



HAL
open science

Synthèses et applications de nouveaux ligands pyrroliques et méthodologies de synthèse de phosphines P-chirogéniques

Laurent Copey

► **To cite this version:**

Laurent Copey. Synthèses et applications de nouveaux ligands pyrroliques et méthodologies de synthèse de phosphines P-chirogéniques. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT : 2014LYO10259 . tel-01128213

HAL Id: tel-01128213

<https://theses.hal.science/tel-01128213>

Submitted on 9 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : 259-2014
Année 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 27 Novembre 2014

par

M. COPEY Laurent

TITRE :

**Synthèses et applications de nouveaux ligands pyrroliques
et
Méthodologies de synthèse de phosphines P-chirogéniques.**

Directeur de thèse : M. Bruno ANDRIOLETTI

Président du jury :

Rapporteurs :

Examineurs :

M. Olivier BAUDOIN

M. Sylvain JUGÉ

M. Stéphane BAUDRON

Mme Annie-Claude GAUMONT

M. Vincent ROBERT

M. Eric FRAMERY

Mme Ludivine JEAN-GÉRARD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Département GEP

Directeur : M. N. SIAUVE

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : Mme S. FLECK

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Ce travail, réalisé au sein de l'équipe du CASYEN de l'université Claude Bernard Lyon 1, fût l'occasion de nombreux apprentissages et échanges. Je tiens maintenant à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à cette thèse.

J'aimerais tout d'abord remercier M. Bruno Andrioletti, directeur de cette thèse, pour les différentes discussions professionnelles ou non que nous avons eu, mais également pour le soutien et la confiance qu'il m'a témoigné pendant ces trois ans. De la même manière, j'aimerais également remercier Catherine Goux-Henry, Eric Framery et Ludivine Jean-Gérard pour leurs encadrements et leurs soutiens durant ces trois années.

J'aimerais remercier le président du Jury M. Olivier Baudoin, les rapporteurs M. Sylvain Jugé et M. Stéphane Baudron ainsi qu'Annie-Claude Gaumont et Vincent Robert qui ont accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer ce travail.

Je continuerai en remerciant Ally Aukauloo, directeur du Laboratoire de Chimie Inorganique à l'université de Paris Sud ainsi que Sanae El Ghachtouli, ex-doctorante de ce même laboratoire, pour leurs études d'électrochimie sur nos ligands. Je remercie particulièrement Guillaume Pilet pour son aide précieuse et son travail acharné à obtenir les structures de diffraction aux rayons X. Je remercie également Florent Perret pour ses conseils qui m'ont permis de mettre un pied dans la chimie supramoléculaire.

J'aimerais maintenant adresser mes remerciements sincères à Vincent Robert, directeur du Laboratoire de Chimie Quantique à l'université de Strasbourg, pour les nombreux échanges et apprentissages en modélisation moléculaire.

J'aimerais enfin remercier les personnels du Centre Commun de Spectrométrie de Masse ainsi que le Centre RMN pour leurs aides dans la caractérisation et l'identification de différents produits.

Mes remerciements vont ensuite vers tous les étudiants du laboratoire avec qui j'ai eu plaisir de travailler. Je pense en particulier à Karolina, Youness, Lyonelle, Lydia, Raphaëlle, Marine, Audrey, Alice, Victor, Charles et Agnès.

Enfin, je n'oublierais pas non plus ma famille, mes parents, mes frères, ma copine et mes amis !

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	1
Abréviations	3
Introduction générale.....	5
Chapitre I : Design de ligands pour l'époxydation et complexation d'anions.....	6
I. 1. Etudes bibliographiques	9
I. 1. 1. Epoxydation catalysée par des complexes de porphyrines.....	9
I. 1. 2. Epoxydation catalysée par des salens	18
I. 1. 3. Epoxydation catalysée par des corroles.....	23
I. 1. 4. Travaux précédents du laboratoire	25
I. 1. 5. Utilisation des DipyrrométhèneDiPhénols	26
I. 1. 6. Conclusion	30
I. 2. Synthèse des DiPyrrométhèneDiPhénols	30
I. 2. 1. Synthèse des ligands de type N_2O_2 et leurs complexes	32
I. 2. 2. Synthèse des ligands de type N_4	39
I. 2. 3. Conclusion.....	47
I. 3. Catalyse d'oxydation	47
I. 3. 1. Epoxydation du cyclooctène par les complexes dérivés des ligands de type N_4	47
I. 3. 2. Epoxydation d'alcènes non-fonctionnalisés par des complexes dérivés des ligands de type N_2O_2	48
I. 3. 3. Conclusion.....	57
I. 4. Complexation d'anions.....	57
I. 4. 1. Rappels bibliographiques	60
I. 4. 2. Méthodologie de calcul – Modèle de stœchiométrie 1/1 et 2/1.....	69
I. 4. 3. Résultats et discussion	74
I. 4. 4. Conclusion	83
I. 5. Partie expérimentale	84
Chapitre II : Synthèse de phosphines P-chirogéniques	102
II. 1. Rappels bibliographiques	105
II. 1. 1. Méthodologies de synthèses utilisant le (-)-menthol.....	110

II. 1. 2.	Divers auxiliaires chiraux	117
II. 1. 3.	Formation d'hétérocycle phosphoré	120
II. 2.	Résultats et discussions	131
II. 2. 1.	Mise au point d'une méthode de synthèse d'oxazaphospholidine et de phosphines P-chirogéniques partant d'un aminoalcool racémique	131
II. 2. 2.	Applications aux dérivés <i>trans</i> -2-aminocyclohexanol énantio purs et aux dérivés de la D-glucosamine	143
II. 2. 3.	Synthèse d'oxydes de phosphine secondaires chiraux	158
II. 3.	Modélisation moléculaire	169
II. 3. 1.	Modélisation préliminaire utilisant l'oxyde de dichlorophénylphosphine ...	170
II. 3. 2.	Modélisation utilisant la copule chirale 2- <i>p</i> -tolylsulfonamidocyclohexanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine	178
II. 3. 3.	Modélisation utilisant la copule chirale 2- <i>p</i> -tolylsulfonamidocyclohexanol et la dichlorophénylphosphine	183
II. 4.	Conclusion	185
II. 5.	Partie expérimentale	186
	Conclusion générale et perspectives	224
	Références bibliographiques	227
	Table des illustrations – Chapitre I	237
	Annexes	247
	Binding studies	247
	Spectre NOE de l'oxazaphospholidine P(III)	253
	Nomenclature du phosphore	253

Abréviations

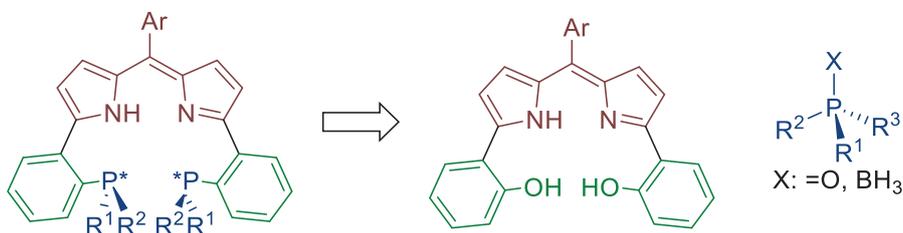
Acac	Acétylacétonato
BOC	<i>Tert</i> -butoxycarbonyl
BODIPY®	Boron DiPyrrin
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BiPh	Biphényle
CAMP	Cyclohexyl- <i>o</i> -anisylméthylphosphine
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	Densité de la Fonctionnelle de la Théorie
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DPP	DiPyrrrométhènediPhénol
d.r.	Ratio diastéréoisomérique
e.e.	Excès énantiomérique
e.r.	Ratio énantiomérique
F ₂₀ TPP	Tétra(pentafluorophényl)porphyrine
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
PAMP	Phényl- <i>o</i> -anisylméthylphosphine
PCM	Polarizable Continuum Model (Modèle Continu de Solvation)
<i>p</i> -DMA	<i>p</i> - <i>N,N</i> -diméthylaniline
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
STQN	Standard Transit-Guided Quasi-Newton
TBHP	<i>Tert</i> -butylhydroperoxyde
TDCPP	Tétra(2,6-dichlorophényl)porphyrine
TON	Turn Over Number
TFA	Acide trifluoroacétique
TfO ⁻	Trifluorométhanesulfonate
TMP	Tétramésitylporphyrine
TPP	Tétraphénylporphyrine
UV	Ultraviolet

Introduction générale

La catalyse d'oxydation fait partie des enjeux de la chimie du 21^{ème} siècle. En effet, même si de nombreux catalyseurs sont capables d'effectuer ces réactions d'oxydations, ceux-ci sont généralement peu sélectifs, peu stables et/ou peu respectueux de l'environnement et ne peuvent être pleinement utilisés en industrie.^{1,2} A ces fins, de nombreux catalyseurs ont été développés. En particulier, les structures de types porphyrines et salens ont été intensivement étudiées.³⁻⁵ De plus, les phosphines (oxydées ou non) ont été très peu utilisées en catalyse d'oxydation.⁶⁻⁸

On se propose alors de synthétiser de nouveaux ligands chiraux phosphorés dont le squelette carboné est à la fois inspiré des porphyrines et des salens. La chiralité de ces molécules pourra alors être assurée par l'atome de phosphore lui-même. Pour être viable, ces catalyseurs devront alors permettre des réactions faisant intervenir des oxydants dits « verts » tels que l'oxygène ou l'eau oxygénée. Les catalyseurs devront alors être stables en conditions oxydantes et amener à des réactions sélectives.

Cette thèse se divise donc en deux parties distinctes : d'un côté, l'étude portera sur la structure carbonée de ces nouveaux ligands, de l'autre, une méthodologie de synthèse de phosphines P-chirogéniques sera développée. Ainsi, dans un premier temps, on cherchera à étudier les propriétés électroniques et la stabilité de ces structures en conditions oxydantes. Pour cela, des ligands analogues, où l'atome de phosphore a été remplacé par un groupement oxygéné ou azoté, seront synthétisés et testés en catalyse d'oxydation. Dans un deuxième temps, on cherchera à établir une nouvelle méthodologie de synthèse de phosphines P-chirogéniques n'utilisant pas l'éphédrine. En effet, ce composé, couramment utilisé comme auxiliaire chiral dans ces synthèses, fait l'objet de plus en plus de restrictions à l'achat et de nouvelles copules chirales dérivées, soit de la D-glucosamine soit du (1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexanol, pourraient être utilisées.



¹ Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.

² Hill, C. L. *Nature* **1999**, *401*, 436–437.

³ Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **1989**, *89*, 431–458.

⁴ Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411–1456.

⁵ Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457–2473.

⁶ Bressan, M.; Morvillo, A. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 950–953.

⁷ Stoop, R. M.; Mezzetti, A. *Green Chem.* **1999**, *1*, 39–41.

⁸ Stoop, R. M.; Bachmann, S.; Valentini, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2000**, *19*, 4117–4126.

