 1011, 736 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>ClNO: C, 56.99; H, 8.50; N, 7.38. Trouvée: C, 57.01; H, 8.63; N, 7.28.

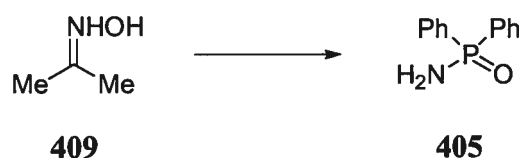
***N*-[(1*R*)-2,2-Dimethyl-1-phenylpropyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (347).**



À une solution de 700 mg (3.05 mmol, 1.00 éq.) d'amine·HCl **341** (92 % *ee*) et 1.23 mL (8.77 mmol, 2.50 éq.) de Et<sub>3</sub>N dans 10 mL (0.35 M) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0 °C est additionné 2.4 mL (18 mmol, 5.00 éq.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 72 h d'agitation à 0 °C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et directement purifié par chromatographie (90% hexanes/AcOEt) pour obtenir 830 mg (91% rdt) d'un solide blanc : P. f. 109-111 °C; *R<sub>f</sub>* 0.30 (90% hexanes/AcOEt); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -130.0 (*c* 1.13, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (m, 3H, Ar*H*), 7.17 (m, 2H, Ar*H*), 6.70 (br, 1H, CHNHC(O)CF<sub>3</sub>), 4.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CCH(NH)Ph), 0.96 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.9 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 36.7 Hz), 138.3, 128.6, 128.3, 128.2, 116.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 288.2 Hz), 62.8, 35.5, 26.6. IR (Film) 3334, 3100, 2976, 1698, 1553, 1212, 702 cm<sup>-1</sup>. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO: C, 60.22; H, 6.22; N, 5.40. Trouvée: C, 60.17; H, 6.00; N, 5.30.

**(S)-*t*-Leucine (348).**

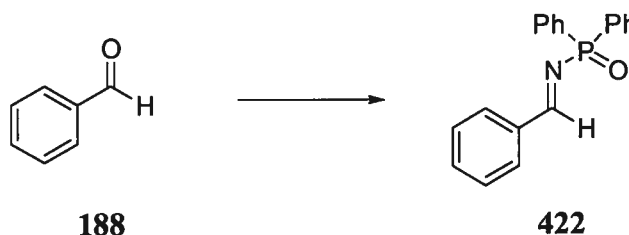
À une solution de 520 mg (2.00 mmol, 1.00 éq.) de la trifluoroamide **347** dans 3.0/3.0/4.5 mL d'un mélange CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O est additionné successivement 647 mg (30.0 mmol, 15.0 éq.) de NaIO<sub>4</sub> et 40 mg (0.20 mmol, 0.10 éq.) de RuCl<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O. La réaction est ensuite agitée vigoureusement pendant 24 h à t.p. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite® (2 cm par 4 cm) et lavé avec MeOH et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution est concentrée sous pression réduite et dissoute à nouveau dans 40 mL de MeOH et traitée avec 20 mL de NaOH (1 M). Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à t.p. De nouveau, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et dissout dans le HCl (1 M) qui est évaporé sous pression réduite. L'acide aminé•HCl est neutralisé sur colonne échangeuse d'ions (Dowex® 50W40) avec, comme éluant, une solution aqueuse ammoniacale 5% (v/v). Les fractions réagissant positivement avec la ninhydrine sont combinées et évaporées sous pression réduite pour donner 280 mg (68% rdt) d'un solide blanc. Un ratio énantiomère de (96:4) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide méthylester sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40 °C, 200 bar, 5% MeOH in CO<sub>2</sub>, 0.6 mL/min, 205.8 nm): (*R*)-**348** *tr*, 15.7 min, (*S*)-**348** *tr* 16.7 min): Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>124</sup> P. f. >250 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +37.3 (*c* 1.05, AcOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.24 (s, 1H, CCH(NH<sub>2</sub>)(COOH)), 0.93 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 176.3, 64.8, 32.5, 26.3.

***P,P*-Diphenylphosphinic amide (405).**

À une solution de 3.95 g (53.9 mmol, 1.00 éq.) d'oxime **409** et de 5.46 g (53.9 mmol, 1.00 éq.) de Et<sub>3</sub>N dans 220 mL (0.250 M) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est additionné 11.9 g (53.9 mmol, 1.00 éq.) de chlorodiphénylphosphine à -78 °C. La réaction est agitée 15 min pour être ensuite laissée remonter à la température de la pièce sur 1 h. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et dissout à nouveau dans 250 mL d'une solution aqueuse ammoniacale 50% (v/v). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h et le précipité formé est filtré. Le produit obtenu est placé sous vide à 50 °C pour 12 h pour donner 8.1 g (70% rdt) d'un solide blanc analytiquement pur : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>200</sup> P. f. 160-161 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (ddt, *J* = 12,4, 6.9, 1.4 Hz, 4H, *ArH*), 7.50-7.45 (m, 2H, *ArH*), 7.44-7.38 (m, 4H, *ArH*), 3.32 (s(br), 2H, P(O)NH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 133.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 129.7 Hz), 131.7, 131.6 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 7.4 Hz), 128.3 (d *J*<sub>C-P</sub> = 12.7 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.7; IR (Film) 3311, 3232, 1558, 1437, 1183, 1126, 751, 724 cm<sup>-1</sup>.

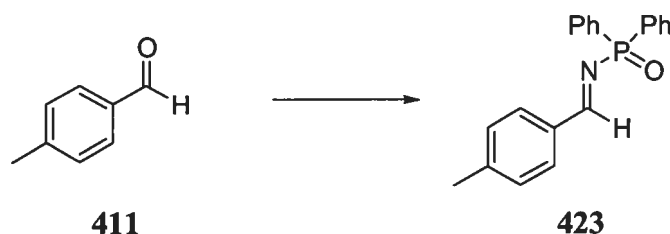
**Procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines**

***P,P*-Diphényl-*N*-[(1*E*)-phénylméthylène]phosphinic amide (422).**



À une solution de 362 mg (3.40 mmol, 1.00 éq.) de benzaldéhyde (**188**) et de 812 mg (3.74, 1.10 éq.) d'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) dans 10 mL (0.35 M) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est additionné 1.54 g (6.77 mmol, 2.00 éq.) de Ti(OEt)<sub>4</sub>. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à complétion par CCM (8-24 h). Sous une agitation vigoureuse, une solution saturée de NaCl est ajoutée sur le mélange réactionnel. La solution hétérogène est filtrée sur Célite® (6 cm par 4 cm) et lavée avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir un solide qui est directement purifié par chromatographie (100% AcOEt) pour obtenir 873 mg (84% rdt) d'un solide blanc : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>136a, 138, 139, 140, 141b,c,d, 142a, 143a,b,c, 144a,b,c,d, 145, 201, 202, 203</sup> P. f. 136-138 °C; R<sub>f</sub> 0.50 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.34 (d, *J*<sub>H-P</sub> = 31.9 Hz, 1H, HC=N), 8.01 (dt, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.95 (ddt, *J* = 12.0, 6.3, 1.8 Hz, 4H, ArH), 7.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, ArH), 7.52-7.41 (m, 8H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 173.9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 7.8 Hz), 136.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 25.0 Hz), 133.8, 133.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 127.3 Hz), 131.9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.4 Hz), 131.7 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 9.2 Hz), 130.3, 129.1, 128.6, (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.3; IR (Film) 1623, 1437, 1196, 830 cm<sup>-1</sup>.

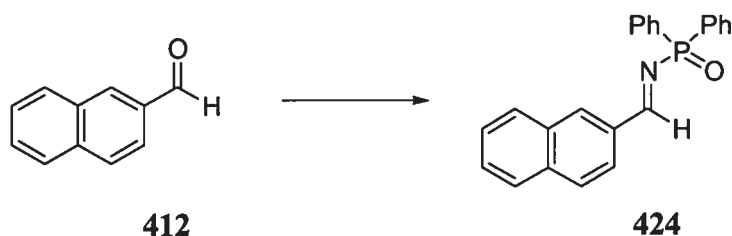
***N*-[(1*E*)-(4-Methylphenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (423).**



La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **411**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 792 mg (73% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **423**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>136a, 138, 140, 141d, 142a, 143a,b,c, 202</sup> P. f. 152-153 °C;  $R_f$  0.50 (100% AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.29 (d,  $J_{\text{H-P}} = 31.5$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7.97 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H, ArH), 7.95 (t,  $J = 1.6$ , 1H, ArH), 7.94 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H, ArH), 7.93-7.91 (m, 2H, ArH), 7.91-7.82 (m, 1H, ArH), 7.51-7.41 (m, 6H, ArH), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 2.43 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  173.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.6$  Hz), 144.5, 133.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 25.0$  Hz), 133.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.0$  Hz), 131.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.4$  Hz), 131.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.1$  Hz), 130.1, 129.5, 128.3, (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 21.7; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.3; IR (Film) 1618, 1601, 1195, 1106, 816  $\text{cm}^{-1}$ .

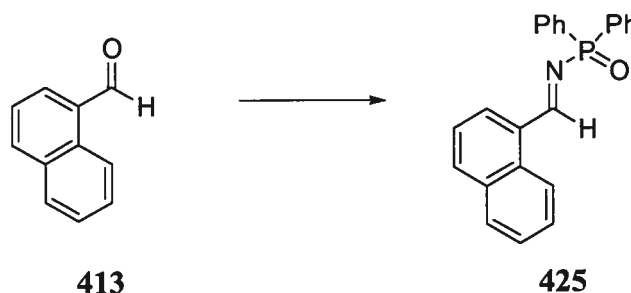


***N*-[(1*E*)-2-Naphthylmethylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**424**).**



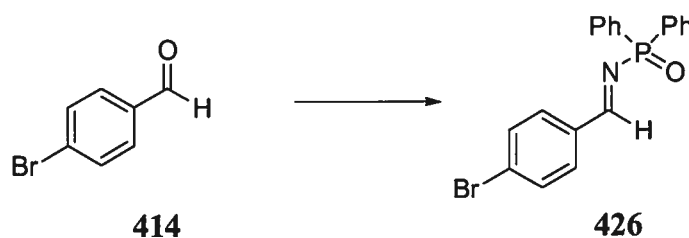
La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **412**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 964 mg (81% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **424**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>138, 139, 140, 142a, 144a,b,c,d, 201, 202, 203</sup> P. f. 192-193 °C;  $R_f$  0.50 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.48 (d,  $J_{\text{H-P}} = 31.9$  Hz, 1H, HC=N), 8.31 (s, 1H, ArH), 8.22 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H, ArH), 8.00, (ddt,  $J = 12.0, 6.3, 2.0$  Hz, 4H, ArH), 7.93 (dd,  $J = 14.7, 8.0$  Hz, 2H, ArH), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, ArH), 7.56 (dt,  $J = 18.6, 7.0, 1.5$  Hz, 2H, ArH), 7.51-7.43 (m, 6H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 173.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.9$  Hz), 135.9, 134.3, 132.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 126.9$  Hz), 133.5, 133.2, 132.7, 131.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz), 131.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.0$  Hz), 129.3, 128.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 15.3$  Hz) 128.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 127.8, 126.8, 123.6, 127.7; RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.5; IR (Film) 1617, 1438, 1196, 1106, 832, 692 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[(1*E*)-1-Naphthylmethylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**425**).



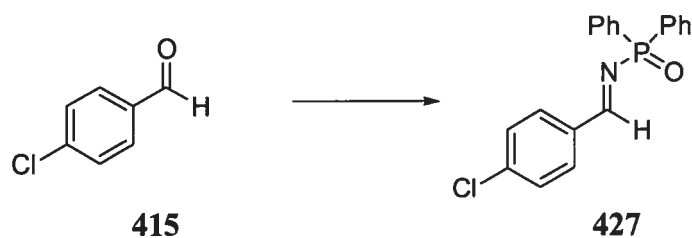
La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **413**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 925 mg (77% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **425**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>139, 140, 141b,c,d, 143a, 144b,c,d, 202</sup> P. f. 114-115 °C;  $R_f$  0.50 (100% AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.93 (d,  $J_{\text{H-P}} = 33.1$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 9.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.22 (dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.06-7.98 (m, 5H,  $\text{ArH}$ ), 7.91 (d(br),  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.69 (ddd,  $J = 8.9, 7.7, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.61-7.55 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.53-7.44 (m, 5H,  $\text{ArH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  173.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.6$  Hz), 134.5, 133.7, 132.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.6$  Hz), 133.4, 131.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz), 131.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.0$  Hz), 130.7, 130.5, 128.8, 128.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 128.3, 126.5, 125.1, 124.0; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.6; IR (Film) 1601, 1583, 1435, 1202, 1122, 1105, 1015, 798, 723, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

*N*-[(1*E*)-(4-Bromophenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**426**).



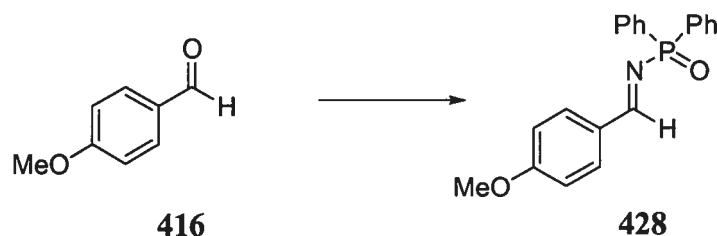
La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **414**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 1.02 g (76% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **426**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>141d, 143b, 144a,b, 201</sup> P. f. 136-138 °C;  $R_f$  0.50 (100% AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.24 (d,  $J_{\text{H-P}} = 31.5$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7.91 (ddd,  $J = 12.0, 7.7, 1.7$  Hz, 4H,  $\text{ArH}$ ), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.46-7.35 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  172.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.5$  Hz), 134.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 25.2$  Hz), 132.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.3$  Hz), 132.1, 131.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.3$  Hz), 131.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.3$  Hz), 131.2, 128.5, 128.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.6$  Hz); RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.5; IR (Film) 1615, 1585, 1565, 1481, 1435, 1203, 1106, 816, 656  $\text{cm}^{-1}$ .

***N*-[(1*E*)-(4-Chlorophenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (427).**

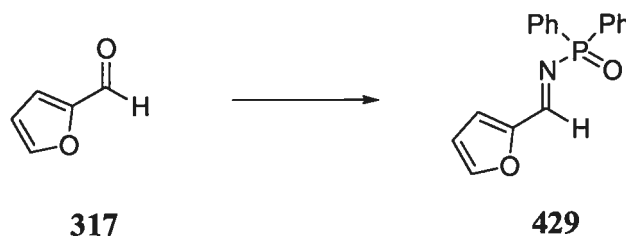


La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **415**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 900 mg (77% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **427**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>136a, 141b,d, 143a,b, 144b,c,d</sup> P. f. 125-126 °C; *R<sub>f</sub>* 0.50 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.28 (d, *J*<sub>H-P</sub> = 33.6 Hz, 1H, HC=N), 7.97-7.90 (m, 6H, ArH), 7.53-7.42 (m, 8H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 172.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 7.5 Hz), 139.8, 134.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 25.3 Hz), 132.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 127.3 Hz), 131.8 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.4 Hz), 131.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 9.2 Hz), 131.1, 129.2, 128.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.5; IR (Film) 1621, 1438, 1199, 1178, 1109, 1093, 851, 691 cm<sup>-1</sup>.

***N*-[(1*E*)-(4-Methoxyphenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**428**).**

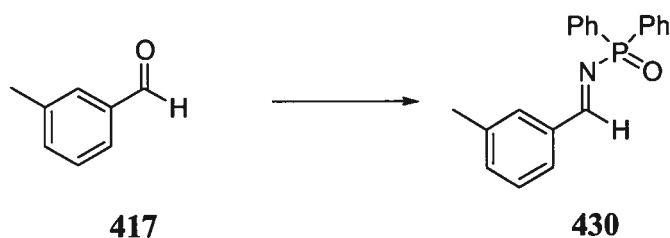


La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **416**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 731 mg (65% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **428**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>141d, 143a,b,c, 144c,d, 201</sup> P. f. 124-125 °C; *R<sub>f</sub>* 0.40 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.22 (d, *J*<sub>H-P</sub> = 31.5 Hz, 1H, HC=N), 7.98-7.90 (m, 6H, ArH), 7.49-7.39 (m, 6H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.85 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 172.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 7.4 Hz), 164.0, 133.2 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 127.3 Hz), 132.2, 131.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.4 Hz), 131.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 9.2 Hz), 128.9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 25.6 Hz), 128.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 114.2, 55.4; RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.2; IR (Film) 1600, 1569, 1511, 1257, 1198, 1178, 1106, 1019, 837, 825, 728, 692 cm<sup>-1</sup>.