Chapitre I : Design de ligands pour l'époxydation et complexation d'anions

I. 1.	Etudes bibliographiques.....	9
I. 1. 1.	Epoxydation catalysée par des porphyrines.....	9
I. 1. 2.	Epoxydation catalysée par des salens.....	18
I. 1. 3.	Epoxydation catalysée par des corroles.....	23
I. 1. 4.	Travaux précédents du laboratoire.....	25
I. 1. 5.	Utilisation des DipyrrométhèneDiPhénols.....	26
I. 1. 6.	Conclusion.....	30
I. 2.	Synthèse des DiPyrrométhènediPhénols.....	30
I. 2. 1.	Synthèse des ligands de type N_2O_2 et leurs complexes.....	32
I. 2. 2.	Synthèse des ligands de type N_4	39
I. 2. 3.	Conclusion.....	47
I. 3.	Catalyse d'oxydation.....	47
I. 3. 1.	Epoxydation du cyclooctène par les complexes dérivés des ligands de type N_4 ... 47	
I. 3. 2.	Epoxydation d'alcènes non-fonctionnalisés par des complexes dérivés des ligands de type N_2O_2	48
I. 3. 3.	Conclusion.....	57
I. 4.	Complexation d'anions.....	57
I. 4. 1.	Rappels bibliographiques.....	60
I. 4. 2.	Méthodologie de calcul – Modèle de stœchiométrie 1/1 et 2/1.....	69
I. 4. 3.	Résultats et discussion.....	74
I. 4. 4.	Conclusion.....	83
I. 5.	Partie expérimentale.....	84

Les réactions d'oxydations font partie des enjeux de la chimie du 21^{ème} siècle.^{1,2} Parmi ces réactions, celle d'époxydation est l'une des plus importantes en chimie organique. En effet, la polarité et les contraintes de cycles font des époxydes des intermédiaires très utilisés en synthèse organique. La réactivité des époxydes est telle que de nombreuses réactions ont été développées (Schéma I-1) et sont maintenant devenus incontournables en synthèse organique.^{9,10} Ils sont en effet capables de réagir avec une grande variété de réactifs tels que des électrophiles, des nucléophiles, des acides, des bases, des agents réducteurs ou oxydants (Schéma I-1).¹¹

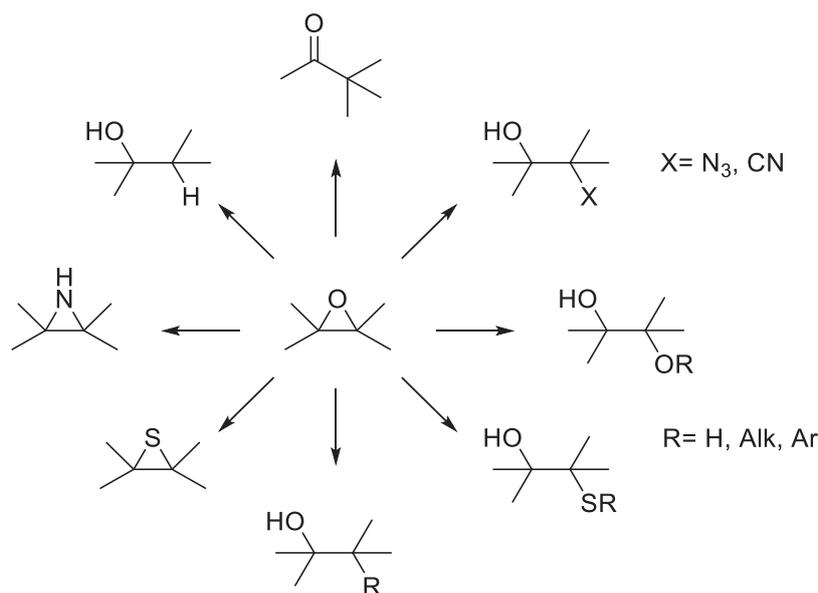


Schéma I-1 : Ouverture d'époxydes par divers réactifs.

La synthèse et l'ouverture stéréospécifique d'un époxyde permet la création facile de deux centres stéréogènes en un minimum d'étapes et d'une molécule bifonctionnalisée. Les époxydes chiraux constituent donc une plateforme de choix pour la synthèse de produits à

⁹ Gorzynski Smith, J. *Synthesis* **1984**, 629–656.

¹⁰ Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421–431.

¹¹ Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2329–2363.

intérêts biologiques.^{9,12} De plus, les époxydes achiraux trouvent également des applications dans de multiples domaines. Ils peuvent être facilement produits à partir de nombreuses espèces. Par exemple, l'oxyde d'éthylène est produit mondialement à l'échelle de 3 à 15 millions de tonnes par réaction de l'oxygène moléculaire sur l'éthylène.¹³ Au laboratoire, on préférera des méthodes plus pratiques expérimentalement utilisant alors des peracides utilisés en quantité stœchiométrique (Schéma I-2).

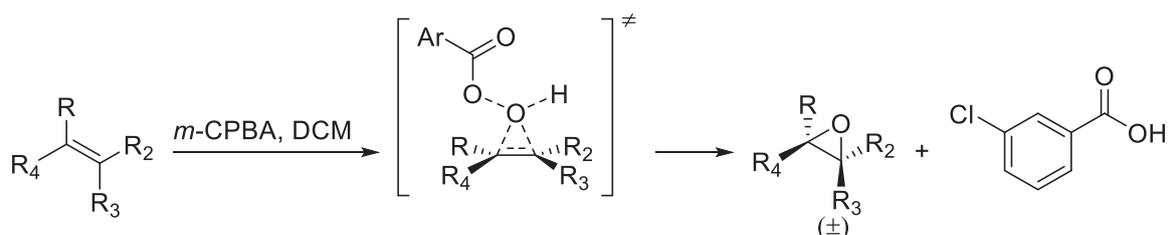


Schéma I-2 : Mécanisme d'époxydation d'alcènes par le *m*-CPBA.

Les époxydes achiraux sont donc en principe facilement synthétisables avec ce type de réactifs. Cependant la version catalysée de la réaction présente plus d'intérêt. En effet, l'oxydation par des peracides a plusieurs inconvénients. La formation de l'acide carboxylique correspondant peut alors soit être suffisamment nucléophile pour entraîner l'ouverture de l'époxyde formé, soit empêcher l'utilisation de substrats sensibles en milieu acide. Par ailleurs, l'action des peracides est régie par le caractère électrophile du réactif. Ainsi, les alcènes appauvris en électrons sont beaucoup moins réactifs. En 1975, les métaux de transition commencent à faire leur apparition dans les réactions d'époxydation. La plus grande avancée dans ce domaine fût, sans aucun doute, apportée dans les années 1980 par T. Katsuki et B. Sharpless avec la publication d'une méthode simple d'époxydation asymétrique catalytique utilisant du tartrate de diéthyle, du tétra(*iso*-propylate) de titane et du *tert*-butylhydroperoxyde dans un solvant non polaire (Schéma I-3).^{14,15} Ce dernier a reçu le prix Nobel de chimie en 2001 pour sa contribution aux processus d'oxydation catalytique asymétrique. Il est alors possible d'époxyder des alcools allyliques de manière prévisible et efficace en utilisant l'un ou l'autre énantiomère du tartrate de diéthyle. Une série de réactions

¹² Besse, P.; Veschambre, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885–8927.

¹³ Rebsdats, S.; Mayer, D. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; 2001.

¹⁴ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

¹⁵ Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922–1925.

portant le nom de Sharpless¹⁶ est maintenant bien connue et régulièrement utilisée en synthèse organique (époxydation, dihydroxylation et aminohydroxylation des oléfines selon Sharpless).

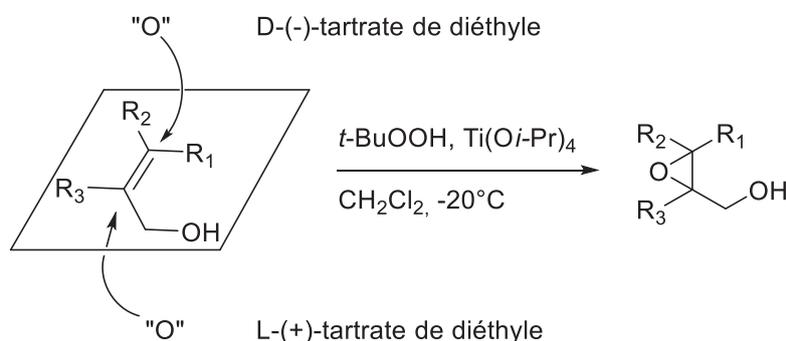


Schéma I-3 : Epoxydation d'alcool allylique selon B. Sharpless.

Cependant, la réaction de Sharpless nécessite l'utilisation d'un alcène fonctionnalisé en β par un alcool. L'époxydation d'oléfines non-fonctionnalisées reste toujours un problème. Depuis la découverte de cette réaction, la recherche de catalyseurs capables d'époxyder sélectivement des alcènes a connu un intérêt grandissant, et parmi les ligands les plus populaires, les porphyrines et les salens sont les plus utilisés et étudiés.

I. 1. Etudes bibliographiques

I. 1. 1. Epoxydation catalysée par des complexes de porphyrines

Inspirés par la nature, les chimistes se sont naturellement tournés vers la synthèse de métalloporphyrines. En effet, les porphyrines, présentes dans de nombreuses enzymes, notamment dans la famille des cytochromes P-450, effectuent une variété de réactions d'oxydation. Sous l'action d'oxygène moléculaire et d'un co-réducteur (le NADH), ces enzymes montrent une activité catalase (décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène), mono-oxygénase (oxydation d'alcanes) et catalysent des réactions d'époxydation. Le site catalytique de ces enzymes se trouve sous la forme d'une porphyrine de fer II : la protoporphyrine IX (Figure I-1).¹⁷

¹⁶ Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.

¹⁷ Layer, G.; Reichelt, J.; Jahn, D.; Heinz, D. W. *Protein Sci.* **2010**, *19*, 1137–1161.

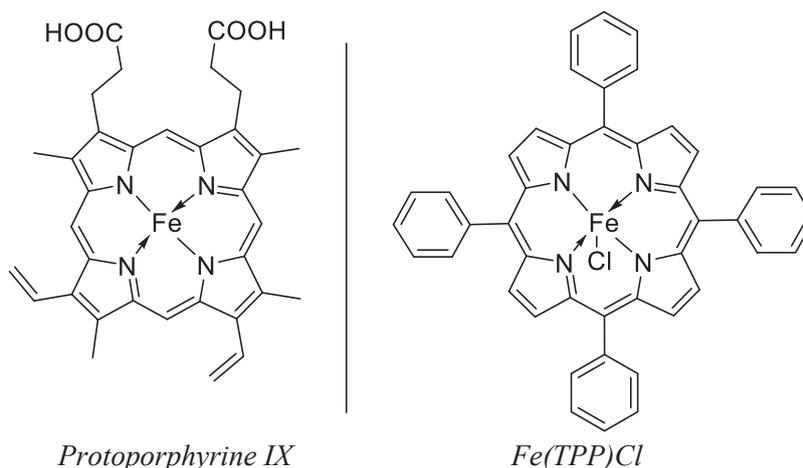


Figure I-1 : Protoporphyrine IX et porphyrine synthétique de fer Fe(TPP)Cl.

Dans le cas des porphyrines synthétiques, plusieurs oxydants, tels que PhIO, NaOCl, l'oxone, TBHP ou H₂O₂ peuvent être utilisés.

Oxydant	Sous-produits	Oxygène actif (% massique)
O ₂	H ₂ O	100
H ₂ O ₂	H ₂ O	47
NaOCl	NaCl	21,6
CH ₃ CO ₃ H	CH ₃ COOH	21,1
t-BuOOH	t-BuOH	17,8
KHSO ₅	KHSO ₄	10,5
PhIO	PhI	7,3

Tableau I-1 : Principaux oxydants utilisés pour l'époxydation catalysée par des métaux de transition.