***N*-[(1*E*)-2-Furylmethylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (429).**

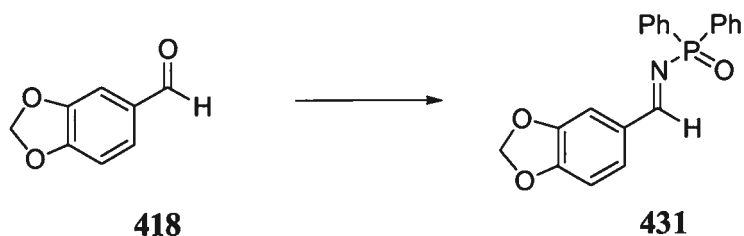
La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **317**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 794 mg (78% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **429**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>136a, 139, 141d, 143a, 201</sup> P. f. 145-146 °C; *R<sub>f</sub>* 0.40 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (d, *J*<sub>H-P</sub> = 32.9 Hz, 1H, HC=N), 7.89 (ddt, *J* = 12.1, 6.7, 1.6 Hz, 4H, ArH), 7.65 (s(br), 1H, ArH), 7.47-7.37) (m, 6H, ArH), 7.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, ArH), 6.53 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 159.2 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.9 Hz), 152.2 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 29.1 Hz), 147.8, 132.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 127.6, 131.7 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.8 Hz), 131.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 9.0 Hz), 128.3, (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz) 121.6, 112.8; RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.6; IR (Film) 1670, 1514, 1436, 1393, 1196, 1024, 831, 693 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[(1*E*)-(3-Methylphenyl)methylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**430**).



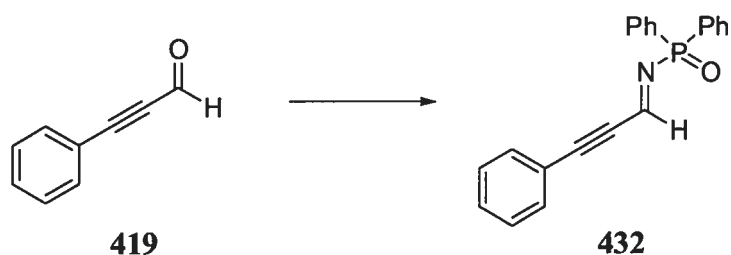
La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **417**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 902 mg (72% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **430**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>143b,c</sup> P. f. 109-110 °C;  $R_f$  0.50 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.30 (d,  $J_{\text{H-P}} = 32.2$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7.95 (ddt,  $J = 12.1, 6.3, 1.5$  Hz, 4H, ArH), 7.83 (s(br), 1H, ArH), 7.79 (td,  $J = 3.6, 1.1$  Hz, 1H, ArH), 7.52-7.41 (m, 6H, ArH), 7.39-7.37 (m, 2H, ArH), 2.43 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  173.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.8$  Hz), 138.6, 135.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 24.8$  Hz), 134.4, 132.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.1$  Hz), 131.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.5$  Hz), 131.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.2$  Hz), 130.1, 128.7, 128.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 127.7; RMN <sup>31</sup>P (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.4; IR (Film) 1684, 1622, 1443, 1194, 1108, 838  $\text{cm}^{-1}$ .

*N*-[(1*E*)-1,3-Benzodioxol-5-ylmethylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**431**).

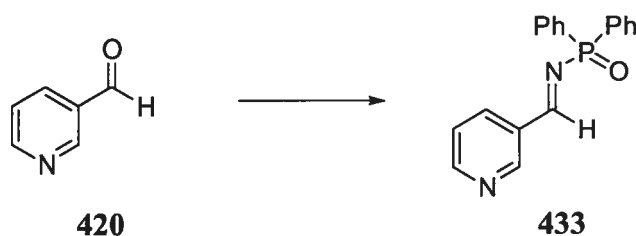


La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **418**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 885 mg (76% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **431**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>143b,c</sup> P. f. 141-142 °C;  $R_f$  0.40 (100% AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.15 (d,  $J_{\text{H-P}} = 31.6$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7.92 (ddt,  $J = 12.0, 6.3, 1.7$  Hz, 4H, *ArH*), 7.60 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, *ArH*), 7.50-7.37 (m, 7H, *ArH*), 6.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, *ArH*), 6.03 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  172.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.3$  Hz), 152.4, 148.5, 133.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.2$  Hz), 131.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.3$  Hz), 131.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.2$  Hz), 130.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 25.7$  Hz), 128.7, 128.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 108.2, 107.1, 101.8; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.2; IR (Film) 1588, 1444, 1261, 1196, 1105, 1069, 996, 917, 814, 786, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

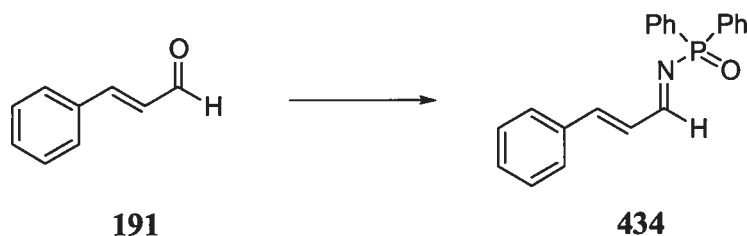


***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*,2*E*)-3-phenylprop-2-ynylidene]phosphinic amide (432).**

La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **419**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le Ti(OEt)<sub>4</sub> sont utilisés pour obtenir 946 mg (73% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **432**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>204</sup> P. f. 108-110 °C; R<sub>f</sub> 0.50 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (d, *J*<sub>H-P</sub> = 31.2 Hz, 1H, HC=N), 7.90 (dd, *J* = 12.0, 8.3 Hz, 4H, ArH), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.53-7.33 (m, 9H, ArH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 158.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 4.2 Hz), 132.8, 131.7 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 126.2 Hz), 132.0, 131.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 9.7 Hz), 130.7, 128.5, 128.4, 120.3, 100.6, 88.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 36.8 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.7; IR (Film) 2198, 1582, 1438, 1210, 1124, 1107, 831, 724, 686 cm<sup>-1</sup>.

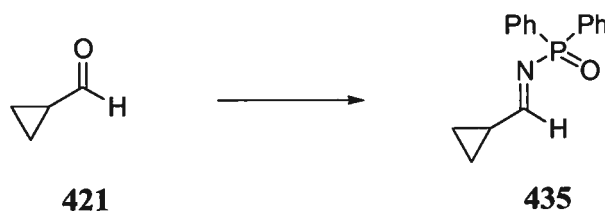
***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*)-pyridin-3-ylmethylene]phosphinic amide (433).**

La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée (note : l'utilisation du  $\text{CHCl}_3$  au reflux au lieu du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à la température de la pièce est utilisée). L'aldéhyde **420**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 752 mg (72% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **433**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>141d</sup> P. f. 183-184 °C;  $R_f$  0.25 (100% AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (d,  $J_{\text{H-P}} = 31.6$  Hz, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 9.14 (s(br), 1H, ArH), 8.77 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, ArH), 8.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH), 7.93 (ddt,  $J = 12.0, 7.0, 1.6$  Hz, 4H, ArH), 7.53-7.41 (m, 7H, ArH); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  171.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.6$  Hz), 153.8, 151.9, 136.1, 132.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 126.9$  Hz), 131.9, 131.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.0$  Hz), 131.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 24.3$  Hz), 128.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 123.8; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.7; IR (Film) 1627, 1568, 1438, 1192, 1106, 831, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*E*,2*E*)-3-phenylprop-2-enylidene]phosphinic amide (434).**

La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée. L'aldéhyde **191**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 864 mg (64% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **434**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>31</sup> P. f. 125-127 °C;  $R_f$  0.50 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (dd,  $J_{\text{H-P}} = 32.0$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H, HC=N), 7.90 (ddt,  $J = 11.8$ , 6.6, 1.5 Hz, 4H, ArH), 7.56-7.31 (m, 2H, ArH et ArCHCH), 7.09 (ddd,  $J = 15.8$ , 9.1, 1.9 Hz, 1H, CHCHCHN); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  174.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.6$  Hz), 150.5, 134.5, 132.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 126.2$  Hz), 131.6, 131.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.7$  Hz), 130.6, 128.9, 128.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 28.4$  Hz), 128.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 128.1; RMN <sup>31</sup>P (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.3; IR (Film) 1626, 1588, 1438, 1204, 1123, 1106, 868, 801, 756, 701, 689  $\text{cm}^{-1}$ .

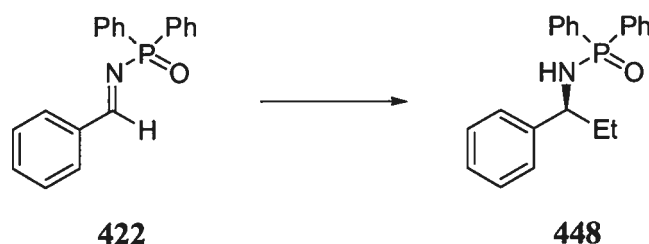
*N*-[(1*E*)-Cyclopropylmethylene]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**435**).



La procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylimines est utilisée (note : l'utilisation du  $\text{CHCl}_3$  au reflux au lieu du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à la température de la pièce est utilisée). L'aldéhyde **421**, l'amide *N*-diphénylphosphinique (**405**) et le  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  sont utilisés pour obtenir 787 mg (76% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylimine **435**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>31</sup> P. f. 95-96 °C; R<sub>f</sub> 0.60 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 8.26 (d,  $J_{\text{H-P}} = 32.0$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H, HC=N), 8.13 (td,  $J = 9.8, 7.7, 4$  Hz, ArH), 7.05-6.98 (m, 6H, ArH), 1.52-1.50 (m, 1H, CHCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.38-0.33 (m, 4H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 184.4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8.1$  Hz), 135.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 125.3$  Hz), 132.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8.9$  Hz), 128.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7.9$  Hz), 128.7, 20.7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 29.1$  Hz), 9.3; RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 21.6; IR (Film) 1632, 1440, 1198, 1111, 971, 860, 724, 698 cm<sup>-1</sup>.

**Procédure générale de la formation des *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand première génération)**

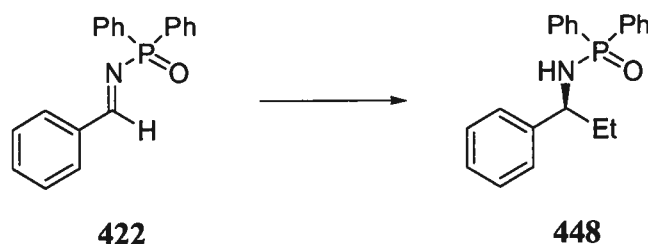
***P,P*-Diphényl-*N*-[(1*S*)-1-phenylpropyl]phosphinic amide (**448**).**



Dans le même ballon, 30 mg (0.098 mmol, 0.05 éq.) de (*R,R*)-Me-DUPHOS ainsi que 71 mg (0.20 mmol, 0.10 éq.) de Cu(OTf)<sub>2</sub> sont dissout dans 6 mL de toluène. La solution hétérogène violette est agitée pendant 1 h à la température de la pièce. Par la suite, 411  $\mu$ L (3.93 mmol, 2.00 éq.) de diéthylzinc est additionné à t.p. et laissé 20 min, suivi de 10 min supplémentaires à 0 °C. De cette solution brune hétérogène, est transféré 599 mg (1.96 mmol, 1.00 éq.) d'une fine suspension, *via* une canule en téflon, de la *N*-diphénylphosphinoylimine **422** dans 11 mL + 3 mL (pour rincer) de toluène qui est refroidie au préalable à 0 °C. Après une agitation de 48 h à 0 °C, la réaction est neutralisée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, évaporées sous pression réduite et directement purifiées par chromatographie (100% AcOEt) pour obtenir 619 mg (94% rdt) d'un solide blanc avec un excès énantiomère de (96% *ee*) déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**448** *tr* 8.7 min, (*S*)-**448** *tr* 11.4 min).

**Procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération)**

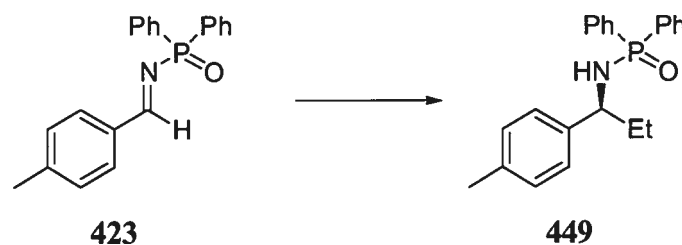
***P,P*-Diphényl-*N*-[(1*S*)-1-phenylpropyl]phosphinic amide (448).**



Dans le même ballon, 8 mg (0.03 mmol, 0.03 éq.) de (*R,R*)-BOZPHOS (**467**) ainsi que 17 mg (0.048 mmol, 0.06 éq.) de Cu(OTf)<sub>2</sub> sont dissout dans 3 mL de toluène. La solution hétérogène verte est agitée pendant 1 h à la température de la pièce. Par la suite, 171 µL (1.64 mmol, 2.00 éq.) de diéthylzinc est additionné à t.p. et laissé 20 min, suivi de 10 min supplémentaires à 0 °C. De cette solution brune hétérogène, est transféré 245 mg (0.800 mmol, 1.00 éq.) d'une fine suspension, *via* une canule en téflon, la *N*-diphénylphosphinoylimine **422** dans 4 mL + 1 mL (pour rincer) de toluène qui est refroidie au préalable à 0 °C. Après une agitation de 20 h à 0 °C, la réaction est neutralisée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, évaporées sous pression réduite et directement purifiées par chromatographie (100% AcOEt) pour obtenir 258 mg (96% rdt) d'un solide blanc avec un excès énantiomère de (98% *ee*) déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**448** *tr* 8.7 min, (*S*)-**448** *tr* 11.7 min): Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>138, 139, 140, 141b,c,d, 142a, 143b,c, 202</sup> P. f. 118-119 °C; ; *R*<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -53.1 (*c* 2.54, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (ddt, *J* = 12.2, 6.7, 1.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.76 (ddt, *J* = 12.2, 6.7, 1.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.52-7.35 (m, 4H, Ar*H*), 7.36-7.21 (m, 5H, Ar*H*), 7.18-7.13 (m, 2H, Ar*H*), 4.11 (qd, *J* = 9.8, 5.8 Hz,

ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.23 (dd,  $J = 9.5, 6.3$  Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.07-1.96 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.90-1.78 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.79 (t,  $J = 7.5$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.5 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 133.2 (d,  $J_{C-P} = 129.0$  Hz), 132.4 (d,  $J_{C-P} = 9.0$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 131.8$  Hz), 131.7 (d,  $J_{C-P} = 9.0$  Hz), 131.6 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 131.5 (d,  $J_{C-P} = 2.2$  Hz), 128.3, 128.2 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.1 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 126.9, 126.4, 57.0 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 32.4 (d,  $J_{C-P} = 3.5$  Hz), 10.5 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.9; IR (Film) 3141, 1456, 1437, 1195, 1179, 1106, 904, 751, 720, 695 cm<sup>-1</sup>.

***N*-[(1*S*)-1-(4-Methylphenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (449).**



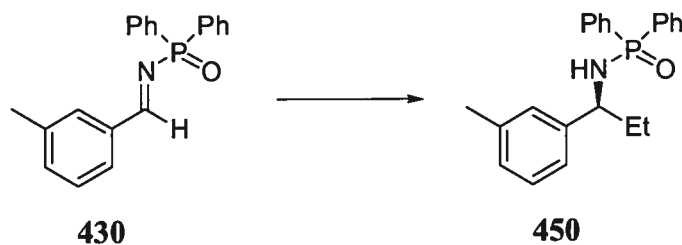
La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **423**, le (*R,R*)-MeDUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 570 mg (91% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **449**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (95% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**449** *tr* 8.7 min, (*S*)-**449** *tr* 10.4 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **423**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 262 mg (94% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **449**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (98% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**449** *tr* 8.6 min, (*S*)-**449** *tr* 10.4 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>138, 140, 141d, 142a, 143b,c, 202</sup> P. f. 125-126 °C; R<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -55.7 (*c* 1.86, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (ddt, *J* = 12.2, 6.7, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.77 (ddt, *J* = 12.2, 6.7, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.51-7.39 (m, 4H, ArH), 7.34 (tdd, *J* = 8.0, 3.3, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH), 4.06 (qd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.20 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.34 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.07-1.95 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.89-



1.76 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (t,  $J = 7.4$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.4 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 136.4, 133.3 (d,  $J_{C-P} = 128.3$  Hz), 132.1 (d,  $J_{C-P} = 74.2$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 129.7$  Hz), 131.9 (d,  $J_{C-P} = 74.2$  Hz), 131.6 (d,  $J_{C-P} = 2.1$  Hz), 131.5 (d,  $J_{C-P} = 2.1$  Hz), 129.0, 128.2 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.1 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 126.3, 56.8 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 32.3 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 20.9 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 10.5 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.9; IR (Film) 3135, 1451, 1436, 1179, 1089, 1060, 722, 693 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[(1*S*)-1-(3-Methylphenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**450**).

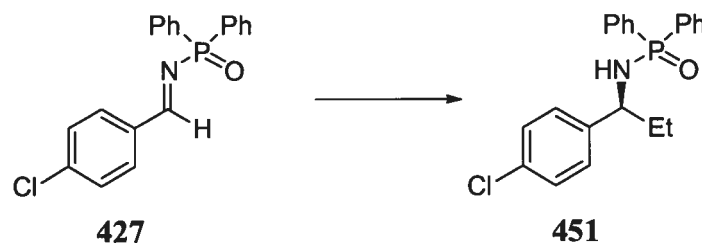


La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **430**, le (*R,R*)-DUPHOS et le  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sont utilisés pour obtenir 634 mg (93% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **450**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (94% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**450** *tr* 6.5 min, (*S*)-**450** *tr* 10.2 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **430**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sont utilisés pour obtenir 269 mg (96% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **450**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (97% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**450** *tr* 6.3 min, (*S*)-**450** *tr* 10.2 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>143b,c</sup> P. f. 98-99 °C; ; *R*<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -37.6 (*c* 1.90,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (ddt, *J* = 12.0, 6.7, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.75 (ddt, *J* = 12.0, 6.7, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.48-7.35 (m, 4H, ArH), 7.31 (td, *J* = 7.8, 3.3 Hz, 2H, ArH), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 6.91 (s, 1H, ArH), 4.04 (qd, *J* = 9.5, 6.1 Hz, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.34 (dd, *J* = 9.4, 6.9 Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.29 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.07-1.94 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88-1.76 (m,

1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (t, *J* = 7.4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 143.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.2 Hz), 137.8, 133.2 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 128.3 Hz), 132.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 80.5 Hz), 132.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 128.3 Hz), 131.9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 80.5 Hz), 131.6 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.8 Hz), 131.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.8 Hz), 128.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 128.2, 128.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 127.7, 127.2 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.8 Hz), 123.4, 57.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 7.6 Hz), 32.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.8 Hz), 21.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.2 Hz), 10.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.8 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.0; IR (Film) 3155, 1448, 1437, 1185, 1107, 915, 717, 691 cm<sup>-1</sup>.

***N*-[(1*S*)-1-(4-Chlorophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**451**).**

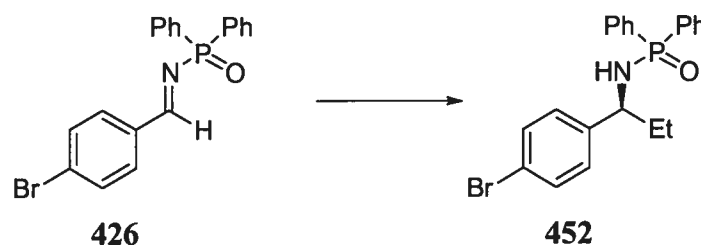


La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **427**, le (*R,R*)-MeDUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 693 mg (95% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **451**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (90% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**451** *t*<sub>r</sub> 11.1 min, (*S*)-**451** *t*<sub>r</sub> 12.8 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **427**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 287 mg (97% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **451**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (97% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**451** *t*<sub>r</sub> 10.9 min, (*S*)-**451** *t*<sub>r</sub> 12.7 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>141b,d, 143b</sup> P. f. 156-157 °C; R<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -62.1 (*c* 2.08, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (ddt, *J* = 12.0, 6.7, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.73 (ddt, *J* = 12.0, 6.7, 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.52-7.40 (m, 4H, ArH), 7.33 (td, *J* = 7.4, 3.2 Hz, 2H, ArH), 7.26 (dt, *J* = 8.7, 2.2 Hz, ArH), 7.08 (dt, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 2H, ArH), 4.09 (qd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.22 (dd, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.04-1.92 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86-1.73 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.79

(t,  $J = 7.3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  141.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz), 132.6, 132.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 129.0$  Hz), 132.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 63.8$  Hz), 131.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 63.8$  Hz), 131.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 129.0$  Hz), 131.7, 131.6, 128.4, 128.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 128.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 127.8, 56.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.2$ , Hz), 32.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4.2$  Hz), 10.3; RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.0; IR (Film) 3132, 1462, 1194, 1180, 1109, 1091, 1013, 897, 721, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

***N*-[(1*S*)-1-(4-Bromophenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (452).**

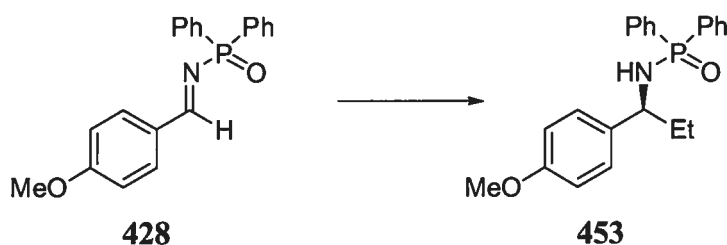


La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **426**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 796 mg (96% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **452**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (92% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**452** *tr* 11.3 min, (*S*)-**452** *tr* 12.9 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **426**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 321 mg (97% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **452**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (96% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**452** *tr* 11.3 min, (*S*)-**452** *tr* 12.9 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>141d, 143b</sup> P. f. 158-161 °C; R<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -65.4 (*c* 1.86, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (dd, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 2H, ArH), 7.72 (dd, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 2H, ArH), 7.52-7.36 (m, 6H, ArH), 7.32 (td, *J* = 7.4, 3.3 Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 4.06 (qd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.28 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHNHP(O)), 1.97 (sept, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.79 (sept, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.79 (t, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100

MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.5 (d,  $J_{C-P} = 4.9$  Hz), 132.8 (d,  $J_{C-P} = 126.9$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 63.1$  Hz), 131.9 (d,  $J_{C-P} = 63.1$  Hz), 131.8 (d,  $J_{C-P} = 126.9$  Hz), 131.7, 131.6, 131.4, 128.4 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.2, 128.2 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 120.7, 56.4 (d,  $J_{C-P} = 6.9$ , Hz), 32.3 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 10.4 (d,  $J_{C-P} = 3.5$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.0; IR (Film) 3134, 1461, 1437, 1194, 1179, 1109, 1067, 926, 842, 720, 693 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[(1*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**453**).



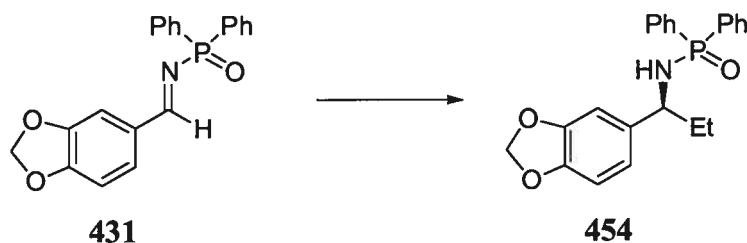
La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **428**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 538 mg (74% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **453**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (95% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**453** *tr* 11.4 min, (*S*)-**453** *tr* 14.0 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée (note : une période de 40 h au lieu de 20 h est utilisée). La *N*-diphénylphosphinoylimine **428**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 268 mg (91% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **453**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (98% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**453** *tr* 11.0 min, (*S*)-**453** *tr* 13.5 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>141d, 143b,c</sup> P. f. 130-131 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -52.6 (*c* 1.89, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (ddt, *J* = 11.8, 6.7, 1.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.76 (ddt, *J* = 11.8, 6.7, 1.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.50-7.34 (m, 4H, Ar*H*), 7.33 (tdt, *J* = 7.6, 3.3, 1.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.08 (dt, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 2H, Ar*H*), 6.82 (dt, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 2H, Ar*H*), 4.05 (qd, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>), 3.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H,



CHNHP(O)), 2.06-1.94 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86-1.74 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.76 (t,  $J = 7.3$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.4, 135.5 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 133.2 (d,  $J_{C-P} = 127.6$  Hz), 132.1 (d,  $J_{C-P} = 75.6$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 127.6$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 75.6$  Hz), 131.6, 131.5, 128.3 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.1 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 127.5, 113.6, 56.5 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 55.1 (d,  $J_{C-P} = 8.3$  Hz), 32.3 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 10.5 (d,  $J_{C-P} = 2.1$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.8; IR (Film) 3146, 1512, 1451, 1437, 1246, 1195, 1176, 752, 693 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[(1*S*)-1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**454**).

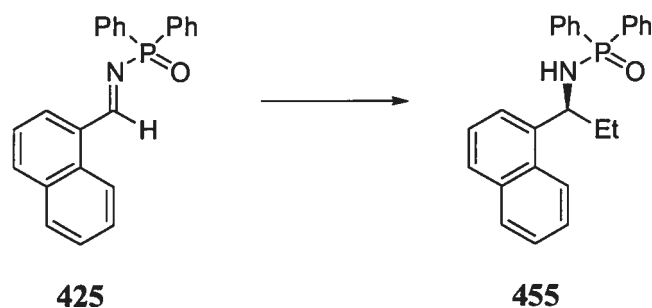


La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **431**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 611 mg (81% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **454**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (95% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**454** *tr* 11.3 min, (*S*)-**454** *tr* 17.3 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée (note : une période de 40 h au lieu de 20 h est utilisée). La *N*-diphénylphosphinoylimine **431**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 284 mg (93% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **454**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (98% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**454** *tr* 10.8 min, (*S*)-**454** *tr* 16.6 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>143b,c</sup> P. f. 115-116 °C; R<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -63.3 (*c* 2.49, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (ddt, *J* = 11.8, 6.9, 1.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.75 (ddt, *J* = 11.8, 6.9, 1.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.48-7.36 (m, 4H, Ar*H*), 7.35-7.29 (m, 2H, Ar*H*), 6.68 (s, 1H, Ar*H*), 6.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, Ar*H*), 6.55 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 5.90 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.00 (qd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.28 (dd, *J* =

8.8, 6.3 Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.02-1.90 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.82-1.69 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.76 (t,  $J = 7.4$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.6, 146.3, 137.4 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 133.1 (d,  $J_{C-P} = 128.3$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 72.1$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 128.3$  Hz), 131.9 (d,  $J_{C-P} = 72.1$  Hz), 131.6, 131.5, 128.3 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.1 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 119.9, 107.9, 106.6 (d,  $J_{C-P} = 6.2$ , Hz), 100.8, 56.8 (d,  $J_{C-P} = 7.6$  Hz), 32.4 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 10.5 (d,  $J_{C-P} = 3.5$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.8; IR (Film) 3148, 1437, 1244, 1178, 1107, 1040, 930, 721, 693 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[(1*S*)-1-(1-Naphthyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**455**).

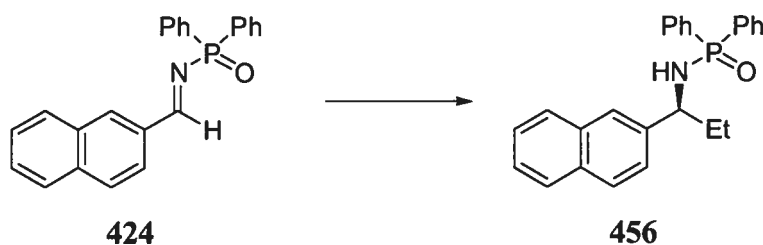


La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **425**, le (*R,R*)-MeDUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 707 mg (93% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **455**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (92% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 90:10 hexanes: *i*-PrOH, 1.3 mL/min: (*R*)-**455** *tr* 14.8 min, (*S*)-**455** *tr* 25.1 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine (**425**), le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 287 mg (93% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide (**455**), un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (97% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 90:10 hexanes: *i*-PrOH, 1.3 mL/min: (*R*)-**455** *tr* 13.9 min, (*S*)-**455** *tr* 23.6 min): Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>139, 140, 141b,c,d, 202</sup> P. f. 139-140 °C; R<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +38.4 (*c* 2.03, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.70 (dd, *J* = 12.0, 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, ArH), 7.51-7.25 (m, 7H, ArH), 7.20-7.13 (m, 2H, ArH), 5.05-4.94 (m, 1H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.56

(d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.08 (qn,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (t,  $J = 7.3$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.7 (d,  $J_{C-P} = 5.5$  Hz), 133.6, 133.2 (d,  $J_{C-P} = 126.9$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 59.0$  Hz), 131.9 (d,  $J_{C-P} = 59.0$  Hz), 131.8 (d,  $J_{C-P} = 126.9$  Hz), 131.7, 131.4 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 130.5, 128.6, 128.3 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.0 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 127.5, 125.8, 125.3, 125.2, 123.2, 122.8, 52.5 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 32.3, 10.5 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.2; IR (Film) 3147, 1437, 1178, 912, 776, 722, 695 cm<sup>-1</sup>.

*N*-[(1*S*)-1-(2-Naphthyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**456**).

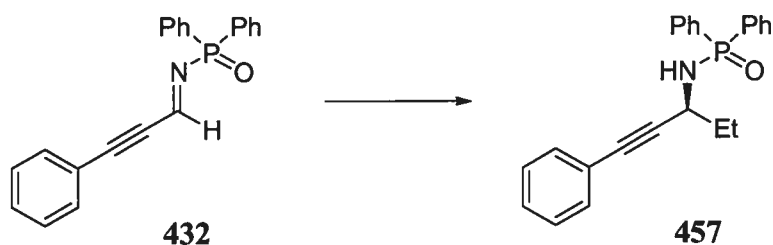


La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **424**, le (*R,R*)-MeDUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 716 mg (94% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **456**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (93% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**456** *tr* 9.4 min, (*S*)-**456** *tr* 12.9 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **424**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 296 mg (96% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **456**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (97% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**456** *tr* 9.3 min, (*S*)-**456** *tr* 12.8 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>138, 139, 140, 142a, 202, 203</sup> P. f. 144-145 °C; R<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -62.5 (*c* 1.80, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.84-7.72 (m, 6H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.49-7.34 (m, 6H, ArH), 7.26 (td, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 2H, ArH), 4.28 (qd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.45 (s(br), 1H, CHNHP(O)), 2.11 (sep, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.94 (sep, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.81 (t, *J* = 7.4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

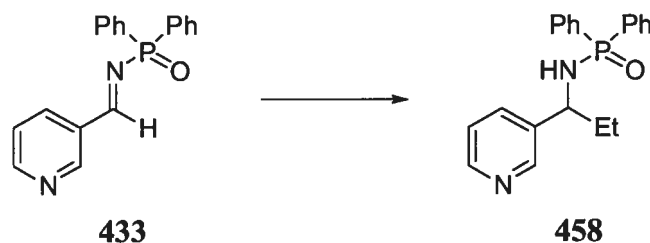
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  140.6 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5.5$  Hz), 133.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.6$  Hz), 133.1, 132.5, 132.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 77.0$  Hz), 132.0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 77.0$  Hz), 131.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 127.6$  Hz), 131.7, 131.5, 128.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 128.3, 128.1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 12.5$  Hz), 127.7, 127.5, 125.9, 125.6, 125.4, 124.4, 57.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 1.4$  Hz), 32.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz), 10.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 2.8$  Hz); RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.1; IR (Film) 3146, 1437, 1197, 1181, 1107, 921, 745, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

*N*-[(1*S*)-1-Ethyl-3-phenylprop-2-ynyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**457**).



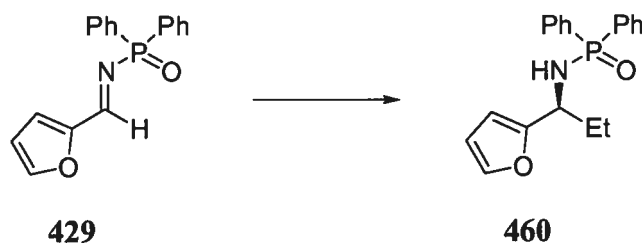
La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **432**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir des conversions supérieures à 95% de la *N*-diphénylphosphinoylamide **457**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (17% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**457** *tr* 6.3 min, (*S*)-**457** *tr* 8.0 min) : P. f. 111-112 °C; R<sub>f</sub> 0.45 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 1.3 Hz, 2H, ArH), 7.86 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 1.3 Hz, 2H, ArH), 7.50-7.32 (m, 8H, ArH), 7.28-7.22 (m, 3H, ArH), 4.13-4.03 (m, 1H, CCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.55 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHNHP(O)), 1.97-1.74 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 132.8 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 128.3 Hz), 133.2 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 86.0 Hz), 132.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 85.3 Hz), 131.9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 128.3 Hz), 131.8, 131.6, 131.5, 128.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 128.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 128.1, 128.0, 122.8, 90.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 8.3 Hz), 83.5, 45.2 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 7.6 Hz), 31.8 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.8 Hz), 10.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 4.2 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.6; IR (Film) 3204, 1487, 1438, 1428, 1191, 1108, 1052, 721, 689 cm<sup>-1</sup>.



***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*S*)-1-pyridin-3-ylpropyl]phosphinic amide (458).**

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **433**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir des conversions supérieures à 95% de la *N*-diphénylphosphinoylamide **458**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (0% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**458** *tr* 13.2 min, (*S*)-**458** *tr* 18.0 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>141d</sup> P. f. 134-135 °C; *R*<sub>f</sub> 0.20 (100% AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, Ar*H*), 8.27 (s, 1H, Ar*H*), 7.78 (dd, *J* = 11.8, 7.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.64 (dd, *J* = 11.9, 7.2 Hz, 2H, Ar*H*), 7.49 (dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.42-7.28 (m, 4H, Ar*H*), 7.23 (td, *J* = 7.7, 3.2 Hz, 2H, Ar*H*), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, Ar*H*), 4.08-3.94 (m, 2H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 1.94 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.76 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.76 (t, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 148.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 9.7 Hz), 139.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 3.5 Hz), 134.2, 132.6 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 127.6 Hz), 131.8 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 127.6 Hz), 132.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 50.6 Hz), 131.9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 50.6 Hz), 131.7 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.1 Hz), 131.6 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 2.1 Hz), 131.1, 128.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 128.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz), 123.2, 54.8, 32.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 4.2 Hz), 10.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 3.5 Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.1; IR (Film) 3125, 1462, 1191, 1179, 1120, 1091, 1023, 898, 719, 691 cm<sup>-1</sup>.