Il a aussi été trouvé que de simples sels métalliques sont également capables de catalyser ces réactions.^{5,18,19} Ainsi, J. S. Valentine *et coll.*^{19,20} ont montré qu'il était possible d'obtenir des époxydes, avec des rendements faibles néanmoins, en utilisant conjointement des sels métalliques solubles (20 mol%) tels que du Cu(NO₃)₂·2,5H₂O, Cu(OTf)₂, Co(NO₃)₂·6H₂O, Co(OTf)₂, Mn(OTf)₂, Fe(OTf)₂, Fe(OTf)₃ et l'iodosylbenzène comme oxydant (Schéma I-4).

¹⁸ Lane, B. S.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2933–2934.

¹⁹ VanAtta, R. B.; Franklin, C. C.; Valentine, J. S. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4121–4123.

²⁰ Franklin, C. C.; VanAtta, R. B.; Tai, A. F.; Valentine, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 814–816.

La réaction est généralement rapide (30 minutes) mais les rendements varient beaucoup entre les sels métalliques et les substrats, et de nombreux sous-produits sont observés.

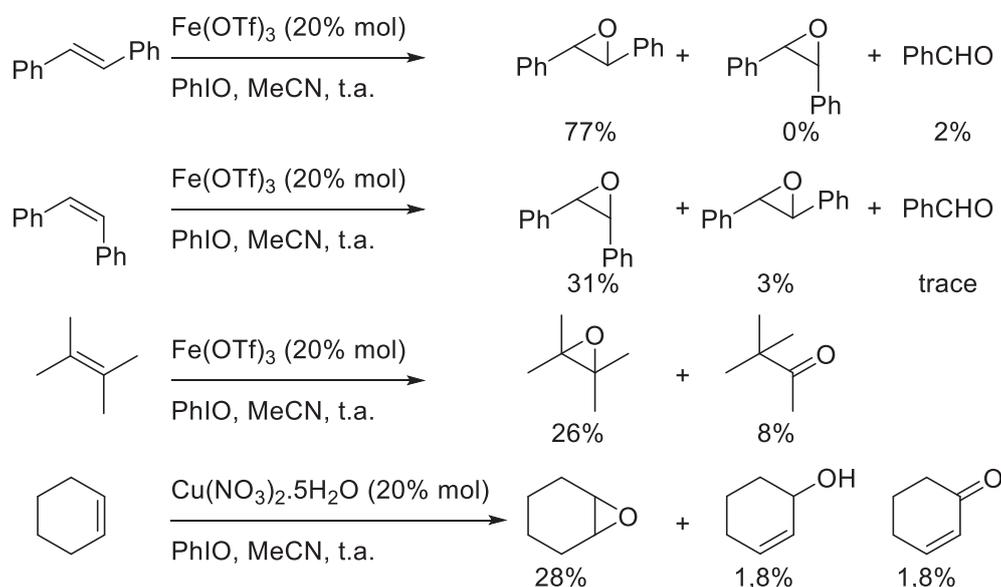


Schéma I-4 : Epoxydation d'alcènes non-fonctionnalisés par des sels métalliques et l'iodosylbenzène.

Tout d'abord avec les sels de fer, les alcènes (*E*) donnent de meilleurs rendements que les doubles liaisons (*Z*) (77% et 3% sur la réaction avec l'(*E*)- et (*Z*)-stilbène, respectivement, catalysée par Fe(OTf)_3). Ces derniers réagissent moins vite que les précédents et s'isomérisent pour donner un mélange d'époxydes *cis* et *trans* en fin de réaction. M. Kimura *et coll.*²¹ ont remarqué que l'utilisation de sel de Fe(acac)_3 en excès (10eq) avec de l'eau oxygénée amenait également à la formation de l'époxyde de stéréochimie *trans* majoritaire quelque soit la configuration de l'alcène de départ. Finalement, plusieurs sous-produits d'oxydation tels que du benzaldéhyde (partant du stilbène), le cyclohex-2-èn-1-ol (partant du cyclohexène) et la 3,3-diméthylbutan-2-one sont observés.

Les porphyrines ont rapidement attiré l'attention dans le domaine de la catalyse du fait de la ressemblance structurale avec le site actif des cytochromes P-450 et de la facilité de synthèse des porphyrines achirales. En effet, elles sont synthétisées depuis longtemps à partir de pyrrole et de benzaldéhyde en présence d'une catalyse acide.²²⁻²⁴ Le mécanisme de la réaction

²¹ Yamamoto, T.; Kimura, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 948–949.

²² Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2010–2011.

²³ Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625–627.

²⁴ Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476–476.

s'effectue en deux temps : tout d'abord la condensation de quatre noyaux pyrroliques avec le benzaldéhyde amenant la formation du porphyrinogène. Finalement, l'oxydation soit à l'air, soit par l'action d'un oxydant de type DDQ termine la synthèse de la porphyrine. Les rendements obtenus sont généralement de l'ordre de 20% (Schéma I-5).

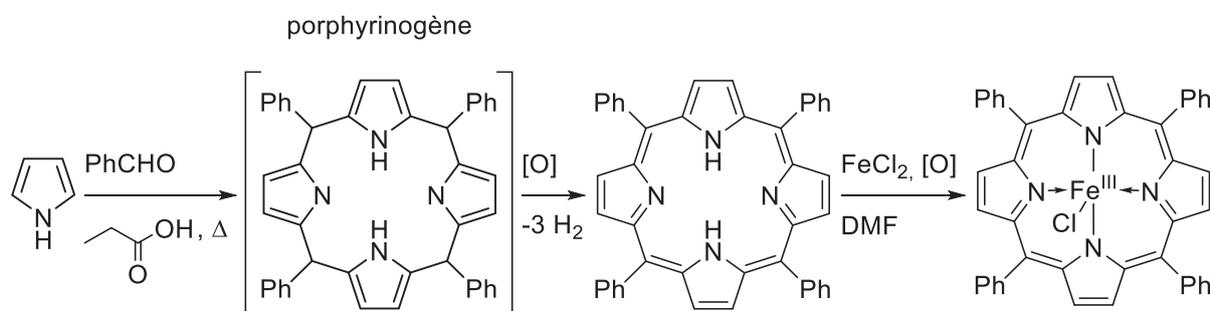


Schéma I-5 : Synthèse et métallation de la tétraphénylporphyrine.

• Epoxydation catalysée par des porphyrines de fer (III)

L'utilisation de complexes porphyriniques de fer (III) a permis de résoudre en partie les problèmes observés avec les sels métalliques. En particulier, D. Mansuy *et coll.*²⁵ ont comparé l'action de sels et de complexes de fer porphyriniques ou non (FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}$ et $\text{Fe}(\text{acac})_3$, respectivement) sur l'époxydation du styrène en utilisant l'iodosylbenzène comme oxydant. Typiquement, un large excès d'alcène (10 équivalents par rapport à l'oxydant) et 20% molaire de catalyseur sont utilisés. La porphyrine permet alors d'augmenter les rendements obtenus (50%, 38% et 30% en oxyde de styrène pour $\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et FeCl_3 , respectivement) et de réduire la quantité de sous-produits formés pendant la réaction (isomérisation, oxydation non sélective).^{26,27} De plus, cette fois, les oléfines (*Z*) réagissent plus vite que celle de géométrie (*E*). Que ce soit à partir de sels métalliques ou d'un complexe de porphyrine, le mécanisme d'époxydation reste essentiellement le même : le complexe métallique est oxydé de manière à former un complexe de haute valence ou fer oxo (Schéma I-6, **II**). La structure électronique de ce dernier peut être décrite de plusieurs manières mais des études RPE²⁸ et théoriques²⁹ ont montré qu'un électron du ligand pouvait être redonné au centre métallique, formant ainsi un complexe de fer (IV) cation-radical. Celui-ci est capable de réagir avec un alcène de manière à former une espèce de fer (IV) alkoxy radicalaire (Schéma I-6, **III**). La

²⁵ Fontecave, M.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 879–881.

²⁶ Groves, J. T.; Nemo, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786–5791.

²⁷ Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032–1033.

²⁸ Groves, J. T.; Haushalter, R. C.; Nakamura, M.; Nemo, T. E.; Evans, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2884–2886.

²⁹ Gouterman, M. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 2343–2353.

libre rotation de la liaison carbone-carbone de cet intermédiaire conduit alors à la formation de l'époxyde *cis* ou *trans*. De plus, l'oxydation de cette espèce radicalaire au contact de l'oxygène est également responsable de la formation du benzaldéhyde dans le cas du styrène. Finalement, dans le cas des porphyrines, l'encombrement provoqué par les groupements phényles en position *méso* réduit la durée de vie de cette espèce en accélérant l'élimination de l'époxyde et réduit ainsi les réactions secondaires.³⁰

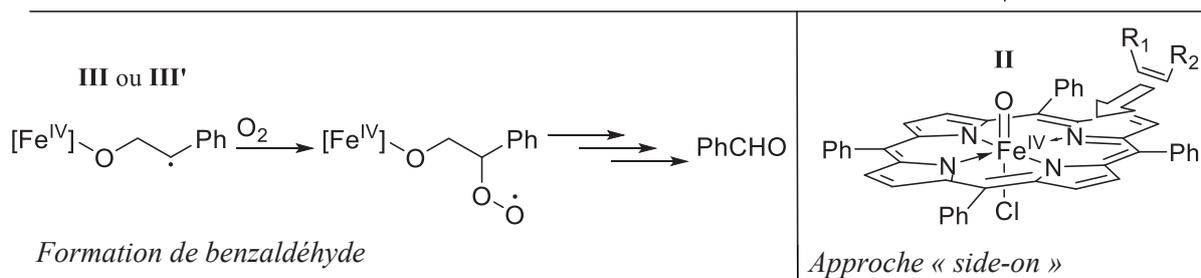
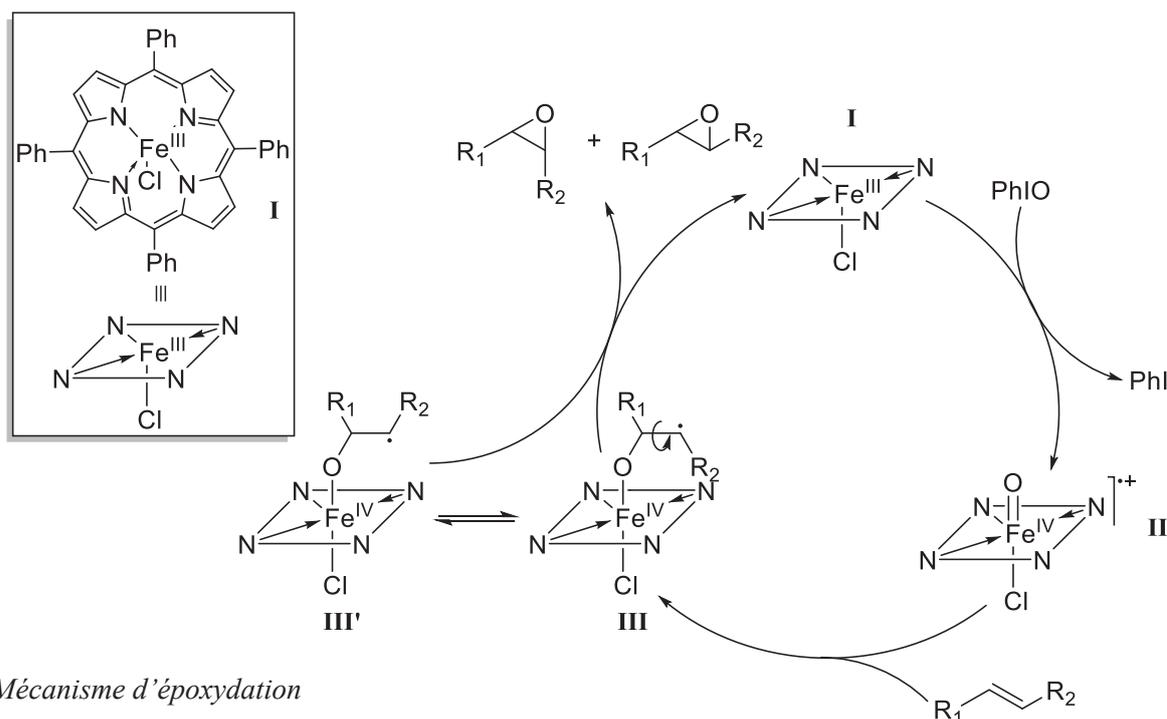


Schéma I-6 : Mécanisme d'époxydation d'alcènes non-fonctionnalisés par une porphyrine de fer (III) et l'iodosylbenzène.