***N*-[(1*S*)-1-(2-Furyl)propyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**460**).**

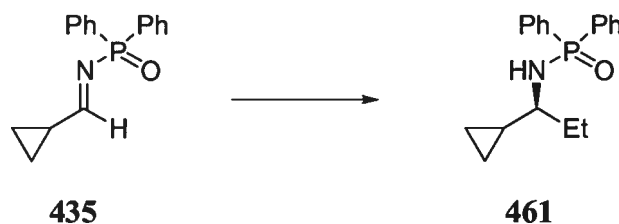


La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée (note : 5.0 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub> et 5.5 mol% de (*R,R*)-Me-DUPHOS à -10 °C pour 24 h au lieu de 10.0 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub> et 5.0 mol% de (*R,R*)-Me-DUPHOS à 0 °C pour 48 h sont utilisés). La *N*-diphénylphosphinoylimine **429**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 631 mg (97% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **460**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (89% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AS, 95:5 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**460** *tr* 31.0 min, (*S*)-**460** *tr* 36.5 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée (note : l'utilisation de 2.5 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub> et 3.0 mol% de (*R,R*)-BOZPHOS à -15 °C au lieu de 6.0 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub> et 3.0 mol% de (*R,R*)-BOZPHOS à 0 °C est utilisée). La *N*-diphénylphosphinoylimine **429**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 252 mg (97% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **460**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (96% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AS, 95:5 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**460** *tr* 33.9 min, (*S*)-**460** *tr* 41.0 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>139, 141d</sup> P. f. 98-99 °C; R<sub>f</sub> 0.35 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -61.3 (*c* 1.81, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (m, 4H, ArH), 7.48-7.34 (m, 6H, ArH),

7.31 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H, ArH), 6.23 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 6.04 (d,  $J = 3.2$ , 1H, ArH), 4.16(qd,  $J = 8.5, 5.9$  Hz, 1H, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.30 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.05-1.83 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.82 (t,  $J = 7.4$ , 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.3 (d,  $J_{C-P} = 6.9$  Hz), 141.4, 133.0 (d,  $J_{C-P} = 130.4$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 74.2$  Hz), 131.9 (d,  $J_{C-P} = 74.2$  Hz), 131.9 (d,  $J_{C-P} = 130.4$  Hz), 131.7, 131.6, 128.3 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.2 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 109.9 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 106.1 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 50.6 (d,  $J_{C-P} = 4.9$  Hz), 29.8 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 10.1 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.9; IR (Film) 3180, 1434, 1175, 1123, 1008, 892, 723, 693 cm<sup>-1</sup>.

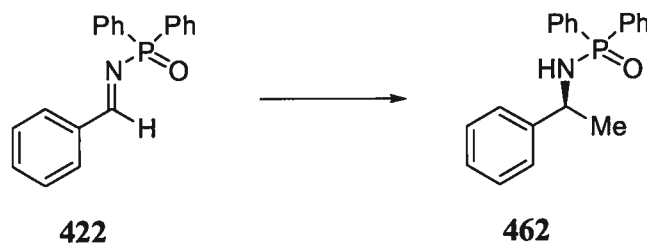
***N*-[(1*S*)-1-Cyclopropylpropyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (**461**).**



La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **435**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 485 mg (82% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **461**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (85% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**461** *tr* 8.3 min, (*R*)-**461** *tr* 10.0 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **435**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 232 mg (95% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **461**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (94% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*S*)-**461** *tr* 7.9 min, (*R*)-**461** *tr* 9.4 min) : P. f. 132-133 °C ; R<sub>f</sub> 0.60 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +23.2 (*c* 1.90, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (ddt, *J* = 11.7, 6.9, 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.86 (ddt, *J* = 11.7, 6.9, 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.50-7.37 (m, 6H, ArH), 2.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.37 (qnd, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H, CHCH(NH)CH<sub>2</sub>), 1.65 (qn, *J* = 7.4 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86-0.76 (m, 1H, CH(NH)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.50-0.35 (m, 2H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.25-0.12 (m, 2H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 133.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 129.0

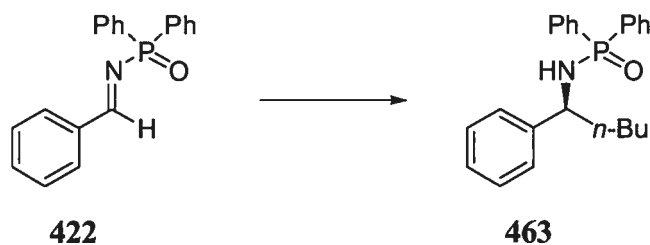
Hz), 133.1 (d,  $J_{C-P} = 129.0$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 27.7$  Hz), 132.0 (d,  $J_{C-P} = 9.0$  Hz), 131.4(2), 128.2 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.1 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 57.6 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 30.6 (d,  $J_{C-P} = 5.5$ , Hz), 17.4 (d,  $J_{C-P} = 4.2$  Hz), 10.0 (d,  $J_{C-P} = 2.8$  Hz), 3.9 (d,  $J_{C-P} = 36.6$  Hz); RMN  $^{31}P$  (162 Mz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.6; IR (Film) 3186, 1434, 1184, 1165, 1106, 1050, 692  $cm^{-1}$ .

***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]phosphinic amide (462).**

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée (note : 10.00 éq. de Me<sub>2</sub>Zn, 10.0 mol% de (CuOTf)<sub>2</sub>•PhMe, 10.0 mol% de (*R,R*)-Me-DUPHOS à t.p. dans l'Et<sub>2</sub>O pour 24 h au lieu de 2.00 éq. de Me<sub>2</sub>Zn, 10.0 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub>, 5.0 mol% de (*R,R*)-Me-DUPHOS à 0 °C dans le PhMe pour 48 h sont utilisés). La *N*-diphénylphosphinoylimine **422**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS et le Me<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 318 mg (51% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **462**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (90% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 92:8 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**462** *tr* 29.1 min, (*S*)-**462** *tr* 34.8 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée (note : 3.00 éq. de Me<sub>2</sub>Zn, 10.0 mol% de (CuOTf)<sub>2</sub>•PhMe, 5.0 mol% de (*R,R*)-BOZPHOS à t.p. au lieu de 2.00 éq. de Me<sub>2</sub>Zn, 6.0 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub>, 3.0 mol% de (*R,R*)-BOZPHOS à 0 °C sont utilisés). La *N*-diphénylphosphinoylimine **422**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Me<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 185 mg (87% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **462**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (97% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD-H, 90:10 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**462** *tr* 20.6 min, (*S*)-**462** *tr* 22.1 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>138, 141b,c</sup> P. f. 179-180 °C; R<sub>f</sub> 0.25 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -35.5 (*c* 0.78, MeOH); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92

(ddd,  $J = 12.0, 6.7, 1.4$  Hz, 2H, ArH), 7.83 (ddt,  $J = 12.0, 6.7, 1.4$  Hz, 2H, ArH), 7.53-7.41 (m, 4H, ArH), 7.41-7.22 (m, 7H, ArH), 4.40 (six,  $J = 6.7$  Hz, ArCH(NH)CH<sub>3</sub>), 3.22 (s(br), 1H, CHNHP(O)), 1.59 (d,  $J = 6.7$ , 3H, CH(NH)CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.5 (d,  $J_{C-P} = 6.8$  Hz), 133.6 (d,  $J_{C-P} = 129.7$  Hz), 132.6 (d,  $J_{C-P} = 129.8$  Hz), 132.6 (d,  $J_{C-P} = 39.8$  Hz), 132.5 (d,  $J_{C-P} = 39.8$  Hz), 132.3 (d,  $J_{C-P} = 2.6$  Hz), 132.2 (d,  $J_{C-P} = 2.6$  Hz), 129.0, 128.9 (d,  $J_{C-P} = 6.2$  Hz), 128.7, 127.5, 126.4, 51.4, 26.4 (d,  $J_{C-P} = 3.0$  Hz); RMN <sup>31</sup>P (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.7; IR (Film) 3151, 1435, 1176, 1124, 1108, 725, 693 cm<sup>-1</sup>.

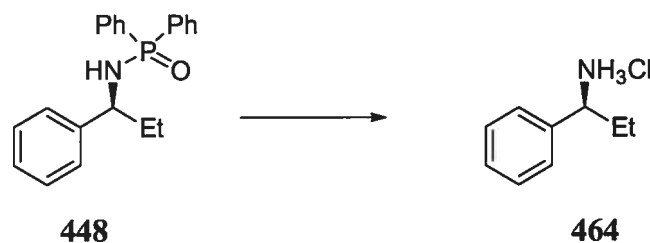
***P,P*-Diphenyl-*N*-[(1*S*)-1-phenylpentyl]phosphinic amide (463).**

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de première génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **422**, le (*R,R*)-MeDUPHOS et le *n*-Bu<sub>2</sub>Zn<sup>205</sup> sont utilisés pour obtenir 520 mg (71% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **463**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (91% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**463** *tr* 7.5 min, (*S*)-**463** *tr* 10.0 min).

La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (ligand de seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **422**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le *n*-Bu<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour obtenir 212 mg (92% rdt) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **463**, un solide blanc, qui est obtenu par chromatographie (100% AcOEt). Un excès énantiomère de (96% *ee*) est déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**463** *tr* 7.1 min, (*S*)-**463** *tr* 9.6 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>138</sup> P. f. 119-120 °C; R<sub>f</sub> 0.4 (100% AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.43 (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (ddt, *J* = 12.2, 6.7, 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.75 (ddt, *J* = 12.2, 6.7, 1.6 Hz, 2H, ArH), 7.52-7.39 (m, 4H, ArH), 7.36-7.21 (m, 5H, ArH), 7.16-7.14 (m, 2H, ArH), 4.15 (qn, *J* = 9.2 Hz, ArCH(NH)CH<sub>2</sub>), 3.24 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHNHP(O)), 2.03-1.91 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87-1.76 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.31-1.16 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16-1.02 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.80 (t, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 144.4 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5.8 Hz), 133.7 (d, *J*<sub>C-P</sub> =

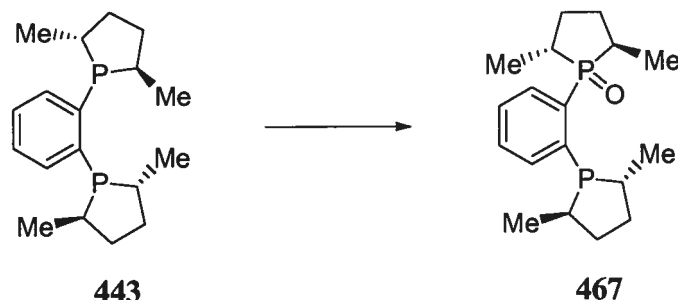


127.9 Hz), 132.6 (d,  $J_{C-P} = 56.8$  Hz), 132.5 (d,  $J_{C-P} = 130.8$  Hz), 132.5 (d,  $J_{C-P} = 56.3$  Hz), 132.2 (d,  $J_{C-P} = 2.9$  Hz), 132.1 (d,  $J_{C-P} = 2.9$  Hz), 128.9, 128.8 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 128.6 (d,  $J_{C-P} = 12.5$  Hz), 127.4, 126.9, 56.2, 39.9 (d,  $J_{C-P} = 3.9$  Hz), 28.7, 22.8, 14.3; RMN  $^{31}P$  (122 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  23.7; IR (Film) 3132, 1458, 1438, 1180, 1107, 1058, 932, 691  $cm^{-1}$ .

**(1*R*)-1-Phenylpropan-1-aminium chloride (464).**

À une solution de 613  $\mu\text{L}$  de HCl conc. dans 2.7 mL (2.0 M) de MeOH est ajouté 90.6 mg (0.270 mmol, 1.00 *éq.*) de la *N*-diphénylphosphinoylamide **448** (96% *ee*). Après 4 h d'agitation, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et directement purifié par chromatographie (85%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) pour obtenir 45.5 mg (95% rdt) d'un solide blanc. Un excès énantiomère de (96% *ee*) est déterminé par analyse SFC du dérivé benzamide sur phase stationnaire chirale (Chiralcel OD, 40  $^{\circ}\text{C}$ , 200 bar, 5% MeOH in  $\text{CO}_2$ , 2.0 mL/min, 254.3 nm); (*R*)-**464** *tr*, 9.0 min, (*S*)-**464** *tr* 11.0 min) : Ce produit est identique à celui décrit de la littérature.<sup>206</sup> P. f. 234-235  $^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f$  0.35 (85%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ );  $[\alpha]_D^{20}$  +20.3 (*c* 2.41, EtOH); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06-7.52 (s(br), 3H,  $\text{CHNH}_3$ ), 7.48-7.37 (m, 2H, ArH), 7.37-7.29 (m, 3H, ArH), 4.03 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H, ArCH( $\text{NH}_3$ )CH $_2$ ), 2.19-1.85 (m, 2H, CHCH $_2$ CH $_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.3$  Hz, CH $_2$ CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  136.0, 128.9, 128.7, 57.6, 27.6, 10.1; IR (Film) 2877, 1599, 1515, 1458, 763, 752, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

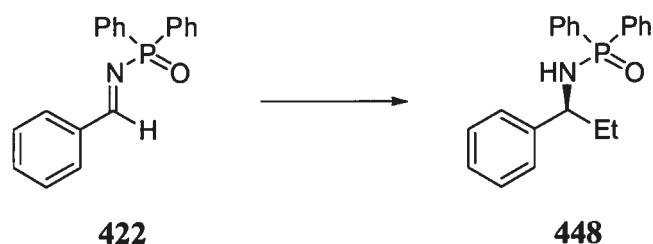
**(2*R*,5*R*)-1-{2[(2*R*,5*R*)2,5-Dimethylphospholan-1-yl]phenyl}-2,5-dimethylphospholane 1-oxide (467).**



À une solution de 500 mg (1.63 mmol, 1.00 éq.) de (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**) dans 16 mL (0.10 M) de THF est additionné 180  $\mu$ L (1.80 mmol, 1.10 éq.) de  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (10 M) à 0 °C. La réaction est agitée 45 min pour ensuite être traitée avec 2.0 mL (20 mmol, 12.00 éq.) d'une solution aqueuse de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (v/v). Le mélange réactionnel est agité pendant 45 min à la température de la pièce et neutralisé à 0 °C avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . La phase aqueuse est extraite 3 fois avec AcOEt, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est aussitôt dissout dans 16 ml (0.10 M) de benzène et traité avec 275 mg (2.45 mmol, 1.50 éq.) de Dabco™ à 50 °C. Après 5 h d'agitation le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et directement purifié par chromatographie (95% AcOEt/MeOH) pour obtenir 477 mg (90% rdt) d'un solide blanc stable à l'oxydation par l'air : P. f. 123-125 °C;  $R_f$  0.20 (100% AcOEt);  $[\alpha]_D^{20}$  -250.5 ( $c$  0.65, benzène); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.46-7.42 (m, 1H, ArH), 7.30-7.24 (m, 1H, ArH), 7.09 (tt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H, ArH), 7.01 (tddd,  $J = 7.6, 2.5, 1.5, 0.6$  Hz, 1H, ArH), 2.80-2.52 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CHP}(\text{O})$ ), 2.47-2.38 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHP}$ ), 2.02-1.79 (m, 5H,  $\text{CH}_3\text{CHP}(\text{O})$  et  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.73-1.59 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.34-1.24 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.26 (d,  $J_{\text{H-P}} = 13.8$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHP}(\text{O})$ ), 1.24 (d,  $J_{\text{H-P}} = 17.6$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHP}(\text{O})$ ), 1.03 (dd,  $J_{\text{H-P}} = 9.2$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHP}$ ), 1.00-0.86 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 0.81 (dd,  $J_{\text{H-P}} = 17.3$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHP}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  144.1 (dd,  $J_{\text{C-P}} =$

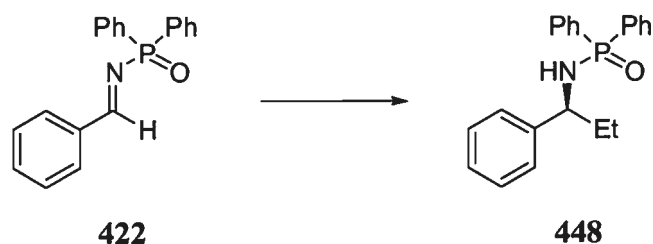
37.4, 9.7 Hz), 139.3 (dd,  $J_{C-P} = 82.7, 33.6$  Hz), 134.2 (dd,  $J_{C-P} = 10.6, 2.5$  Hz), 130.6 (d,  $J_{C-P} = 2.3$  Hz). 128.1 (d,  $J_{C-P} = 10.6$  Hz), 36.8 (d,  $J_{C-P} = 1.9$  Hz), 36.6 (dd,  $J_{C-P} = 67.1, 5.3$  Hz), 36.3 (d,  $J_{C-P} = 6.4$  Hz), 34.8 (d,  $J_{C-P} = 13.6$  Hz), 34.6 (d,  $J_{C-P} = 11.1$  Hz), 32.0 (dd,  $J_{C-P} = 8.1, 1.8$  Hz), 31.7 (dd,  $J_{C-P} = 68.0, 0.9$  Hz), 31.5 (d,  $J_{C-P} = 9.9$  Hz), 20.3 (d,  $J_{C-P} = 35.9$  Hz), 18.3 (d,  $J_{C-P} = 3.7$  Hz), 17.3 (d,  $J_{C-P} = 8.7$  Hz), 12.8 (dd,  $J_{C-P} = 3.0, 0.9$  Hz) ; RMN  $^{31}P$  (162 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  62.4 (d,  $J = 5.1$  Hz), 9.7 (d,  $J = 5.1$  Hz); IR (Film) 2923, 2860, 1446, 1157, 756, 737, 672  $cm^{-1}$ . Analyse élémentaire calculée pour  $C_{18}H_{28}P_2O$ : C, 67.07; H, 8.75 Trouvée: C, 67.23; H, 8.98.

*Étude comparative des conversions en fonction du temps (Figure 35)*



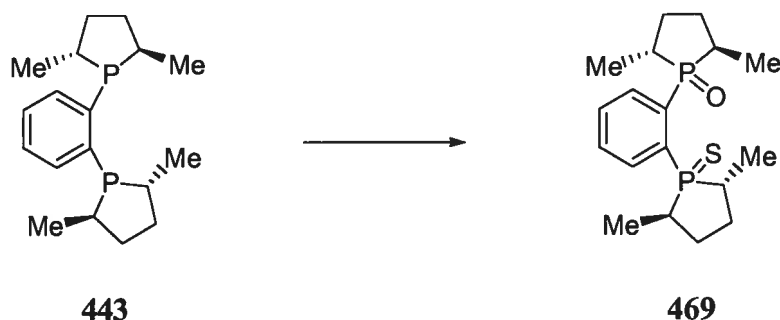
La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **422**, le (*R,R*)-Me-DUPHOS, le (*R,R*)-BOZPHOS et le Et<sub>2</sub>Zn sont utilisés pour déterminer les conversion en *N*-diphénylphosphinoylamide **448** en fonction du temps. Les conversions sont déterminées par RMN <sup>1</sup>H sur des aliquots prélevés directement du milieu réactionnel. Les excès énantiomères sont déterminés par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**448** *tr* 8.7 min, (*S*)-**448** *tr* 11.7 min). Les données résultantes décrites dans la Figure 35 se retrouvent au Tableau A2 en annexe.

*Étude d'effet non linéaire (Figure 37)*



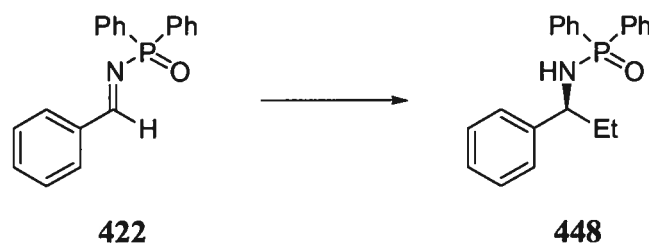
La procédure générale de la formation de *N*-diphénylphosphinoylamides (seconde génération) est utilisée. La *N*-diphénylphosphinoylimine **422**, le (*R,R*)-BOZPHOS et le  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sont utilisés pour déterminer les excès énantiomères en *N*-diphénylphosphinoylamide **448** en fonction de la pureté énantiomérique du ligand (*R,R*)-BOZPHOS (**467**). Des mélanges scalémiques sont obtenus par simple ajout de l'énantiomère (*S,S*)-BOZPHOS et les excès énantiomères du ligand scalémique **467** sont déterminés par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 95:5 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R,R*)-**467** *tr* 7.4 min, (*S,S*)-**467** *tr* 10.1 min). Les excès énantiomères de la *N*-diphénylphosphinoylamide **448** sont déterminés par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-**448** *tr* 8.7 min, (*S*)-**448** *tr* 11.7 min). Les données résultantes décrites par la Figure 37 se retrouvent au Tableau A3 en annexe.

*Étude sur l'oxydation in situ du (R,R)-Me-DUPHOS (méthode au soufre)*



Dans le même ballon, 8.5 mg (0.028 mmol, 1.00 éq.) de *(R,R)*-Me-DUPHOS (**443**) ainsi que 20 mg (0.055 mmol, 2.00 éq.) de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  sont dissout dans 3 mL de toluène. La solution hétérogène verte est agitée pendant 1 h à la température de la pièce. Par la suite, 116  $\mu\text{L}$  (1.11 mmol, 40.00 éq.) de diéthylzinc est additionné à t.p. et laissé 20 min, suivi de 10 min supplémentaires à 0 °C. À cette solution brune hétérogène, est transféré 88.9 mg (2.77 mmol, 100.00 éq.) d'une fine suspension, *via* une canule en téflon, de soufre atomique dans 5 mL de méthanol dégazé qui est refroidie au préalable à 0 °C. Après une agitation de 30 min à 0 °C, la réaction est neutralisée avec une solution de  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (50% v/v) et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, filtrées, évaporées sous pression réduite et le résidu est directement analysé par RMN  $^{31}\text{P}$ . Tel qu'illustré à la Figure 36. Les expériences de contrôle pour les ligands **443**, **467** et **468** sont effectuées de façon similaire avec le protocole non oxydant décrit dans l'étude sur l'oxydation *in situ* du *(R,R)*-Me-DUPHOS (méthode comparative).

*Étude sur l'oxydation in situ du (R,R)-Me-DUPHOS (méthode comparative)*



À une solution de 18 mg (0.049 mmol, 0.06 éq.) de Cu(OTf)<sub>2</sub> dans 1.5 mL de toluène est additionné 172 µL (1.64 mmol, 2.00 éq.) de diéthylzinc à -40 °C. La solution homogène jaune est agitée pendant 15 min. Par la suite, 7.9 mg (0.025 mmol, 0.03 éq.) de (R,R)-BOZPHOS (443) est additionné *via* une canule dans 1.5 mL de toluène et la solution est agitée à température ambiante pour 45 min. À cette solution brune hétérogène refroidie à 0 °C, est transféré 250 mg (0.810 mmol, 1.00 éq.) d'une fine suspension, *via* une canule en téflon, la *N*-diphénylphosphinoylimine 422 dans 4 mL + 1 mL (pour rincer) de toluène qui est refroidie au préalable à 0 °C. Après une agitation de 20 h à 0 °C, la réaction est neutralisée avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phase organiques combinées sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées, évaporées sous pression réduite et directement purifiées par chromatographie (100% AcOEt) pour obtenir 258 mg (96% rdt) d'un solide blanc avec un excès énantiomère de (98% *ee*) déterminé par analyse HPLC sur phase stationnaire chirale (Chiralpak AD, 80:20 hexanes: *i*-PrOH, 1.0 mL/min: (*R*)-448 *tr* 8.7 min, (*S*)-448 *tr* 11.7 min). La même procédure est utilisée pour le (R,R)-Me-DUPHOS (443) et son bisoxyde homologue 468.



## Notes et références

---

1. Pour une revue sur la formation d'amines  $\alpha$ -chirales, se référer à : (a) Volkmann, R. A. In *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to C-X  $\pi$ -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  $\pi$ -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, George Thieme Verlag: 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 une revue sur les antibiotiques  $\beta$ -lactam, se référer à : (a) *The Chemistry of  $\beta$ -Lactams*; Page, M. I., Ed.; Blackie Academic & Professional: New York, 1992 (b) *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*; Georg, G. I. Ed.; VCH Press: New York, 1993. (c) *Chemistry and Biology of  $\beta$ -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  $\beta$ -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. Pour une revue sur le Taxol®, se référer à : Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. *K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44.

6. (a) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Matsumoto, K.; Tsuno, T.; Kamei, H.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449-1452. (b) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715-3716.

7. (a) Kleeman, A. E., *J. Pharmaceutical Substances: Synthesis, Patents, Application. A-M, 4th Edition*; Thieme: New York, 2001. (b) *The Merck Index, 13th Edition*; Budavari, S., Ed.; Merck & Co.: Whitehouse Station, New Jersey, 2001.

8. Anand, R.; Gharabawi, G.; Enz, A. *J. Drug. Dev. Clin. Pract.* **1996**, *8*, 109-116.

9. Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911-4913.

10. Gulick, R. M.; Mellors, J. W.; Havlir, D.; Eron, J. J.; Gonzalez, C.; McMahon, D.; Richman, D. D.; Valentine, F. T.; Jonas, L.; Meibohm, A.; Emini, E. A.; Chodakewitz, J. A. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 734-739.

11. Alvaro, G.; Savoia, D.; Valentinetti, M. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12571-12586.

- 
12. Pour une revue sur les bis(oxazoline), se référer à : Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45.
13. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.
14. (a) Meyers, A. I.; McKennon, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571. (b) Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373.
15. Harada, K.; Okawara, T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 707-710.
16. Exemples sélectionnés : (a) Stout, D. M.; Black, L. A.; Matier, W. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5369-5373. (b) Speelman, J. C.; Talma, A. G.; Kellog, R. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1055-1062. (c) Herranz, R.; Suárez-Gea, M. L.; Vinuesa, S.; García-López, M. T.; Martínez, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7579-7582. (d) Chakraborty, T. K.; Hussain, K. A. Reddy, G. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9179-9190.
17. (a) Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557-559. (b) Kunz, H.; Sager, W.; Schanzenbach, D.; Decker, M. *Liebigs. Ann. Chem.* **1991**, 649-654.
18. Pour une revue sur la réaction de Strecker asymétrique, se référer à : Yet, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 875-877.
19. Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
20. Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschun, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284-4285.

---

21. (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902. (b) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316. (c) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1279-1281. (d) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870. (e) Su, J. T.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. & Catal.* **2001**, *343*, 197-200.

22. Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.

23. (a) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3186-3188. (b) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762-766. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chirality* **2000**, *12*, 540-543.

24. (a) Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1650-1652. (b) Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1586-1592

25. Exemples sélectionnés : (a) Broadley, K.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1743-1744. (b) Gennari, C.; Venturini, I.; Gislou, G.; Schimperna, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 227-230. (c) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603-5606. (d) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215-8216. (e) Nolen, E. G.; Aliocco, A.; Broody, M.; Zuppa, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 73-74. (f) Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Collington, E. W.; Carr, R. A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6902-6904. (g) Matsumura, Y.; Tomita, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3737-3740.

26. Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *39*, 5287-5290.

- 
27. Zimmermann, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
28. Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154.
29. Pour une revue sur la réaction de Mannich catalytique asymétrique, se référer à :  
(a) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *4*, 563-572. (b)  
Denmark, S.; Nicaise, J.-C.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.,  
Pfaltz, A. Yamamoto, H., Eds.; Springer : Berlin, 1999; Vol. 2, pp 954-957.
30. Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338-339.
31. Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**,  
*125*, 4712-4713.
32. Pour une revue sur la réaction d'aza-Diels-Alder, se référer à : (a) Waldmann, H.  
*Synthesis* **1994**, 535-551. (b) Boger, D. L. *J. Heterocycle Chem.* **1996**, *33*, 1519-1531.
33. Pour une revue sur la réaction d'aza-Diels-Alder asymétrique, se référer à :  
Jørgensen K. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3558-3588.
34. Waldmann, H.; Braun, M.; Dräger, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*,  
1468-1471.
35. Buonora, P.; Olsenb, J.-C.; Ohb, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.
36. Jnoff, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617-2618.
37. Langlois, N.; Dang, T.-P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4865-4868.

- 
38. Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem.* **1992**, *114*, 6266-6267.
39. (a) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1103-1107. (b) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784-6785. (c) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952-8965. (d) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703-11714. (e) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562-7564.
40. Exemples sélectionnés : (a) Becker, R.; Brunner, H.; Mahboobi, S.; Wiegrebe, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **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. Engl.* **1996**, *35*, 1475-1477.
41. Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399-4428.
42. Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8489-8490.
43. Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997-9000.
44. Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4242-4243.
45. Gastner, T.; Ishitani, H.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1896-1898.

- 
46. Fang, X.; Johannsen, M.; Yao, S.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. *A. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4844-4849.
47. Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3054-3056.
48. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381.
49. Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639.
50. Pour une revue sur la formation d'imine, se référer à : Dayagi, S.; Degani, Y. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1970, pp.117-124.
51. Pour une revue sur les iminophosphoranes, se référer à : (a) Johnson, A. W. *Ylid Chemistry*; Blomquist, A. T., Ed.; Academic Press: New York and London, 1966; Vol. 7, pp 222-236. (b) Scriven, E. F. V.; Thurbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.
52. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.
53. Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Nasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472.
54. Lambert, P. H.; Vaultier, M.; Carrié, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1224-1225.
55. Takeuchi, H.; Yanagida, S.-I.; Ozaki, T.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *53*, 431-434.

- 
56. Saaby, S.; Fang, X.; Gathergood, N.; Jørgensen K. A. *Angew. Chem., Int. Ed Engl.* **2000**, *39*, 4114-4116.
57. Kobayashi, T.; Nitta, M. *Chem. Lett.* **1986**, 1549-1552.
58. Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
59. (a) Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4527-4554. (b) Akelah, A. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 557-587. (c) Drewry, D. H.; Coe, D. M.; Poon, S. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 97-148,
60. Pour une revue sur les polymères solubles, se référer à : (a) Dickerson, T. J.; Reed, N. N.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325-3344. (b) Gravert, D. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
61. Reed, N. N.; Delgado, M.; Hereford, K.; Clapham, B.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *12*, 2047-2049.
62. Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Pitillo, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3160-3166.
63. Yao, Q. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3896-3898.
64. Enholm, E. J.; Gallagher, M. E.; Moran, K. M.; Lombardi, J. S.; Schulte, J. P., III. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 689-691.
65. Pour une revue sur la réaction de Mitsunobu, se référer à : Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.



- 
66. Pour une revue sur la réaction de Wittig, se référer à : Maryanoff, R. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
67. Camps, F.; Castells, J.; Font, J.; Vela, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1715-1716.
68. (a) Heitz, W.; Michels, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 298-299. (b) McKinley, S. V.; Rakshys, J. W. Jr. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 134-135. (c) Castells, J.; Font, J.; Virgili, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1-6. (d) Bernard, M.; Ford, W. T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 326-332.
69. (a) Hodge, P.; Richardson, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 622-623. (b) Regen, S. L.; Lee, D. P. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1669-1670.
70. Relles, H. M.; Schluenz, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6469-6475.
71. Caputo, R.; Ferreri, C.; Noviollo, S.; Palumbo, G. *Synthesis* **1986**, 499-501.
72. Aldrich 2002-2003 (Canada) 27.49 \$/g.
73. Harrison, C. R.; Hodge, P.; Hunt, B. J.; Khoshdel, E.; Richardson, G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3721-3728.
74. Bergbreiter, D. E.; Blanton, J. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 337-338.
75. Wentworth, P. Jr.; Vandersteen, A. M.; Janda, K. D. *Chem. Commun.* **1997**, 759-760.

- 
76. Sieber, F.; Wentworth, P.; Toker, J. D.; Wentworth, A. D.; Metz, W. A.; Reed, N. N. Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5288-5192.
77. Årstad, E.; Barrett, A. G. M.; Hopkins, B. T.; Köbberling, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1975-1977.
78. Hemming, K.; Bevan, M. J.; Loukou, C.; Patel, S. D.; Renaudeau, D. *Synlett* **2000**, 1565-1568.
79. Kondo, S.; Ohtsuka, T.; Ogura, K.; Tsuda, K. *J. Macromol. Sci.-Chem.* **1979**, *A13*, 767-775.
80. Une chromatographie par exclusion moléculaire (GPC) a été effectuée sur ce polymère et se retrouve en annexe I.
81. Young, R. J.; Lovell, P. A. *Introduction to Polymers*; Chapman & Hall, New York, 1991, pp 115-133.
82. Green, B.; Garson, L. R. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 401-405.
83. Senear, A. E.; Valient, W.; Wirth, J. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2001-2006.
84. Whitaker, C. M.; Kott, K. L.; McMahon, R. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3499-3508.
85. Horner, L.; Balzer, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1157-1162.
86. Imamoto, T.; Takeyama, T.; Kusumoto, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1491-1492.

- 
87. Alvarez, S.; Alvarez, M. *Synthesis* **1997**, 413-414.
88. Hudlicky, T.; Endoma, M. A. A.; Butora, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2187-2192.
89. Lindsay, R. O.; Allen, C. F. H. *Org. Synth. Coll. Vol. III*, 710-711.
90. Dyllal, L. K.; Suffolk, P. M.; Dehaen, W.; L'abbé, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 2115-2118.
91. Charette, A. B.; Janes, M. K.; Boezio, A. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2178-2180.
92. Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH, New York, 1989, pp 988-989.
93. (a) Thiam, M.; Chastrette, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1429-1432. (b) Thiam, M.; Chastrette, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, 161-167.
94. (a) Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J. P.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4563-4565. (b) Alexakis, A.; Tranchier, J. P.; Lensen, N.; Mangeney, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10767-10768.
95. Matsubara, S.; Ukita, H.; Kodama, T.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1994**, 831-834.
96. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204. (b) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205-2208. (c) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1976**, *1*, 61-65. (d) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162.

- 
97. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipf, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572.
98. Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748-2755.
99. Kawate, T.; Yamada, H.; Yamaguchi, K.; Nishida, A.; Nagakawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1776-1778.
100. Miao, C. K.; Sorcek, R.; Jones, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2259-2264.
101. (a) Wu, M. J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340-1344.  
(b) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 235-238.  
(c) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, *35*, 1083-1092.
102. Ukaji, Y.; Watai, T.; Sumi, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1991**, 1555-1558.
103. Higashiyama, K.; Fujikura, H.; Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 722-728.
104. Hashimoto, Y.; Kobayashi, N.; Kai, A.; Saigo, K. *Synlett* **1995**, 961-962.
105. Hashimoto, Y.; Takaoki, K.; Sudo, A.; Ogasawara, T.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1995**, 235-236.
106. (a) von Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 402-406. (b) von Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 970-992.
107. Alvaro, G.; Pacioni, P.; Savoia, D. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 726-731.