Pour conclure, les alcènes (*Z*) réagissent plus vite que les alcènes de stéréochimie (*E*) laissant penser qu'une approche de type « side-on » s'effectue sur l'espèce oxo. Cette dernière peut être générée par de nombreux oxydants (hydroperoxydes : H₂O₂, TBHP ou oxoanions :

³⁰ Mansuy, D.; Leclaire, J.; Fontcave, M.; Dansette, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2847–2857.

NaOCl, PhIO, Tableau I-1, p. 10) avec un mécanisme dépendant de l'oxydant. Dans le cas des hydroperoxydes, l'addition d'oxydant conduit à la formation d'un complexe fer (III) peroxy (Schéma I-7, **voie a** et **b**). Celui-ci peut alors soit subir une coupure homolytique avec génération d'un complexe oxo de fer (IV) et de radicaux alkoxy (Schéma I-7, **voie a**),³¹ soit éliminer un alcoolate pour former le complexe cation-radical réactif en époxydation (Schéma I-7, **voie b**).^{32,33} Dans le cas de l'iodosylbenzène ou des ions hypochlorites, seule la coupure hétérolytique est possible et ne produit pas de radicaux.²⁶ Ce chemin permet donc une meilleure stabilité du système catalytique et une catalyse énantiosélective. Finalement, la nature du groupement partant (PhI, Cl⁻, OH⁻, *t*-BuO⁻) est déterminant pour la cinétique de formation de l'espèce active^{34,35} et d'une manière générale, l'ordre de réactivité est le suivant : PhIO > NaOCl > TBHP > H₂O₂.

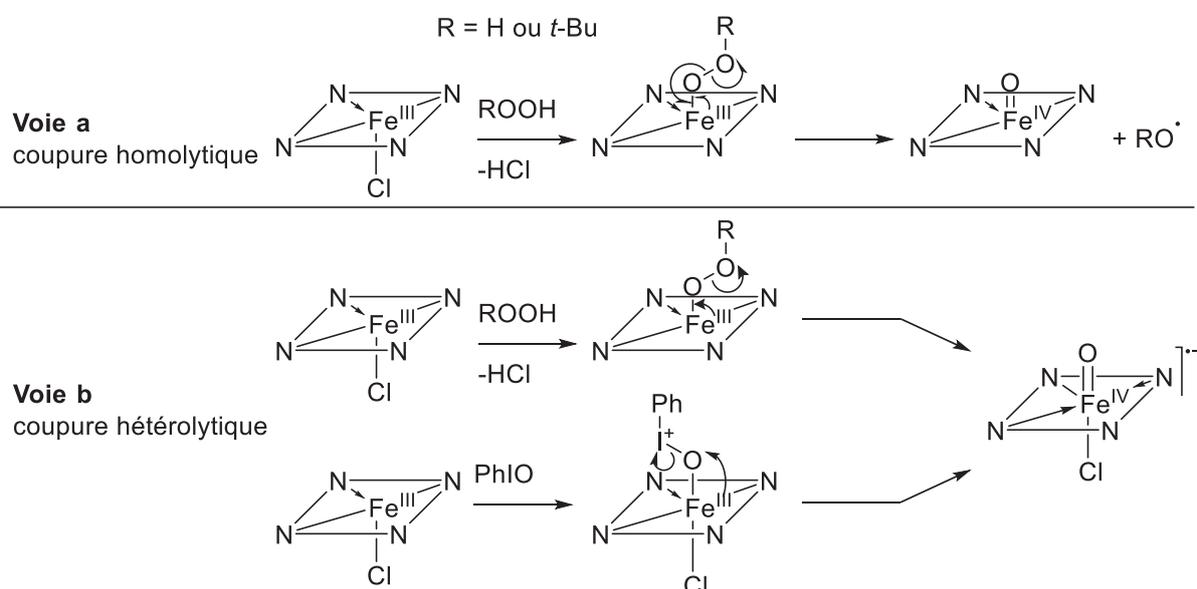


Schéma I-7 : Mécanisme de formation du complexe de haute valence avec les porphyrines de fer et les hydroperoxydes.

L'espèce oxydée fer (IV) cation radical est à l'origine du transfert d'oxygène sur l'alcène dans les réactions d'époxydation mais est également responsable de l'activité catalase avec un mécanisme différent de celui observé dans la réaction de Fenton (Schéma I-8, **a**).^{31,36} La déprotonation de l'hydroperoxyde par le complexe oxo conduit, après une série de réactions

³¹ Mansuy, D.; Battioni, P.; Renaud, J.-P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1255–1257.

³² Traylor, T. G.; Fann, W.-P.; Bandyopadhyay, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8009–8010.

³³ Traylor, T. G.; Xu, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6201–6202.

³⁴ Traylor, T. G.; Kim, C.; Richards, J. L.; Xu, F.; Perrin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3468–3474.

³⁵ Traylor, T. G.; Tsuchiya, S.; Byun, Y.-S.; Kim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2775–2781.

³⁶ Kwan, W. P.; Voelker, B. M. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 1467–1476.

radicalaires, à la formation d'oxygène et d'eau (ou d'alcool dans le cas du TBHP, Schéma I-8, **b**).^{32,33,35}

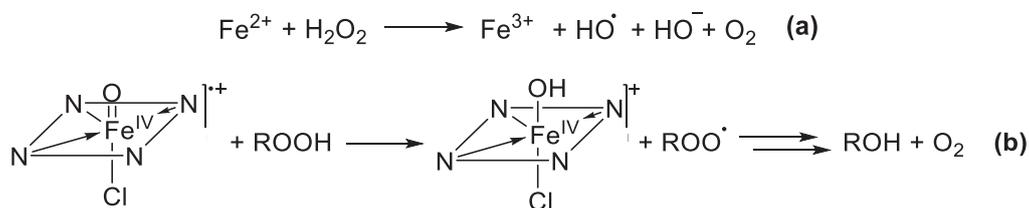


Schéma I-8 : Dégradation des peroxydes par la réaction de Fenton (**a**) et par les complexes de porphyrine fer oxo (**b**).

Les espèces ROO^\bullet , RO^\bullet générées sont ainsi à l'origine d'oxydations incontrôlées et/ou de la dégradation du catalyseur. D'une manière générale, ces sous-réactions sont limitées par l'utilisation d'un large excès d'alcènes (généralement 10 équivalents). Par ailleurs, il est connu qualitativement et par des études cinétiques que l'utilisation de groupements électrodéficients favorise la réaction d'époxydation par rapport aux autres chemins réactionnels possibles (catalase et dégradation du catalyseur).³⁷⁻⁴⁰ De la même manière, Traylor *et coll.*³⁴ ont étudié l'effet des substituants en positions *méso* d'une porphyrine de fer sur la cinétique de formation de l'espèce fer oxo et d'époxydation. D'une manière générale, les groupements électroattracteurs ralentissent la cinétique de formation de l'espèce oxo mais augmentent la vitesse d'époxydation.

La dégradation du catalyseur est un des points noirs des porphyrines. En effet, ce phénomène, couramment appelé « bleaching », est un terme dérivé de l'anglais pour désigner la décoloration du milieu réactionnel due à la dégradation des complexes en solution.³⁹ L'utilisation de porphyrines électrodéficientes permet également une meilleure stabilité des complexes vis-à-vis des conditions oxydantes.⁴¹ Différents groupes se sont alors intéressés à synthétiser des porphyrines toujours plus pauvres en électrons (Tableau I-2).^{34,42,43}

³⁷ Lee, K. A.; Nam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1916–1922.

³⁸ Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; O'Connell, K. T. A.; Scott, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2133–2139.

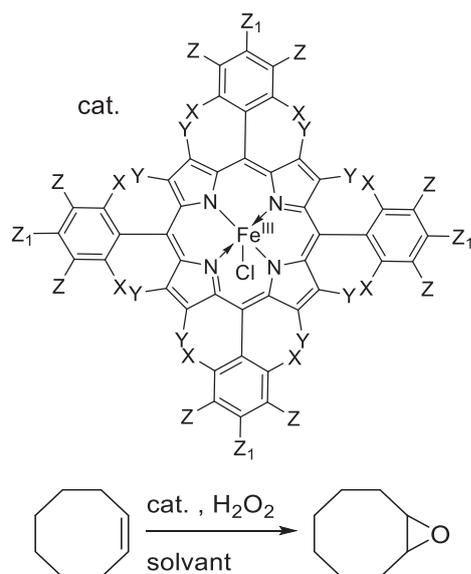
³⁹ Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; Hay, J. N.; Hamerton, I.; Gunathilagan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6847–6853.

⁴⁰ Stephenson, N. A.; Bell, A. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 54–62.

⁴¹ Traylor, T. G.; Miksztal, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7443–7448.

⁴² Goh, Y. M.; Nam, W. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 914–920.

⁴³ Bartoli, J. F.; Battioni, P.; De Foor, W. R.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 23–24.



Entrée	X	Y	Z	Z ₁	η (%)	Réf.
1 ^a	Me	H	H	H	2	35
2 ^a	Cl	Br	H	H	65	35
3 ^a	F	H	F	F	86	35
4 ^a	Cl	Ph	H	H	100	35
5 ^a	F	F	F	F	100	35
6 ^b	Cl	H	H	H	5	43
7 ^b	Cl	Cl	H	H	20	43
8 ^{b,c}	Cl	NO ₂	H	H	97	43

^a Alcène/H₂O₂/Cat. (1500/200/1) CH₂Cl₂/MeOH 1/3

^b Alcène/H₂O₂/Cat. (100/300/1) DCM/MeCN 1/1

^c Porphyrine hexanitree sur les positions β-pyrroliques, mélange de 6 régioisomères

Tableau I-2 : Epoxydation du cyclooctène par diverses porphyrines de fer (III) et l'eau oxygénée

• Epoxydation catalysée par des porphyrines de manganèse (III)

Les porphyrines de manganèse ont également été utilisées en catalyse d'époxydation et possèdent plusieurs similarités avec celles de fer (cycle catalytique, bleaching, influence des groupements électroattracteurs...) Cependant, l'espèce manganèse (V)-oxo responsable de la catalyse ne se trouve pas sous la forme cation radical mais bien sous une forme manganèse (V)-oxo cationique.⁴⁴⁻⁴⁷ Ces catalyseurs époxydent également les oléfines non fonctionnalisées^{30,41} mais sont généralement moins régiosélectifs⁴⁸ et possèdent une activité catalase plus faible que les analogues de fer.⁴⁹ D. Mansuy *et coll.*⁵⁰ ont alors obtenu 90% de rendement pour l'époxydation du cyclooctène, utilisant la porphyrine chlorée ci-après et H₂O₂ en présence d'une base azotée telle que l'imidazole (Schéma I-9). Celle-ci permet d'améliorer nettement l'activité du catalyseur avec l'eau oxygénée (Schéma I-10). En effet, l'ajout d'imidazole⁵⁰⁻⁵³ et/ou d'acide carboxylique⁵⁴ avec H₂O₂ permet d'obtenir une catalyse

⁴⁴ Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8628–8638.

⁴⁵ Arasasingham, R. D.; He, G.-X.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7985–7991.

⁴⁶ Groves, J. T.; Lee, J.; Marla, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6269–6273.

⁴⁷ D' A Rocha Gonsalves, A. M.; Serra, A. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *168*, 25–32.

⁴⁸ Groves, J. T.; Kruper, W. J.; Haushalter, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6375–6377.

⁴⁹ Mahammed, A.; Gross, Z. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 535–540.

⁵⁰ Renaud, J.-P.; Battioni, P.; Bartoli, J. F.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 888–889.

⁵¹ Battioni, P.; Renaud, J. P.; Bartoli, J. F.; Reina-Artiles, M.; Fort, M.; Mansuy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8462–8470.

⁵² Baciocchi, E.; Boschi, T.; Cassioli, L.; Galli, C.; Lapi, A.; Tagliatesta, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7283–7286.

⁵³ Battioni, P.; Renaud, J.-P.; Bartoli, J. F.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 341–343.

acide-base favorisant le clivage hétérolytique des complexes hydroperoxo et accélère ainsi la formation du composé oxo.

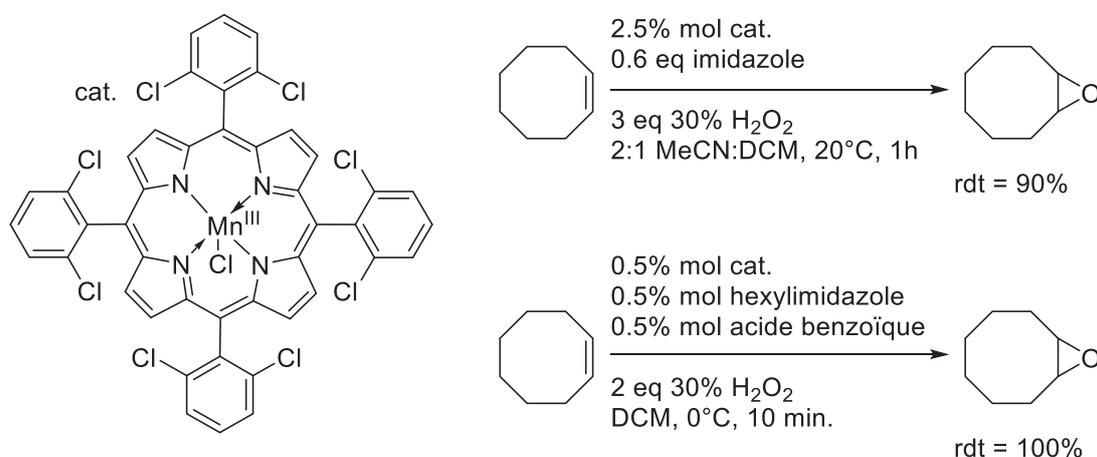


Schéma I-9 : Epoxydation du cyclooctène par des porphyrines de manganèse électrodéficientes et l'eau oxygénée.

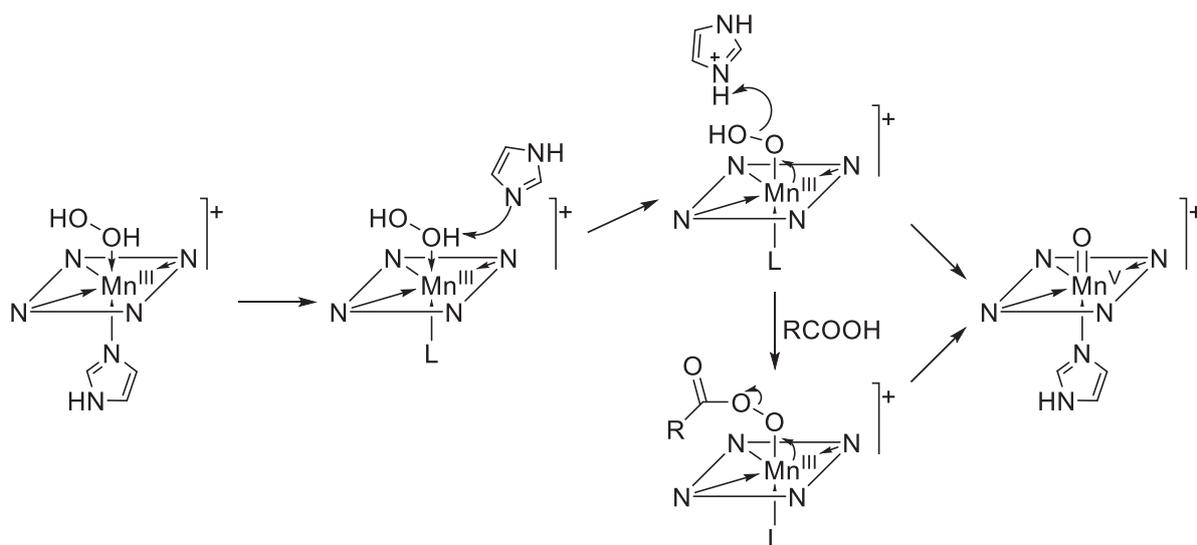


Schéma I-10 : Mécanisme de formation du complexe oxo en présence d'imidazole et/ou d'acide carboxylique.

Cette catalyse n'existe pas dans la formation de complexe oxo utilisant l'eau de javel ou l'iodosylbenzène comme oxydant. Par ailleurs, l'imidazole vient également coordonner à la fois le complexe de manganèse (III) et le complexe de manganèse (V)³⁴ contraignant ainsi le métal à rester dans le plan formé par la porphyrine. L'addition de « bras » portant des groupements

⁵⁴ Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 779–780.

acides carboxyliques ou imidazole à proximité du site catalytique a permis la synthèse de catalyseurs très efficaces (réaction quantitative sur le cyclooctène et TON de 500)^{55,56}

I. 1. 2. Epoxydation catalysée par des salens

Les catalyseurs à base de salens ont également reçu énormément d'attention de la part des chimistes. Leurs principaux intérêts se trouvent en synthèse asymétrique et pour cause, selon le métal complexé par le ligand, les salens sont capables de catalyser une série de réactions asymétriques. Parmi celles-ci, le dédoublement cinétique d'ouverture d'époxydes en diols (complexes de cobalt),⁵⁷ l'addition asymétrique de cyanure ou de diéthylzinc sur des groupements carbonylés (complexes de zinc ou de titane),⁵⁷ des réactions de Diels-Alder⁵⁸ asymétriques (complexes de cobalt ou de chrome) ou encore l'époxydation qui nous intéresse ici (complexe de chrome, de fer et de manganèse).⁵⁷ Avant les catalyseurs chiraux développés par T. Katsuki⁵⁹ et E. Jacobsen⁶⁰, les complexes issus de salens non-chiraux ont tout d'abord été synthétisés par J. K. Kochi *et coll.*⁶¹ en 1983. Oxydés par de l'iodosylbenzène, plusieurs complexes de chrome (V)-oxo très stables ont été synthétisés, caractérisés par diffraction des rayons X⁶¹⁻⁶³ et utilisés en tant qu'oxydants stœchiométriques dans des réactions d'époxydation et d'oxydation de phosphines.⁶² Comme précédemment, l'addition de ligands donneurs, tels que l'oxyde de triphénylphosphine, le *N*-oxyde de pyridine ou l'imidazole, permet d'augmenter la vitesse de ces réactions. L'étude des structures de diffraction aux rayons X des complexes **I**, **II** et **III** ci-après a montré que l'oxydation du complexe de chrome (**III**) en complexe de chrome-oxo pousse le métal au-dessus du plan du salen. Comme dans le cas des porphyrines, la complexation par un ligand axial ramène le métal dans le plan du ligand et l'effet *trans* permet d'affaiblir la liaison métal-oxo, rendant le complexe plus réactif (Figure I-2).

⁵⁵ Banfi, S.; Legramandi, F.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1285–1287.

⁵⁶ Anelli, P. L.; Banfi, S.; Legramandi, F.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1345–1357.

⁵⁷ Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, 6, 123–152.

⁵⁸ Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5950–5951.

⁵⁹ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 7345–7348.

⁶⁰ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801–2803.

⁶¹ Siddall, T. L.; Miyaura, N.; Huffman, J. C.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1185–1186.

⁶² Samsel, E. G.; Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7606–7617.

⁶³ Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 4671–4679.

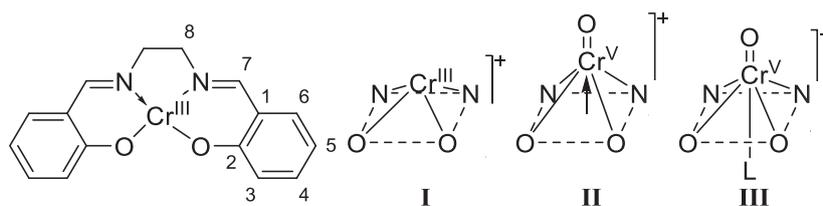


Figure I-2 : Complexe cationique de chrome (III) et de chrome (V) oxo.

J. K. Kochi *et coll.*⁶⁴ ont ensuite étudié l'activité des complexes de manganèse sur l'époxydation d'alcènes non-fonctionnalisés. Les produits obtenus sont similaires à ceux formés avec les porphyrines (époxyde *cis* et *trans* en partant du stilbène, benzaldéhyde partant du styrène, produit d'oxydation allylique partant du cyclohexène ou cyclooctène) et il est généralement admis que le mécanisme de transfert d'oxygène est le même (Schéma I-6, p. 13 et Schéma I-11). Contrairement aux espèces chrome-oxo, l'espèce de manganèse (V)-oxo n'a pas pu être caractérisée et, à la place, un complexe de manganèse (IV) a été détecté.⁶⁴ Ce complexe non-actif en époxydation a également été observé avec les porphyrines.⁶⁵

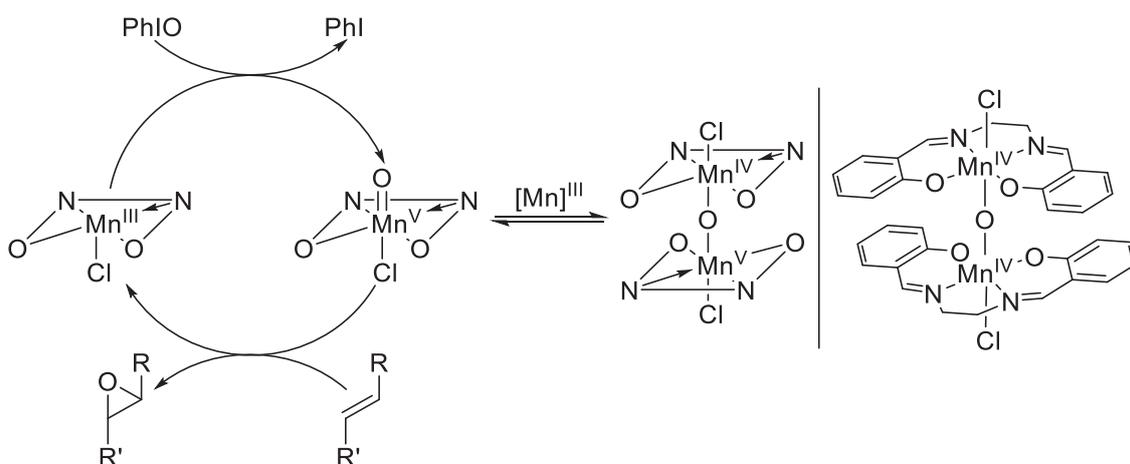


Schéma I-11 : Mécanisme d'époxydation d'alcènes par des sels de manganèse et l'iodosylbenzène. Formation de complexe dimérique de manganèse (IV).