- 
108. Dieter, R. K.; Datar, R. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 814-823.
109. (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.
110. (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.
111. (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.
112. (a) Denmark, S. E.; Weber, T.; Piotrowski, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224-2225. (b) Weber, T.; Edwards, J. P.; Denmark, S. E. *Synlett* **1989**, 20-22.
113. Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 569-578.
114. Kim, Y. H.; Choi, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5543-5546.
115. (a) Chang, Z. Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464-3474. (b) Chang, Z. Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475-3483.

- 
116. (a) Rohloff, J. C.; Alfredson, T. V.; Schwartz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1011-1014. (b) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M. A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6103-6106.
117. (a) Yang, T. K.; Chen, R. Y.; Lee, D. S.; Peng, W. S.; Jiang, Y. Z.; Mi, A. Q.; Jong, T. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 914-921. (b) Li, Y.; Yang, G.; Jiang, Y. Z.; Yang, T. K. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1551-1556.
118. Moreau, P.; Essiz, M.; Merour, J. Y.; Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 591-598.
119. Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913-9914.
120. Hartmann, W.; Heine, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 513-516.
121. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
122. McKee, B. H.; Gilheany, D. G.; Sharpless, K. B. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 47-53.
- 123 La stéréochimie absolue de nos produits est déterminée par comparaison du pouvoir rotatoire avec ceux de la littérature.
124. Pour une revue sur la *t*-leucine, se référer à : Bommarius, A. S.; Schwarm, M.; Stingl, K.; Kottenhahn, M.; Huthmacher, K.; Drauz, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2851-2888.
125. (a) Schöllkopf, U.; Neubauer, H.-J.; *Synthesis* **1982**, 861-864. (b) Hartwig, U.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1952-1070. (c) Schöllkopf, U.; Scheuer, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 939-950.

---

126. (a) Matt, P. v.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566-567. (b) Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462-464.

127. Moss, N.; Déziel, R.; Adams, J.; Aubry, N.; Bailey, N.; Baillet, M.; Beaulieu, P.; DiMaio, J.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Gauthier, J.; Ghio, E.; Goulet, S.; Grenier, L.; Lavallée, P.; Lépine-Frenette, C.; Plante, R.; Rakhit, S.; Soucy, F.; Wernic, D.; Guindon, Y. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3005-3009.

128. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

129. Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056.

130. Nagai, K.; Fujihara, H.; Kuriyama, M.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 8-9.

131. Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984-985.

132. Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409-10410.

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

134. Hermanns, N.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3692-3694.

135. Strem 2001-2003 (État-Unis) 45,00\$ US/g.

---

136. (a) Yamada, K.-i.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3504-3506. (b) Yamada, K.-i.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980-982.

137. Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634-5635.

138. Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1097-1098.

139. Suzuki, T.; Shibata, T.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2757-2760.

140. Suzuki, T.; Hirokawa, Y.; Ohtake, K.; Shibata, T.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4033-4040.

141. (a) Andersson, P. G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *Synlett* **1996**, 727-728. (b) Andersson, P. G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364-7375. (c) Guijarro, D.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2530-2535. (d) Pinho, P.; Andersson, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1615-1618.

142. (a) Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 777-780. (b) Jimeno, C.; Reddy, K. S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3157-3159.

143. (a) Zhang, X. M.; Gong, L. H.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. H.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6369-6372. (b) Zhang, H. L.; Zhang, X. M.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Cui, X.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org.*



---

*Lett.* **2002**, *4*, 1399-1402. (c) Zhang, X.; Lin, W.; Gong, L.; Mi, A.; Cui, X.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1535-1537.

144. (a) Boyd, D. R.; Jennings, W. B.; McGuckin, R. M.; Rutherford, M.; Saket, B. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **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. (d) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5561-5568.

145. Krzyzanowska, B.; Stec, W. J. *Synthesis* **1978**, 521-524.

146. Alfa Aesar 2003-2004 (État-Unis) 11.36\$ US/g.

147. (a) Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430. (b) De Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374-2377 (c) Alexakis, A.; Vastra, J.; Mangeney P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7745-7748.

148. Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.

149. Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843-3854.

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

151. Travaux effectués par le Docteur Daniel Latassa.

---

152. Ce contrôle a été effectué avec le ligand de seconde génération. Les résultats obtenus ont corroboré ce qui avait été mentionné soit : le cuivre (I) en excès est responsable de la diminution des excès énantiomères et non l'excès d'éthylzinc triflate (II).

153. (a) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *67*, 1630-1634.  
(b) Thiele, K.-H.; Köhler, J. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 225-229.

154. Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865-1882.

155. Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-2013.

156. Le produit a été obtenu quantitativement par oxydation avec le peroxyde d'hydrogène dans l'acétone.

157. Grim, S. O.; Walton, E. D.; Satek, L. C. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1476-1479.

158. Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2922-2959.

159. Saravanabharathi, D.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. *Polyhedron* **2002**, *21*, 2793-2800.

160. Cette spéculation serait en accord avec l'explication de l'augmentation des excès énantiomères en fonction du temps.

161. Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263.

162. Résultats obtenus par le Docteur Julien Pytkowicz.

---

163. La stéréochimie absolue de nos produits a été déterminée par comparaison du pouvoir rotatoire ou du temps de rétention par HPLC avec ceux de la littérature. Toutefois, la stéréochimie absolue des produits (451), (452) et (461), n'a pu être comparée avec des échantillons connus. De ce fait, nous faisons l'hypothèse que l'addition pour ces produits se fera avec le même sens d'induction que les autres.

164. Une diffraction des rayons X a été effectuée sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde et se retrouve en annexe II.

165. Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Janes, M. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3777-3779.

166. Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241-3245.

167. Travaux effectués par le Docteur Geoffrey Solberghe.

168. Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693.

169. Article en préparation : Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A. C.; Charette, A. B.

170. Travaux effectués par le Doctorant Alexandre Côté. Article en préparation : Côté, A. C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B.

171. Travaux effectués par le Docteur Julien Pytkowicz.

172. Travaux effectués par la Doctorante Isabelle Bonnaventure.

- 
173. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
174. Wolff, H. *Org. React.* **1946**, *3*, 307-337.
175. Saoudi, A.; Benguedach, A.; Benhaoua, H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2349-2354.
176. Enholm, E. J.; Forbes, D. C.; Holub, D. P. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 981-987.
177. Echevarria, A.; Miller, J.; Nascimento, M. G. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 809-813.
178. Ratcliff, Jr. M. A.; Kochi, J. K. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4467-4481.
179. Zajac, Jr. W. W.; Walters, T. R.; Darcy, M. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856-5860.
180. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Bruder, W. A.; Jacobsen, W. N.; Knuth, K.; LeClef, B.; Polt, R.L.; Bordwell, F. G.; Mrozack, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8520-8525.
181. Castonguay, A.; Vunakis, H. V. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4332-4337.
182. Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6985-7012.
183. Ciufolini, M. A.; Spencer, G. O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4739-4741.
184. Afarinkia, K.; Rees, C. W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175- 7196.

- 
185. Tomaszewski, M. J.; Warkentin, J.; Werstiuk, N. H. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 291-321.
186. Denecke, E.; Müller, K.; Bluhm, T. *Org. Magn. Res.* **1982**, *18*, 68-70.
187. Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717-5718.
188. Dale, J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 910-922.
189. von Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nüssler, C.; Oei, H.-A.; Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301-325.
190. Schmid, C. R.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J. L.; Prather, D. E.; Schantz, R. D.; Sear, N. L. Vianco, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056-4058.
191. Helgeson R. C.; Weisman, G. R.; Toner, J. L.; Tarnowski, T. L.; Chao Y.; Mayer, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4928-4941.
192. Le MeLi tout comme le *n*-BuLi et PhLi sont de type «salt free».
193. Rangaishenvi, M. V.; Singaram, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3286-3294.
194. Eddine, J. J.; Cherqaoui, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1225-1228.

- 
195. Cette imine a été rapportée par Enders (ref. 106a) seulement la stéréochimie absolue du dérivé de ce composé ne correspond pas avec celle obtenue par : Imogai, H.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *Synlett* **1997**, 615-617.
196. (a) von Matt, P.; Loiseleur, O. Koch, G.; Pfaltz, A.; Lefebvre, C.; Feucht, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 573-584. (b) Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3007-3012.
197. Smith, H. E.; Warren, Jr. M. E.; Katzin, L. I. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1327-1335.
198. (a) Kuo Y.-H.; Shih, K.-S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 181-183. (b) Alvaro, G.; Martelli, G.; Savoia, D.; Zoffoli, A. *Synthesis* **1998**, 1773-1777.
199. (a) Liao, L.-X.; Wang, Z.-M.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1951-1954. (b) Currie, G. S.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; David, J.; Luke, R. W. A.; Vickers, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2982-2990.
200. Zwierzak, A.; Ślusarska, E. *Synthesis* **1979**, 691-693.
201. Cantrill, A. A.; Hall, L. D.; Jarvis, A. N.; Osborn, H. M. I.; Raphy, J.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2631-2632.
202. Sato, I.; Kodaka, R.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2912-2914.
203. Soai, K.; Suzuki, T.; Shono, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 317-318.
204. Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5122-5123.

---

205. Noller, C. R. *Org. Syn. Coll. Vol. II*, pp 184-187

206. Smith, H. E.; Gordon, A. W.; Bridges, A. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2309-2311.

*Annexe I*



1- Voici la courbe d'étalonnage avec régression linéaire

2-  $M_p = 122\,000$  g/mol,  $M_n = 52\,400$  g/mol

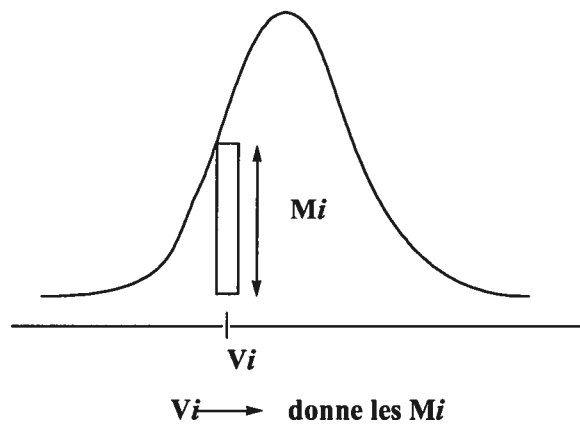
$M_p/M_n = 2,33 \rightarrow 1$

3- Les standards étalons sont des polystyrènes (PS), donc les masses  $M_p$  et  $M_n$  doivent être très représentatives.

4- Courbe  $\rightarrow \ln(M_{PS}) = A + B(V_i)$

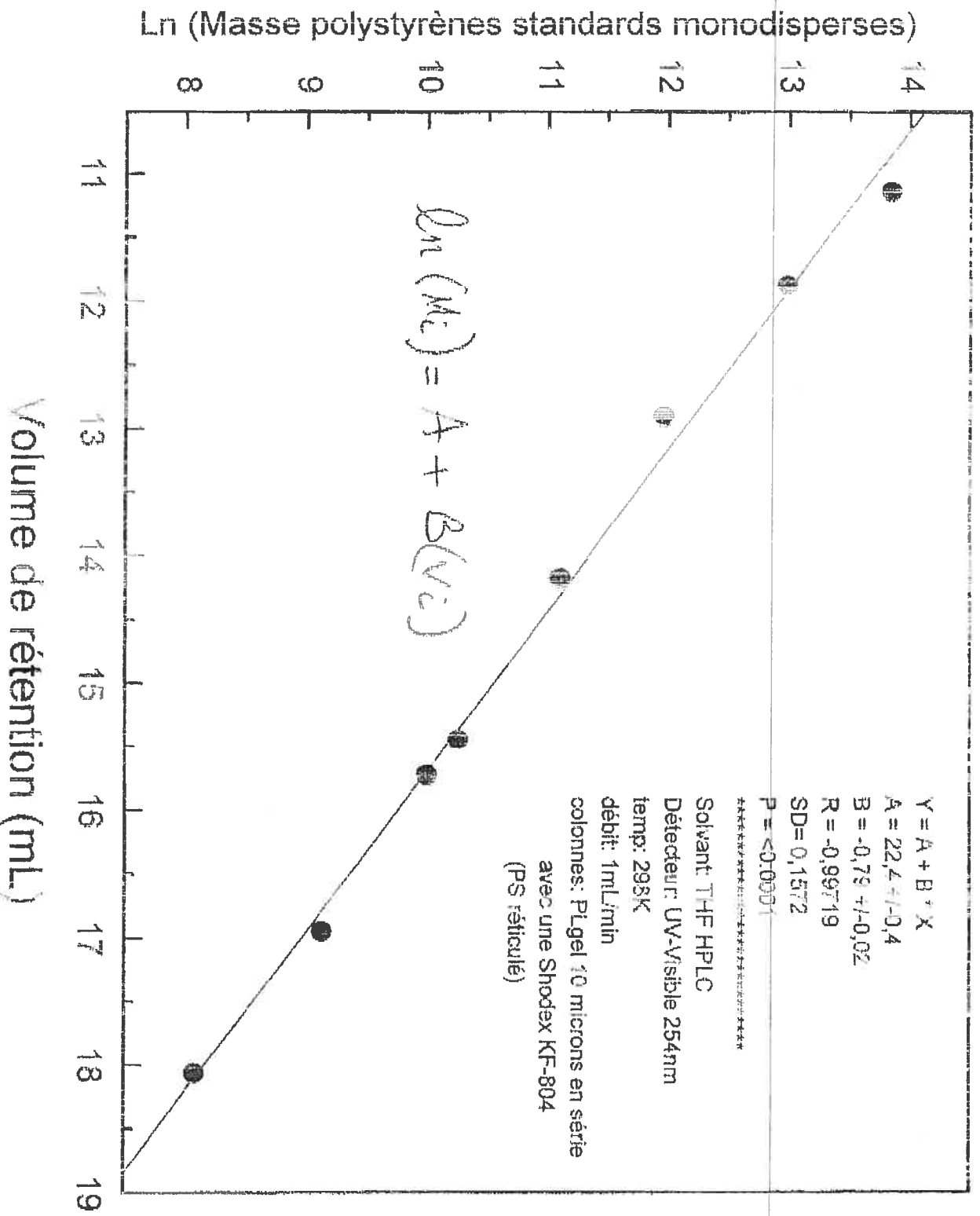
$$M_p = \frac{\sum H_i M_i}{\sum H_i}$$

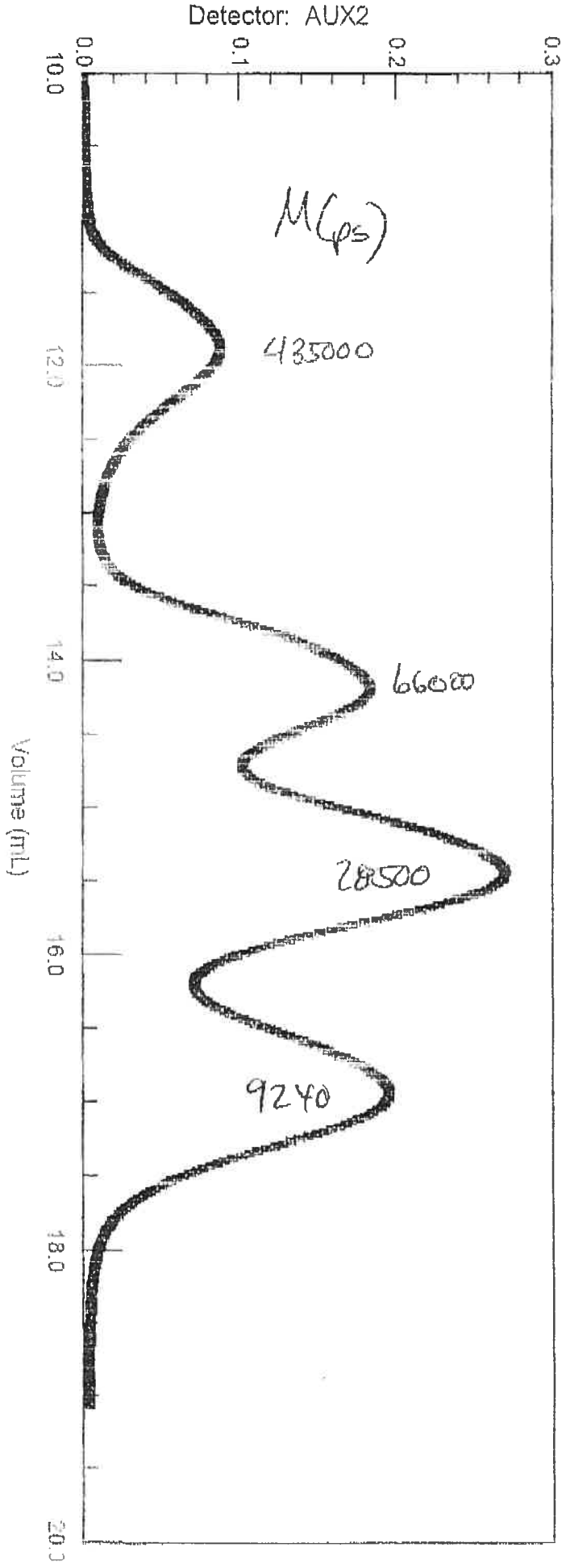
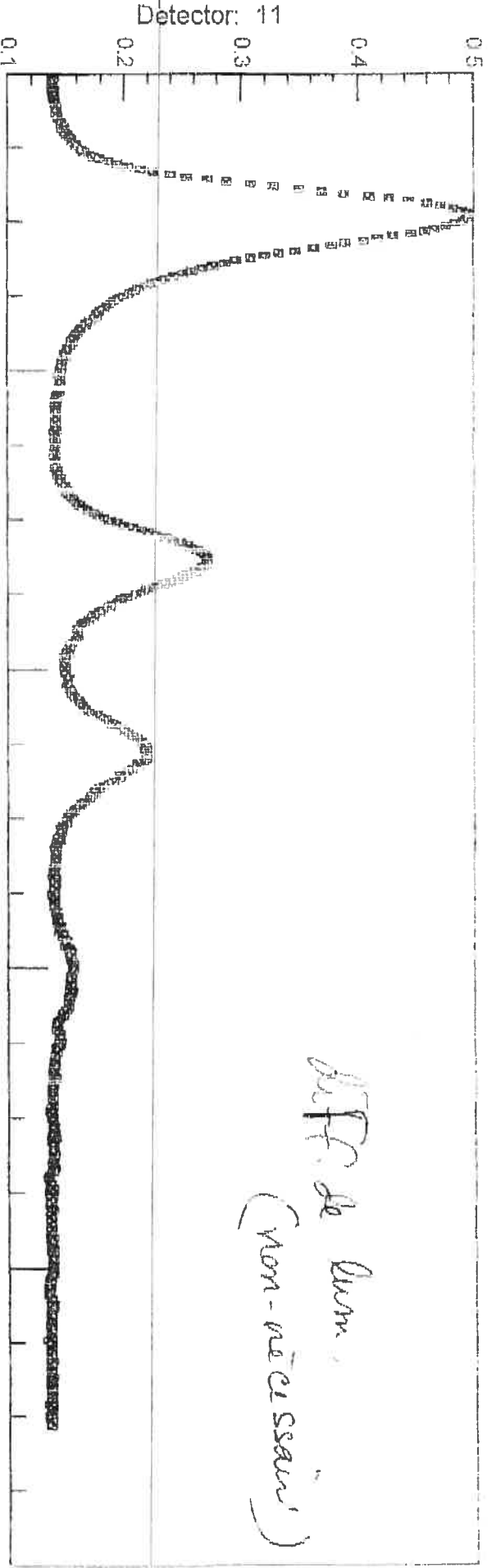
$$M_n = \frac{\sum H_i}{\sum H_i / M_i}$$