De même, l'ajout de ligands donneurs tels que la pyridine, la pyridine *N*-oxyde ou l'imidazole a été étudié. Conformément à la réactivité observée sur les complexes de chrome, l'ajout de ligands axiaux (10 à 15 équivalents) dans la réaction accélère la réaction avec l'iodosylbenzène, contribue à réduire la quantité de produits secondaires obtenus (benzaldéhyde, oxydation allylique...) mais ne change pas la stéréosélectivité *cis/trans*. Une

⁶⁴ Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309–2320.

⁶⁵ Schardt, B. C.; Hollander, F. J.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3964–3972.

étude structure-propriétés a également permis de comparer le potentiel de réduction de divers salens de manganèse (III) avec les rendements obtenus en catalyse sur le cyclohexène et l'1-octène (Tableau I-3).

(salen) Mn ^{III}	E° (V) ^a	Rendement ^b		(salen) Mn ^{III}	E° (V) ^a	Rendement ^b	
Sans substituant	-0,44	/	30%	5,5'-dichloro	-0,34	57%	41%
7,7'-diphényle	-0,47	40%	15%	5,5'-dinitro	-0,07	67%	59%
3,3'-diméthoxy	-0,42	56%	25%	3,3',5,5'-tétranitro	+0,25	61%	/

^a: Potentiels de réduction Mn^{II}/Mn^{III} par rapport à l'électrode au calomel saturée
^b: rendement en époxyde (oxyde de cyclohexène pour la 1^{ère} colonne et oxyde de 1-octène pour la 2^{ème})

Tableau I-3 : Influence de la substitution des salens de manganèse sur le potentiel de réductions.

Plus le ligand est électrodéficient, plus son potentiel de réduction est grand et le métal est alors plus électrophile et oxydant. A l'exception du dérivé salen 3,3',5,5'-tétranitro, l'augmentation du potentiel électrochimique conduit à de meilleurs rendements et une meilleure stéréosélectivité *cis/trans* avec l'iodosylbenzène. Ces catalyseurs étant plus sensibles aux conditions oxydantes que les porphyrines, 10% molaire sont généralement utilisés. Par ailleurs, les salens ont été utilisés en époxydation avec des ions hypochlorites. La catalyse prend alors place en milieu biphasique avec une solution d'eau de Javel, de dichlorométhane et du chlorure de tétrabutylammonium.

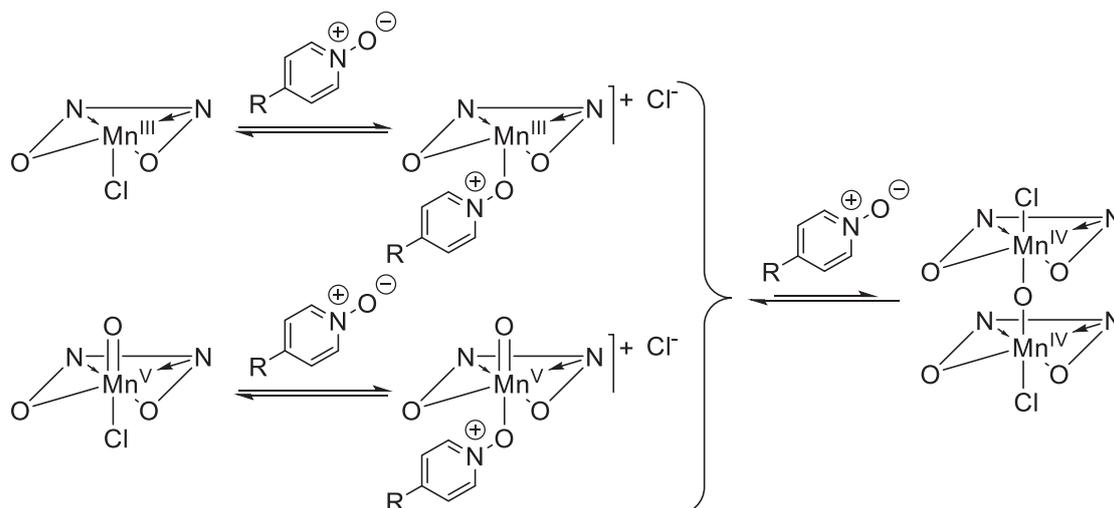
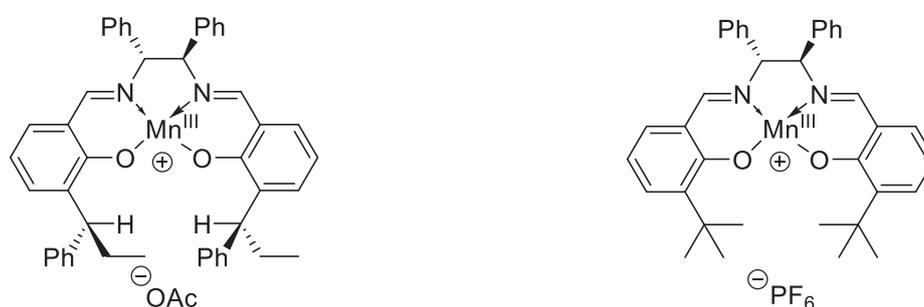


Schéma I-12 : Mécanismes de formation de complexes cationiques en présence de pyridine N-oxyde.

Dans ces conditions, J. Skarzewski *et coll.*⁶⁶ ont observé que l'addition du *N*-oxyde de pyridine entraîne la formation de complexes ioniques de manganèse (III) et (V), plus stables en milieu polaire (Schéma I-12). Les ligands axiaux permettent également de déplacer l'équilibre de dismutation des complexes de manganèse (IV) vers la formation des espèces de manganèse (III) et (V).

Après la découverte de T. Katsuki et K. B. Sharpless sur l'époxydation asymétrique d'alcool allylique,¹⁴ la deuxième plus grande avancée a été apportée simultanément en 1990 par T. Katsuki⁵⁹ et E. Jacobsen⁶⁰ avec l'utilisation de sels de manganèse (Figure I-3).



a. Salen de manganèse par T. Katsuki

b. Salen de manganèse par E. Jacobsen

Figure I-3 : Catalyseurs chiraux de type salen.

En 1991, E. Jacobsen *et coll.*⁶⁷ complètent l'étude et publient certainement le ligand le plus connu parmi les salens (Figure I-4). Avec les catalyseurs précédents, les excès énantiomériques dépassaient 70% e.e. que dans de rares cas (Figure I-3). L'utilisation de la 1,2-cyclohexyldiamine chirale permet alors d'augmenter les e.e. au-dessus de 90% pour plusieurs alcènes de stéréochimie (*Z*),⁶⁷ ainsi que certaines oléfines trisubstituées.^{68,69} En choisissant soigneusement l'encombrement du ligand, certaines doubles liaisons tétrasubstituées ont également été époxydées.⁷⁰

Finalement, les alcènes désactivés tels que le (*Z*)-cinnamate de méthyle réagissent également. Comme avec les porphyrines, les alcènes (*E*) réagissent plus lentement et donnent de moins bonnes énantiosélectivités que les oléfines (*Z*).⁷¹ Ainsi, il est postulé que l'approche de

⁶⁶ Skarzewski, J.; Gupta, A.; Vogt, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *103*, L63–L68.

⁶⁷ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.

⁶⁸ Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380.

⁶⁹ Fukuda, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 197–198.

⁷⁰ Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5123–5126.

⁷¹ Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6533–6536.

l'alcène est similaire à celle observée avec les métalloporphyrines et est de type « side-on » (Figure I-4).

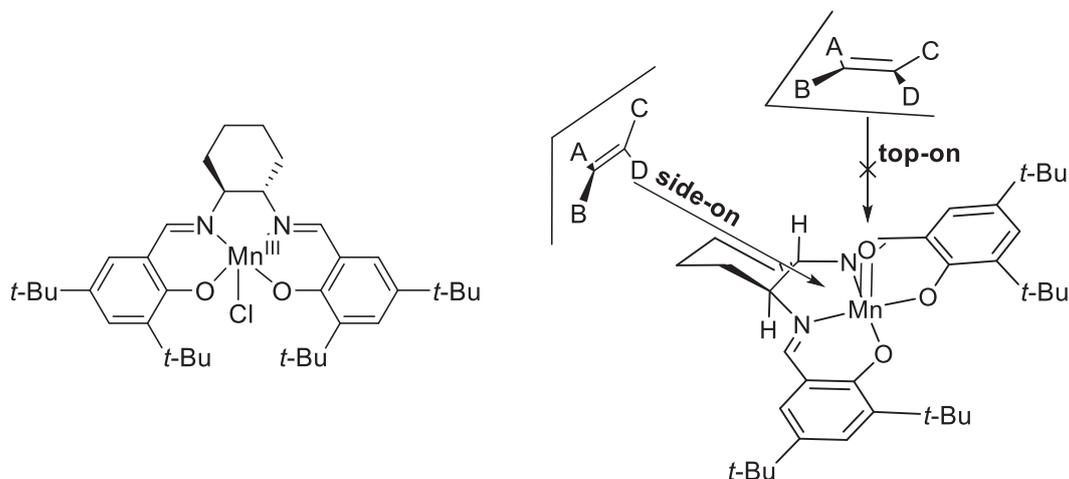


Figure I-4 : Approche « side-on » et « top-on » sur des sels de manganèse.

L'introduction de groupements *tert*-butyle sur le ligand n'est pas anodin puisqu'ils permettent de favoriser l'approche « side-on » en encombrant les autres faces du catalyseur. Par ailleurs, l'encombrement du ligand empêche la dimérisation du complexe et défavorise ainsi la formation des espèces de manganèse (IV) décrites dans le Schéma I-11 (p. 19). La synthèse de ce ligand a été rendue d'autant plus facile ces dernières années par une meilleure accessibilité aux précurseurs. Les deux énantiomères de la cyclohexyldiamine chirale sont commerciaux ou peuvent être obtenus facilement par dédoublement du mélange racémique avec de l'acide tartrique naturel (*R,R*) ou synthétique (*S,S*). D'autre part, le dérivé du salicylaldéhyde peut être obtenu facilement par formylation du 2,4-di-*tert*-butylphénol correspondant.⁵⁷

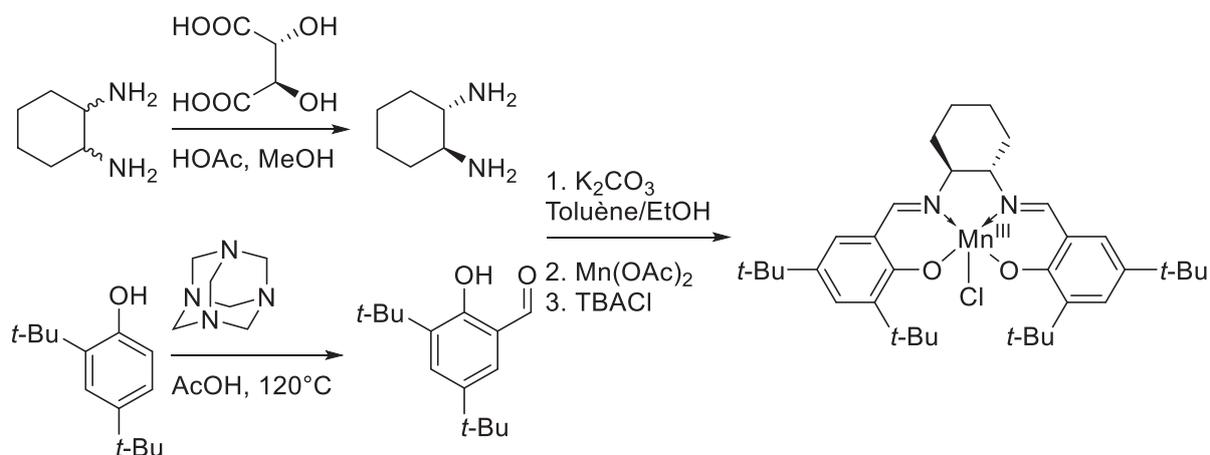


Schéma I-13 : Synthèse de sels chiraux à partir de 1,2-diaminocyclohexane et du 3,5-di-*tert*-butylsalicylaldéhyde.