# Courbe d'étalonnage

## 03-05-99, PS standard

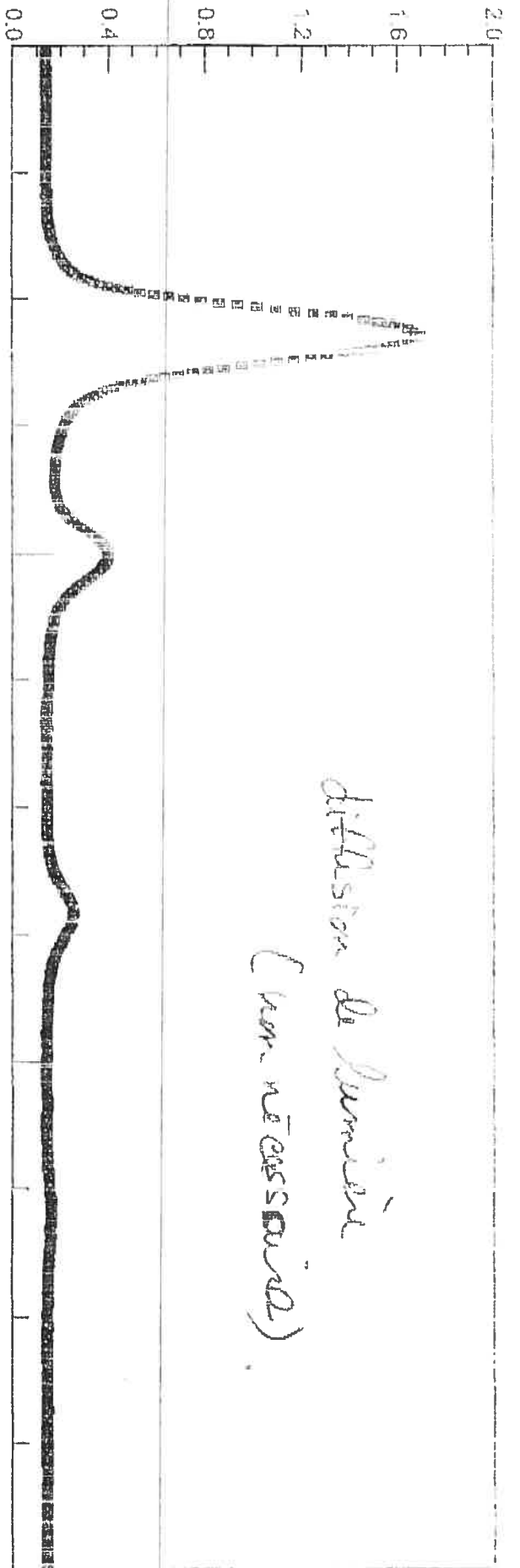




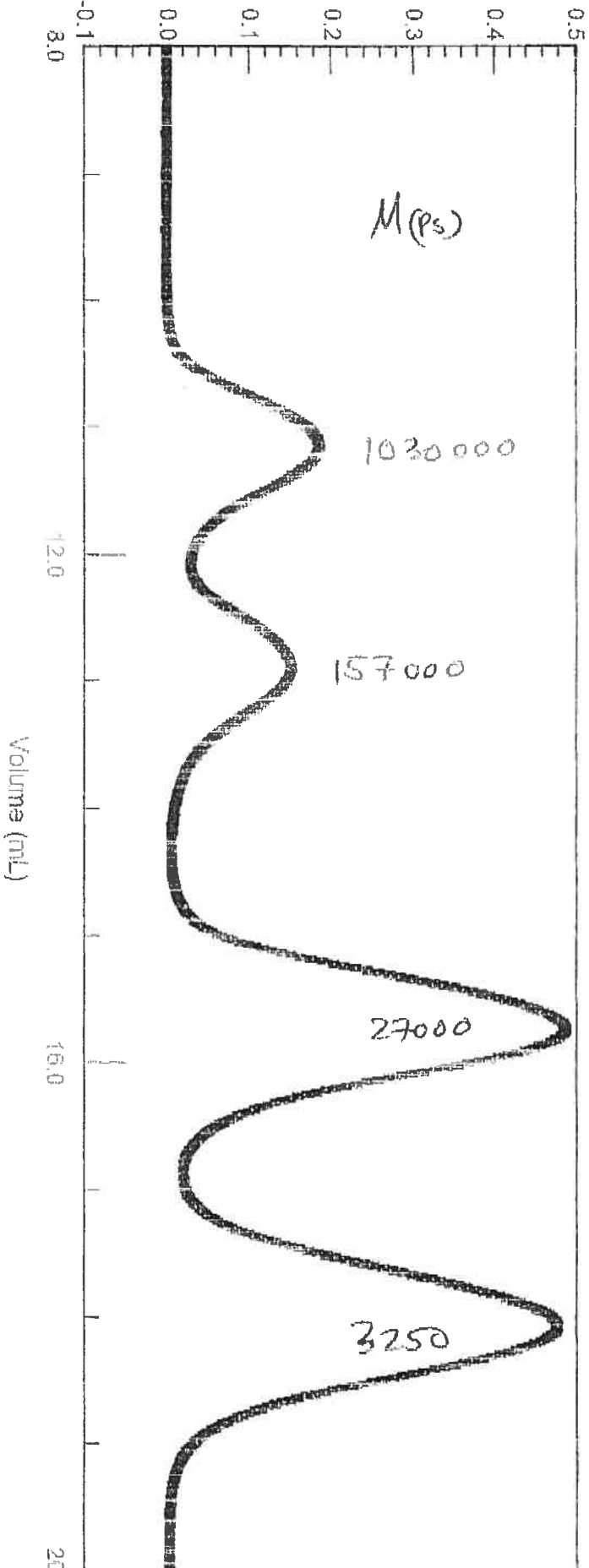
standard B  
PLGELHKEB04,  
C:\MMN\GC110-1\STANDB.ADF  
ASTRA For Rows 9.70.07

Mon May 03, 1999 01:50

Detector: 11

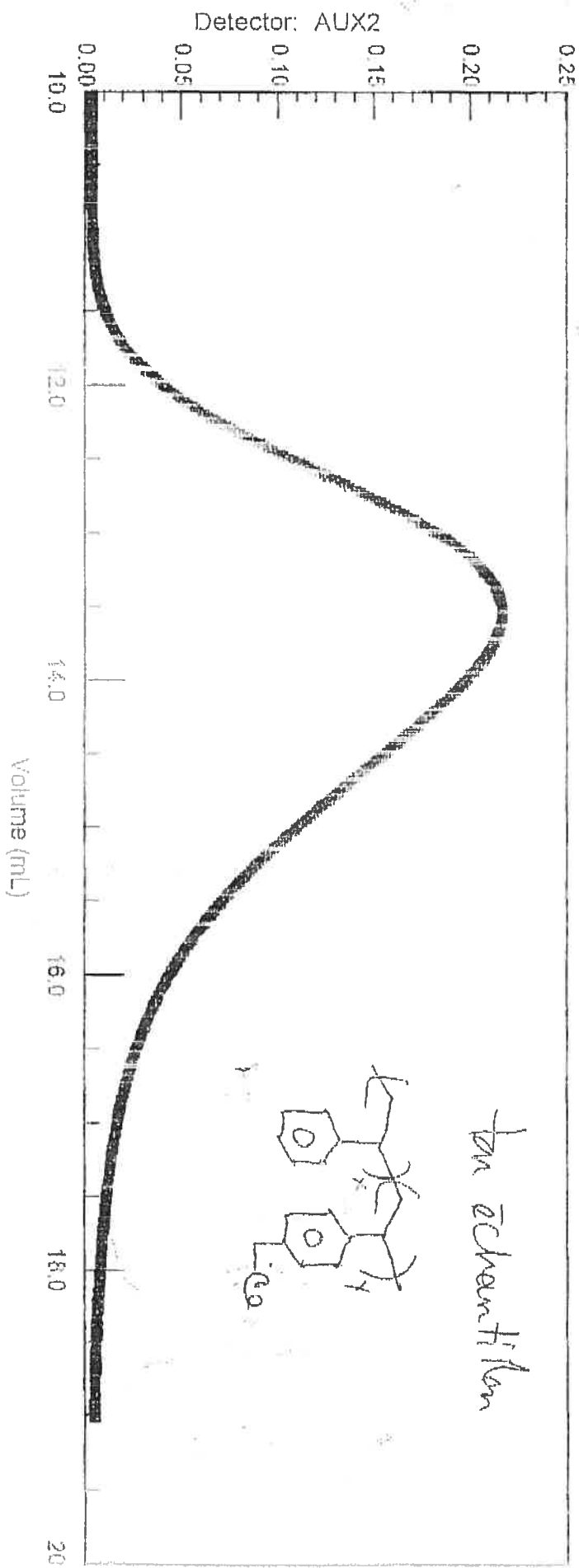
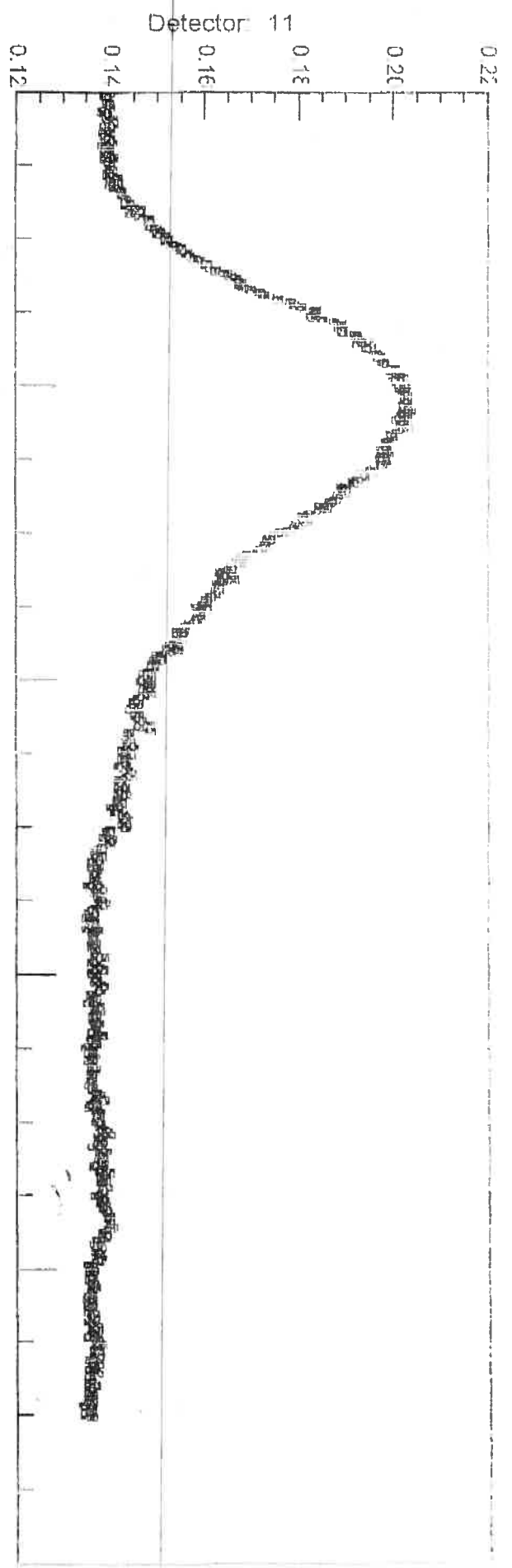


Detector: AUX2



standard A  
 P1gel+KF804,  
 C:\MAX\GPC110-1\STANDA.ADF  
 ASTRA for Windows 4.70.07

Mon May 03, 1999 03:50



PS echantillon chlore a Alessandro Boezio, Groupe Charette  
 PligellKF804,  
 C:\MAX\GPC110~1\BENZIO.ADF  
 ASTFA Fc m00ws 4.70.07

*Annexe II*

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C<sub>19</sub> H<sub>16</sub> N O P COMPOUND (char97)

Wednesday, April 30, 2003

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction  
Université de Montréal by Francine Bélanger Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N O P.

Identification code	char97
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N O P
Formula weight	305.30
Temperature	220(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
Unit cell dimensions	a = 17.0653(2) Å    α = 90° b = 6.18090(10) Å    β = 112.824(1)° c = 16.1629(2) Å    γ = 90°
Volume	1571.36(4) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.291 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.547 mm <sup>-1</sup>
F(000)	640
Crystal size	0.50 x 0.08 x 0.04 mm
Theta range for data collection	2.81 to 72.80°
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 20, -6 ≤ k ≤ 7, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	12730
Independent reflections	3044 [R <sub>int</sub> = 0.028]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9600 and 0.6500
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3044 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.958
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0427, wR <sub>2</sub> = 0.1112
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0543, wR <sub>2</sub> = 0.1168
Largest diff. peak and hole	0.317 and -0.388 e/Å <sup>3</sup>



Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C19 H16 N O P.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U_{eq}$
P	2288 (1)	2569 (1)	1048 (1)	30 (1)
O	2400 (1)	196 (2)	1144 (1)	39 (1)
N	3012 (1)	4171 (2)	1801 (1)	34 (1)
C(1)	3709 (1)	3386 (3)	2347 (1)	34 (1)
C(2)	4335 (1)	4723 (3)	3049 (1)	34 (1)
C(3)	4126 (1)	6813 (3)	3218 (1)	42 (1)
C(4)	4702 (2)	8002 (4)	3906 (2)	50 (1)
C(5)	5492 (1)	7168 (4)	4419 (1)	49 (1)
C(6)	5713 (1)	5122 (4)	4249 (1)	49 (1)
C(7)	5132 (1)	3881 (3)	3568 (1)	41 (1)
C(11)	1324 (1)	3452 (3)	1148 (1)	33 (1)
C(12)	697 (1)	1926 (4)	1023 (2)	48 (1)
C(13)	-33 (2)	2478 (5)	1158 (2)	64 (1)
C(14)	-136 (2)	4531 (5)	1409 (2)	61 (1)
C(15)	482 (2)	6084 (4)	1521 (2)	55 (1)
C(16)	1209 (1)	5552 (3)	1383 (1)	43 (1)
C(21)	2290 (1)	3523 (3)	-1 (1)	30 (1)
C(22)	2106 (1)	2015 (3)	-691 (1)	36 (1)
C(23)	2125 (1)	2598 (3)	-1509 (1)	43 (1)
C(24)	2325 (1)	4688 (3)	-1648 (1)	42 (1)
C(25)	2506 (1)	6204 (3)	-970 (1)	41 (1)
C(26)	2483 (1)	5632 (3)	-145 (1)	36 (1)

Table 3. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C19 H16 N O P.

	x	y	z	U <sub>eq</sub>
H(1)	3827	1916	2303	41
H(3)	3594	7407	2863	51
H(4)	4556	9398	4027	59
H(5)	5881	7998	4886	59
H(6)	6254	4565	4593	58
H(7)	5278	2474	3459	49
H(12)	764	513	846	58
H(13)	-458	1434	1078	77
H(14)	-629	4894	1505	73
H(15)	407	7499	1691	66
H(16)	1624	6610	1449	52
H(22)	1967	587	-600	44
H(23)	2002	1567	-1970	51
H(24)	2339	5085	-2204	51
H(25)	2644	7628	-1065	49
H(26)	2597	6672	311	44