I. 1. 3. Epoxydation catalysée par des corroles

Les ligands présentés auparavant, que ce soient les porphyrines ou les salens, présentent un mode de coordination L_2X_2 donnant, après complexation, des complexes de fer ou de manganèse (III) cationiques. D'autres ligands, similaires aux porphyrines et possédant un mode de coordination LX_3 , ont été développés plus tardivement. Les corroles sont des ligands macrocycliques aromatiques tétrapyrroliques beaucoup plus compliqués à synthétiser que les porphyrines. La première synthèse de corroles tri-*méso*-substitués par des groupements phényles, nécessaires à la catalyse, n'a été publiée qu'en 1993.⁷² Elle fait intervenir l'obtention d'un bis(dipyrrométhène) qui est ensuite oxydé et complexé par du cobalt pour donner le complexe de corrole correspondant. Les rendements sur ces deux dernières étapes ne dépassent alors pas 20% (Schéma I-14).

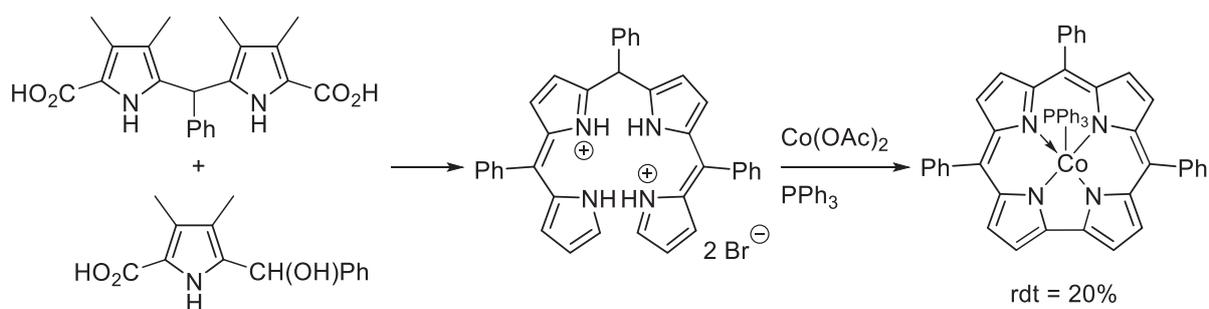


Schéma I-14 : Synthèse de méso-triphénylcorrole.

En 1999, I. Goldberg, Z. Gross *et coll.*^{73,74} ont facilité l'accès aux corroles électrodéficients. Il suffit alors de mélanger du pyrrole et l'aldéhyde correspondant (typiquement du pentafluorobenzaldéhyde ou du 3,5-difluorobenzaldéhyde) sur de l'alumine à 60°C pendant 4h.⁷³ La même année, la première époxydation catalysée par un corrole de fer (III) est décrite et les résultats de catalyse obtenus avec le tris(pentafluorophényl)corrole (TPFC) de fer (III) ont été comparés à ceux obtenus par la tétra(pentafluorophénylporphyrine) de fer (III).⁷⁵ Avec l'iodosylbenzène, 1% molaire de complexe et 10 équivalents d'alcènes, les porphyrines sont de meilleurs catalyseurs et seulement 61% de rendement a été obtenu pour l'époxydation du styrène (90% avec la porphyrine). En effet, les corroles, ne portant que trois groupements aromatiques, sont beaucoup moins stables que les porphyrines aux conditions oxydantes et

⁷² Paolesse, R.; Licocchia, S.; Fanciullo, M.; Morgante, E.; Boschi, T. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *203*, 107–114.

⁷³ Gross, Z.; Galili, N.; Saltsman, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1427–1429.

⁷⁴ Gross, Z.; Galili, N.; Simkhovich, L.; Saltsman, I.; Botoshansky, M.; Bläser, D.; Boese, R.; Goldberg, I. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 599–602.

⁷⁵ Gross, Z.; Simkhovich, L.; Galili, N. *Chem. Commun.* **1999**, 599–600.

sont complètement « bleachés » à la fin de la réaction.⁷⁶ La catalyse et l'espèce catalytique sont également différentes de celles des porphyrines.⁷⁷ Tout d'abord, le complexe de manganèse (V) est décrit comme portant formellement une triple liaison entre le métal et l'oxygène.^{77,78} Ensuite, ces catalyseurs possèdent une activité catalase particulièrement importante, ce qui limite l'étude à l'iodosylbenzène.⁷⁹ Z. Gross *et coll.*^{79,80} ont trouvé que les corroles de manganèse, et en particulier ceux de fer, sont capables de décomposer rapidement le peroxyde d'hydrogène en oxygène (TOF de 6400 M⁻¹.s⁻¹ à comparer avec 80 M⁻¹.s⁻¹ dans le cas des porphyrines). En revanche, l'époxydation est plus lente et nécessite 4 à 10 heures contre 5 à 30 minutes avec une porphyrine. Finalement, l'addition d'iodosylbenzène sur un corrole de manganèse (III) entraîne un changement de couleur de vert à rouge léger qui ne disparaît que lorsque tout l'oxydant a été consommé. Dans le cas des corroles, le complexe manganèse oxo n'est pas l'espèce active de la catalyse. En effet, l'isolement d'un corrole de manganèse oxo et sa mise en réaction avec du styrène ne conduit pas à la formation de l'époxyde correspondant.⁷⁷ Plusieurs hypothèses ont alors émergé :

- Le complexe de manganèse (V) subit une réaction de dismutation pour donner du manganèse (VI) et (IV) (Schéma I-15, **voie a**, p. 25).⁸¹ Seul le complexe de manganèse (VI) est réactif et le cycle catalytique s'effectue entre les espèces de degré d'oxydation (IV) et (VI).
- D. P. Goldberg *et coll.*^{76,82} postulèrent que l'espèce réactive des corroles doit plutôt être un complexe de coordination entre le manganèse (V)-oxo et une molécule d'oxydant. Le manganèse (V) joue donc le rôle d'un acide de Lewis, activant l'iodosylbenzène qui devient alors capable de transférer son oxygène au substrat (Schéma I-15, **voie b**).
- Le complexe de manganèse (V) est également susceptible d'être complexé par les autres espèces métalliques en solution conduisant à la formation d'un complexe de

⁷⁶ Collman, J. P.; Zeng, L.; Decreau, R. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2974–2975.

⁷⁷ Gross, Z.; Golubkov, G.; Simkhovich, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4045–4047.

⁷⁸ Mandimutsira, B. S.; Ramdhanie, B.; Todd, R. C.; Wang, H.; Zareba, A. A.; Czernuszewicz, R. S.; Goldberg, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15170–15171.

⁷⁹ Mahammed, A.; Gross, Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7040–7042.

⁸⁰ Chng, L. L.; Chang, C. J.; Nocera, D. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2421–2424.

⁸¹ Zhang, R.; Harischandra, D. N.; Newcomb, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5713–5720.

⁸² Wang, S. H.; Mandimutsira, B. S.; Todd, R.; Ramdhanie, B.; Fox, J. P.; Goldberg, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 18–19.

manganèse (V) dit « séquestré » (Schéma I-15, **voie c**, p. 25).⁸¹ Celui-ci est alors peu réactif et seules les traces de manganèse (V) « libre » contribuent à la catalyse.

Dans les deux cas, plus le ligand sera pauvre en électrons, plus les espèces de haut degré d'oxydation seront défavorisées et plus les complexes séquestrés seront stables. Alors, contrairement à ce qui est communément admis avec les porphyrines et les salens, les ligands électrodéficients ne donnent pas nécessairement des catalyseurs efficaces.⁸¹

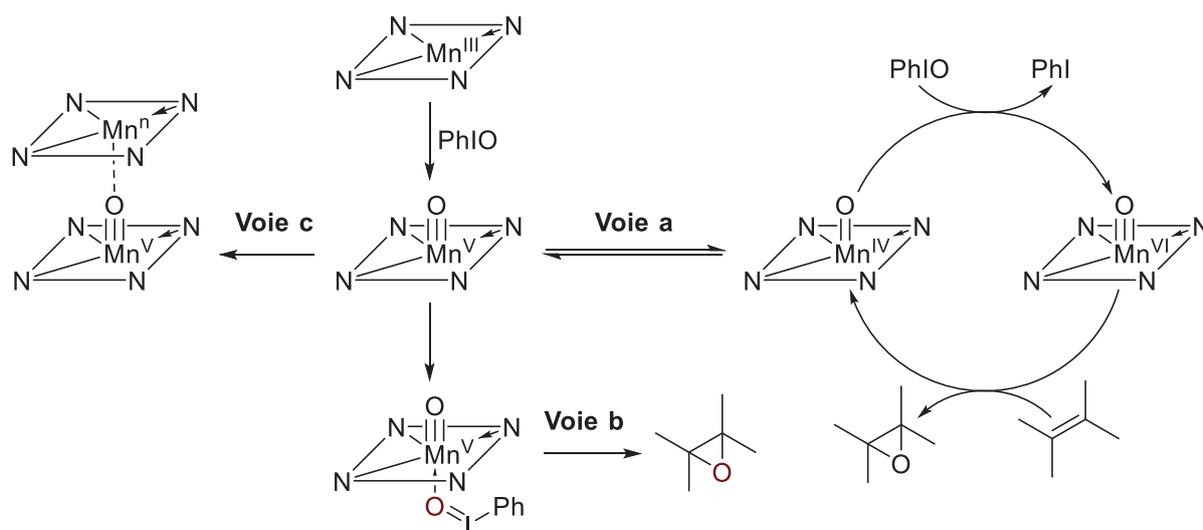


Schéma I-15 : Mécanisme d'époxydation par des corroles de manganèse et l'iodosylbenzène.

I. 1. 4. Travaux précédents du laboratoire

Le groupe de B. Andrioletti possède un intérêt particulier pour les réactions d'oxydations catalysées par des complexes de porphyrines⁸³ ou non⁸⁴ faisant intervenir des réactifs et/ou solvants éco-compatibles. Ainsi, l'acétate de tétraphénylporphyrine de manganèse est capable de catalyser l'époxydation du cyclooctène en utilisant l'eau oxygénée activé par le bicarbonate de sodium dans un mélange biphasique (solution aqueuse et liquide ionique hydrophobe). L'agitation et l'activation du milieu est également assuré par des ultrasons. Le système présente alors plusieurs intérêts : la porphyrine de manganèse se situe principalement dans la phase liquide ionique et peut donc, en principe, être recyclée. De plus, l'utilisation d'un système biphasique permet également d'améliorer la stabilité du catalyseur vis-à-vis de l'eau oxygénée en évitant que le complexe soit au contact de trop grande concentration

⁸³ Chatel, G.; Goux-Henry, C.; Mirabaud, A.; Rossi, T.; Kardos, N.; Andrioletti, B.; Draye, M. *J. Catal.* **2012**, *291*, 127–132.