Table 4. Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C19 H16 N O P.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
P	34 (1)	30 (1)	28 (1)	-1 (1)	13 (1)	-1 (1)
O	50 (1)	29 (1)	41 (1)	1 (1)	21 (1)	0 (1)
N	34 (1)	37 (1)	29 (1)	-2 (1)	12 (1)	-2 (1)
C (1)	39 (1)	33 (1)	32 (1)	-2 (1)	16 (1)	1 (1)
C (2)	34 (1)	38 (1)	30 (1)	-1 (1)	14 (1)	-1 (1)
C (3)	37 (1)	46 (1)	43 (1)	-5 (1)	14 (1)	2 (1)
C (4)	50 (1)	45 (1)	58 (1)	-16 (1)	26 (1)	-8 (1)
C (5)	41 (1)	63 (2)	43 (1)	-13 (1)	16 (1)	-17 (1)
C (6)	33 (1)	62 (2)	46 (1)	1 (1)	10 (1)	-4 (1)
C (7)	37 (1)	40 (1)	44 (1)	0 (1)	14 (1)	1 (1)
C (11)	34 (1)	40 (1)	26 (1)	4 (1)	12 (1)	0 (1)
C (12)	41 (1)	51 (1)	53 (1)	-3 (1)	19 (1)	-8 (1)
C (13)	38 (1)	72 (2)	84 (2)	4 (1)	27 (1)	-10 (1)
C (14)	42 (1)	80 (2)	71 (2)	24 (1)	32 (1)	18 (1)
C (15)	58 (2)	50 (2)	67 (2)	12 (1)	36 (1)	18 (1)
C (16)	46 (1)	40 (1)	50 (1)	7 (1)	25 (1)	5 (1)
C (21)	29 (1)	31 (1)	29 (1)	-1 (1)	12 (1)	1 (1)
C (22)	42 (1)	34 (1)	34 (1)	-3 (1)	15 (1)	-3 (1)
C (23)	56 (1)	42 (1)	31 (1)	-8 (1)	18 (1)	-3 (1)
C (24)	51 (1)	48 (1)	34 (1)	2 (1)	23 (1)	2 (1)
C (25)	51 (1)	33 (1)	45 (1)	3 (1)	27 (1)	-2 (1)
C (26)	43 (1)	33 (1)	37 (1)	-5 (1)	20 (1)	-3 (1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C19 H16 N O P

P-O	1.4793 (14)	C(21)-P-C(11)	108.78 (8)
P-N	1.6803 (15)	C(1)-N-P	120.35 (14)
P-C(21)	1.7973 (18)	N-C(1)-C(2)	121.64 (18)
P-C(11)	1.7989 (19)	C(7)-C(2)-C(3)	119.54 (18)
N-C(1)	1.270 (2)	C(7)-C(2)-C(1)	120.09 (18)
C(1)-C(2)	1.474 (2)	C(3)-C(2)-C(1)	120.35 (17)
C(2)-C(7)	1.393 (3)	C(4)-C(3)-C(2)	119.7 (2)
C(2)-C(3)	1.395 (3)	C(3)-C(4)-C(5)	120.8 (2)
C(3)-C(4)	1.377 (3)	C(6)-C(5)-C(4)	120.1 (2)
C(4)-C(5)	1.380 (3)	C(5)-C(6)-C(7)	119.9 (2)
C(5)-C(6)	1.377 (3)	C(6)-C(7)-C(2)	120.0 (2)
C(6)-C(7)	1.391 (3)	C(12)-C(11)-C(16)	119.6 (2)
C(11)-C(12)	1.382 (3)	C(12)-C(11)-P	117.62 (16)
C(11)-C(16)	1.388 (3)	C(16)-C(11)-P	122.70 (15)
C(12)-C(13)	1.388 (3)	C(11)-C(12)-C(13)	120.1 (2)
C(13)-C(14)	1.364 (4)	C(14)-C(13)-C(12)	120.1 (2)
C(14)-C(15)	1.385 (3)	C(13)-C(14)-C(15)	120.3 (2)
C(15)-C(16)	1.382 (3)	C(16)-C(15)-C(14)	120.0 (2)
C(21)-C(26)	1.386 (2)	C(15)-C(16)-C(11)	119.9 (2)
C(21)-C(22)	1.392 (2)	C(26)-C(21)-C(22)	119.36 (17)
C(22)-C(23)	1.383 (3)	C(26)-C(21)-P	123.66 (14)
C(23)-C(24)	1.377 (3)	C(22)-C(21)-P	116.96 (14)
C(24)-C(25)	1.383 (3)	C(23)-C(22)-C(21)	120.59 (18)
C(25)-C(26)	1.394 (3)	C(24)-C(23)-C(22)	120.05 (18)
		C(23)-C(24)-C(25)	119.90 (18)
O-P-N	118.66 (8)	C(24)-C(25)-C(26)	120.42 (18)
O-P-C(21)	112.08 (8)	C(21)-C(26)-C(25)	119.67 (17)
N-P-C(21)	102.69 (8)		
O-P-C(11)	112.19 (9)		
N-P-C(11)	101.40 (8)		

Table 6. Torsion angles [°] for C19 H16 N O P.

---

O-P-N-C(1)	11.42(18)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.5(4)
C(21)-P-N-C(1)	-112.79(15)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.6(4)
C(11)-P-N-C(1)	134.74(15)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.3(4)
P-N-C(1)-C(2)	-176.42(13)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-1.1(3)
N-C(1)-C(2)-C(7)	-172.53(18)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	2.2(3)
N-C(1)-C(2)-C(3)	9.5(3)	P-C(11)-C(16)-C(15)	-174.68(17)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.3(3)	O-P-C(21)-C(26)	-157.40(15)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	176.7(2)	N-P-C(21)-C(26)	-28.94(18)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.4(3)	C(11)-P-C(21)-C(26)	77.96(18)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.2(4)	O-P-C(21)-C(22)	21.06(17)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.1(3)	N-P-C(21)-C(22)	149.52(15)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	1.2(3)	C(11)-P-C(21)-C(22)	-103.59(16)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	0.0(3)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	0.9(3)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-177.96(19)	P-C(21)-C(22)-C(23)	-177.60(16)
O-P-C(11)-C(12)	-19.24(18)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.3(3)
N-P-C(11)-C(12)	-146.88(16)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.1(3)
C(21)-P-C(11)-C(12)	105.34(16)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.3(3)
O-P-C(11)-C(16)	157.70(15)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-1.3(3)
N-P-C(11)-C(16)	30.05(17)	P-C(21)-C(26)-C(25)	177.16(15)
C(21)-P-C(11)-C(16)	-77.72(17)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	1.0(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.9(3)		
P-C(11)-C(12)-C(13)	175.13(19)		

---

ORTEP view of the C<sub>19</sub> H<sub>16</sub> N O P compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

## REFERENCES

International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

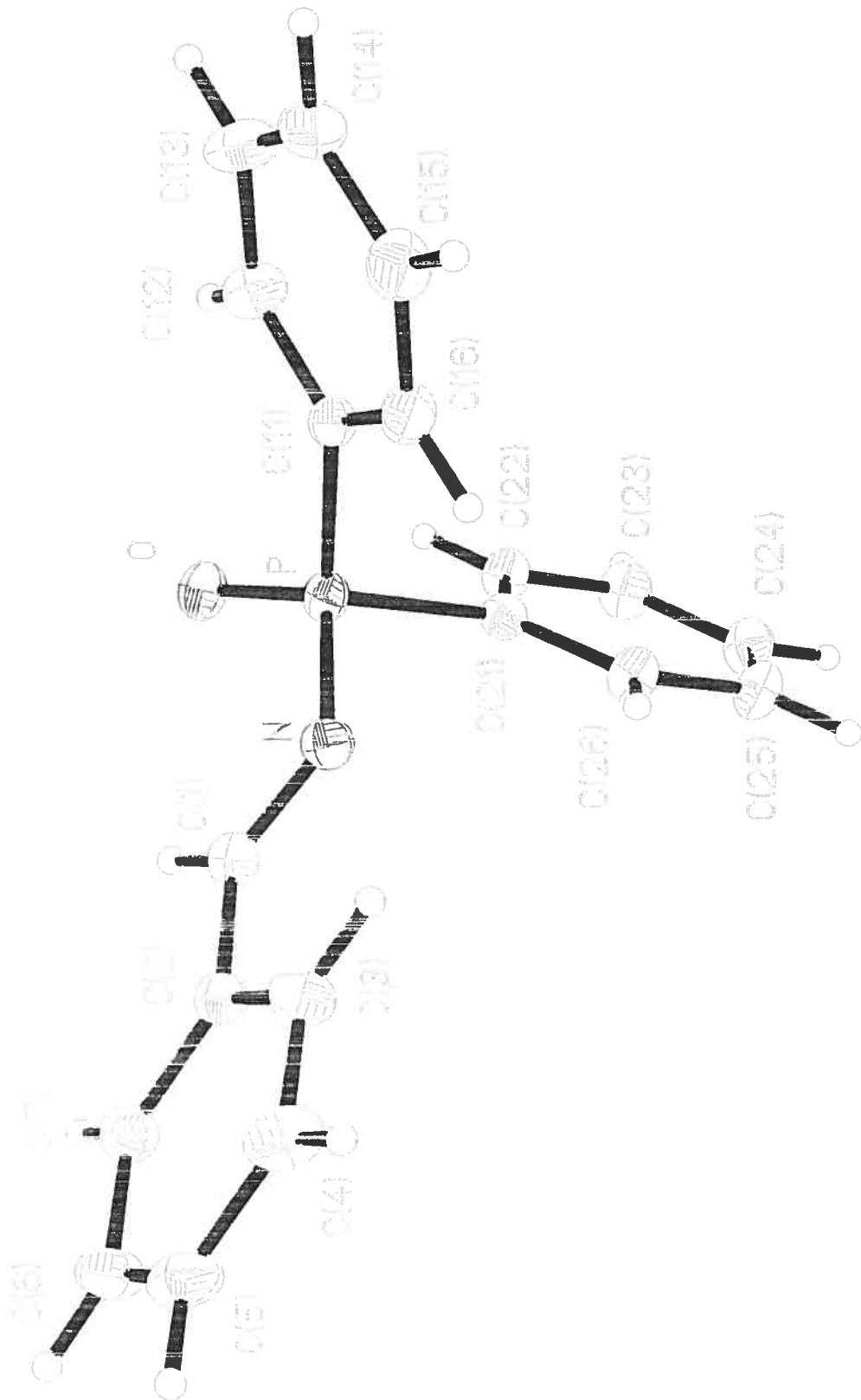
Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

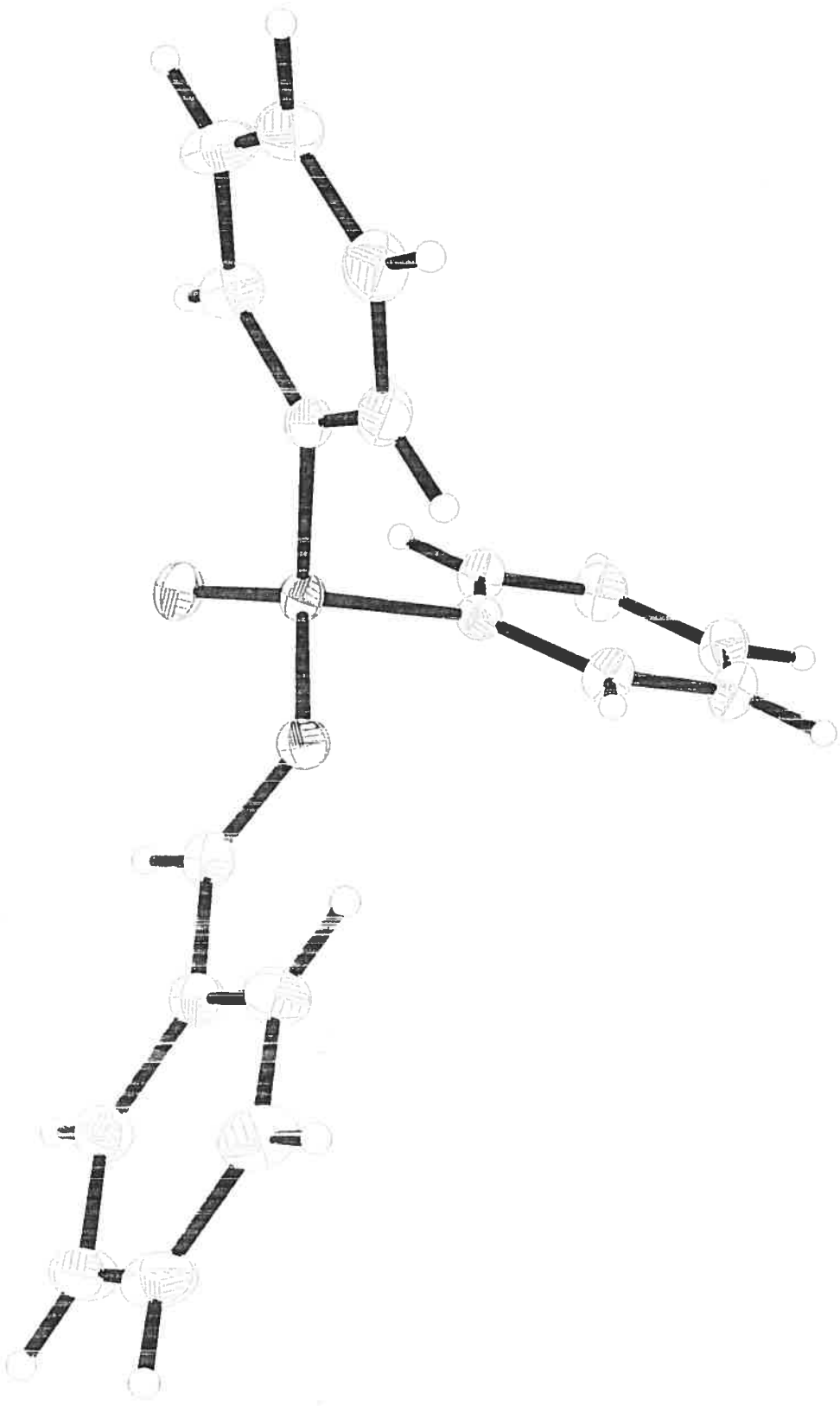
XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.



C(1) C(2) C(3) C(4) C(5) C(6) C(7) C(8) C(9) C(10) C(11) C(12) C(13) C(14) C(15) C(16) C(17) C(18) C(19) C(20) C(21) C(22) C(23) C(24) C(25) N O P



Clouq 7  
100.7-1



*Annexe III*

**Tableau A1.** Étude comparative des conversions en fonction du temps pour la triphénylphosphine, le poly(styryldiphénylphosphine) (**146**) et notre réactif phosphine greffé sur polymère soluble **187** pour la réaction de Staüdinger/aza-Wittig effectué entre l'azidure de benzyle (**193**) et le benzaldéhyde (**188**)

Triphénylphosphine		Polymère soluble		Polymère réticulé	
Temps (h)	Conversion (%)	Temps (h)	Conversion (%)	Temps (h)	Conversion (%)
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.2	1.7	0.3	8.9	0.4	1.6
0.6	4.3	0.6	16.6	0.8	2.7
0.9	4.9	1.1	26.1	1.1	3.9
1.7	11.6	1.8	29.9	1.8	8.1
2.3	13.9	2.4	32.9	2.5	10.2
3.5	22.1	3.6	35.8	3.7	18.4
5.3	37.0	5.4	51.6	5.4	27.3
7.6	49.0	7.6	54.6	7.7	42.5
9.8	65.0	9.9	64.5	9.9	48.7
12.0	75.6	12.1	70.7	12.2	54.9
14.0	77.4	14.0	78.4	14.1	62.5
17.0	83.5	17.0	84.3	17.2	67.5
20.0	87.9	20.1	90.5	20.1	69.3
23.1	92.4	23.1	92.2	23.2	74.3

**Tableau A2.** Comparaison des conversions en fonction du temps pour les réactions catalytiques asymétriques d'alkylation sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivée du benzaldéhyde (**422**) utilisant le (*R,R*)-Me-DUPHOS (**443**) et le (*R,R*)-BOZPHOS (**467**)

<b>(<i>R,R</i>)-BOZPHOS</b>		<b>(<i>R,R</i>)Me-DUPHOS</b>	
<b>Temps (h)</b>	<b>Conversion (%)</b>	<b>Temps (h)</b>	<b>Conversion (%)</b>
0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	3.8	0.3	12.5
0.3	27.6	0.5	20.8
0.5	45.9	1.0	34.0
1.0	67.0	2.0	52.2
2.0	83.7	4.0	70.1
4.0	92.8	8.0	86.0
8.0	96.1	16.0	94.0
16.0	100.0	***	***

**Tableau A3.** Variation des excès énantiomères obtenus du produit final **448** pour la réaction catalytique asymétrique d'alkylation sur la *N*-diphénylphosphinoylimine dérivé du benzaldéhyde (**422**) en fonction de la pureté énantiomérique du ligand (*R,R*)-BOZPHOS (**467**).

<b>Catalyseur <i>ee</i> (%)</b>	0.0	18.6	42.2	58.2	73.0	100.0
<b>Produit final <i>ee</i> (%)</b>	0.0	28.7	52.4	70.6	86.2	97.5