⁸⁴ El Kadiri, M. Y.; El Ghachtouli, S.; Guillot, R.; Billon, L.; Charlot, M.-F.; Framery, E.; Andrioletti, B.; Aukauloo, A. *ChemSusChem.* **2012**, *5*, 2147–2150.

d'oxydant. Ainsi, 72% de rendement en oxyde de cyclooctène a été obtenu. De plus, l'utilisation de porphyrine chirale a également permis la synthèse d'oxyde de styrène avec un rendement appréciable de 95% mais une faible énantiosélectivité (64% e.e.)

I. 1. 5. Utilisation des DipyrrométhèneDiPhénols

Le sujet de cette première partie porte sur la synthèse et l'évaluation de l'activité catalytique de ligands dérivés de ceux présentés précédemment. En effet, dans deux brevets datant de 1972 et 1975, S. M. Bloom et P. P. Garcia^{85,86} ont présenté une nouvelle classe de ligands non-macrocycliques, portant à la fois les caractéristiques d'une porphyrine et d'un salen. La partie « supérieure » étant composée d'un dipyrrométhène alors que la partie inférieure porte deux phénols (Schéma I-16). Nous nous référerons ainsi à l'acronyme **DiPyrrométhèneDiPhénol (DPP)**.

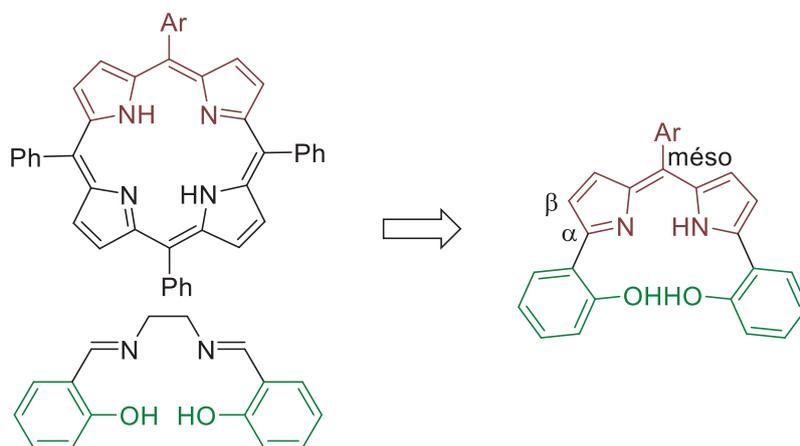


Schéma I-16 : Structure générale des **DiPyrrométhèneDiPhénols**.

L'intérêt de ce brevet porte sur la synthèse des colorants monomériques dérivés de dipyrrométhènes. En effet, ces derniers non-substitués en position α sont connus pour former des complexes dimériques avec divers métaux (cobalt, nickel, cuivre, zinc...).⁸⁷ Avec cette nouvelle structure, les complexes formés font intervenir à la fois la partie dipyrrométhène et les phénols, donnant ainsi une structure monomérique. Une série de composés, *méso*-substitués ou non, portant un ou deux groupements phénoliques sur la partie inférieure est ainsi protégée dans ce brevet. Les protons β -pyrroliques sont éventuellement substitués de différentes manières par des groupements méthyles ou phényles. Après S. M. Bloom et P. P. Garcia, les propriétés optiques de ces composés ont continué d'intéresser la communauté

⁸⁵ Bloom, S. M.; Garcia, P. P. Novel dipyrromethene Dyes. U.S. Patent 3,691,161, 1972.

⁸⁶ Bloom, S. M.; Garcia, P. P. Intermediates for dipyrromethene dyes. U.S. Patent 3,888,555, 1975.

⁸⁷ Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831–1861.

scientifique.⁸⁸ En effet, ces molécules possèdent une structure très proche d'une classe de fluorophores connus depuis longtemps : les F-BOron **DIPY**rométhènes ou BODIPY®.⁸⁹ En 1999, K. Burgess *et coll.*⁹⁰ développent une nouvelle famille de complexes de bore qui sont complexés aux phénols du ligand. Le passage d'une structure où le bore est difluoré (Figure I-5, a.) à ces nouveaux complexes (Figure I-5, b.) se traduit par un déplacement de l'émission en fluorescence vers le rouge et de meilleurs résultats en termes d'absorbance et de rendements quantiques ($\Phi = 0.07$ ⁹¹ contre $\Phi = 0.41$ ⁹⁰ respectivement). L'émission de fluorescence peut être encore déplacée vers le rouge et le proche infrarouge en remplaçant le pyrrole par une structure π -étendue tel qu'un 3,4-benzopyrrole⁹² (Figure I-5, c.). Finalement, dans ce domaine, T. Nabeshima *et coll.*⁹³⁻⁹⁷ est un des groupes les plus actifs et ils étudièrent les propriétés d'émission du *méso*-mésityl dipyrrométhènediphénol (Figure I-5, d), complexé à différents métaux (aluminium,⁹³ bore,⁹⁴ silicium,⁹⁵ germanium⁹⁶ et étain⁹⁷).

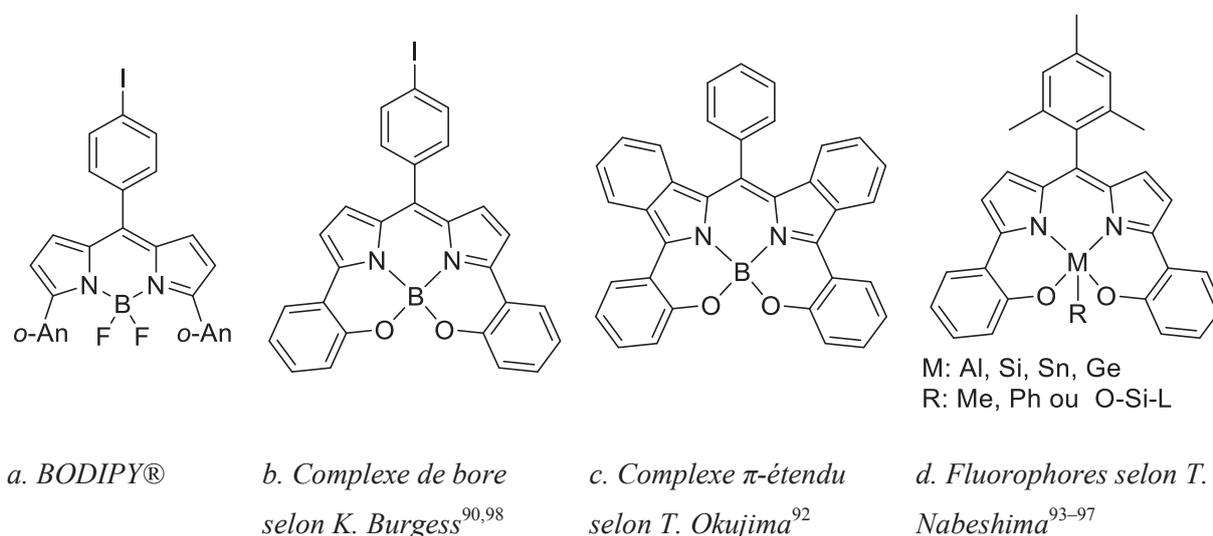


Figure I-5 : Structures des complexes de bore de dipyrrométhènediphénols analogues aux BODIPY®.

⁸⁸ Baudron, S. A. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 7498–7509.

⁸⁹ Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208–223.

⁹⁰ Kim, H.; Burghart, A.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889–1890.

⁹¹ Burghart, A.; Kim, H.; Welch, M. B.; Thoresen, L. H.; Reibenspies, J.; Burgess, K.; Bergström, F.; Johansson, L. B.-Å. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7813–7819.

⁹² Tomimori, Y.; Okujima, T.; Yano, T.; Mori, S.; Ono, N.; Yamada, H.; Uno, H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3187–3193.

⁹³ Ikeda, C.; Ueda, S.; Nabeshima, T. *Chem. Commun.* **2009**, 2544–2546.

⁹⁴ Ikeda, C.; Maruyama, T.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3349–3351.

⁹⁵ Sakamoto, N.; Ikeda, C.; Yamamura, M.; Nabeshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4726–4729.

⁹⁶ Yamamura, M.; Takizawa, H.; Sakamoto, N.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 7049–7052.

⁹⁷ Yamamura, M.; Albrecht, M.; Albrecht, M.; Nishimura, Y.; Arai, T.; Nabeshima, T. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 1355–1360.

⁹⁸ Parhi, A. K.; Kung, M.-P.; Ploessl, K.; Kung, H. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3395–3399.

Si les activités catalytiques des complexes de dipyrrométhènes encombrés de fer II ont été plusieurs fois démontrées par le groupe de Betley *et coll.*⁹⁹ en amination C-H, les complexes dérivés des dipyrrométhènediphénols ont été peu reportés pour leurs applications en catalyse. En effet, la première publication sur ce sujet est apparue en 2011 avec le groupe de K. Nozaki.^{100,101} Ils montrent alors l'utilisation de complexes de germanium (IV) et de titane (IV) capables de catalyser la copolymérisation de l'oxyde de propylène avec du dioxyde de carbone (Schéma I-17).

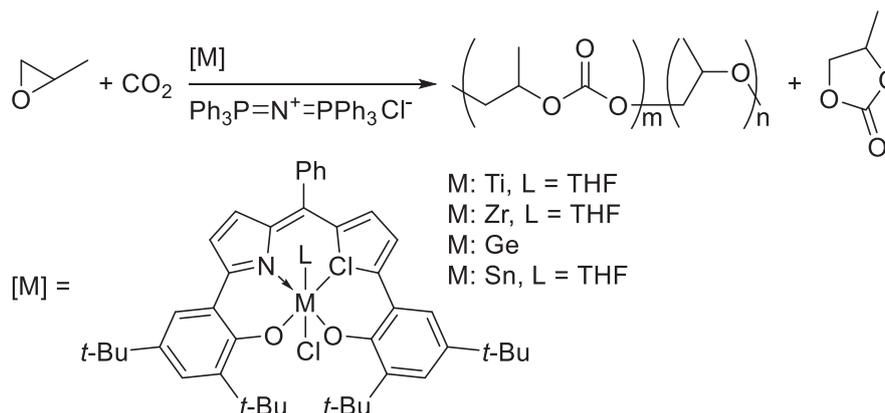


Schéma I-17 : Formation de polycarbonate catalysée par des métallocomplexes de dipyrrométhènediphénols.

La même année, W. L. Neumann *et coll.*¹⁰² publient une étude sur l'utilisation de cette structure comme piège de peroxy-nitrites. Le ligand forme un complexe de manganèse (III) qui a pu être caractérisé par diffraction des rayons X. Sa capacité à réduire les peroxy-nitrites est testée et comparée aux corroles. En effet, les corroles de fer et de manganèse décomposent également les peroxy-nitrites en nitrite dans une réaction à deux électrons, similaire à l'activité catalase (Schéma I-18). Ces complexes oxydés sont même suffisamment stables (durée de vie estimée à 30 minutes dans le méthanol) pour être analysés par spectroscopie UV-visible et HPLC/MS.

⁹⁹ Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591–595.

¹⁰⁰ Nakano, K.; Kobayashi, K.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10720–10723.

¹⁰¹ Nakano, K.; Nozaki, K.; Sugimoto, Y. Method for producing polycarbonate using metal complex, the metal complex, and catalyst system including the metal complex. JP Patent 0,206,120, 2011.

¹⁰² Rausaria, S.; Kamadulski, A.; Rath, N. P.; Bryant, L.; Chen, Z.; Salvemini, D.; Neumann, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *4200*–4203.

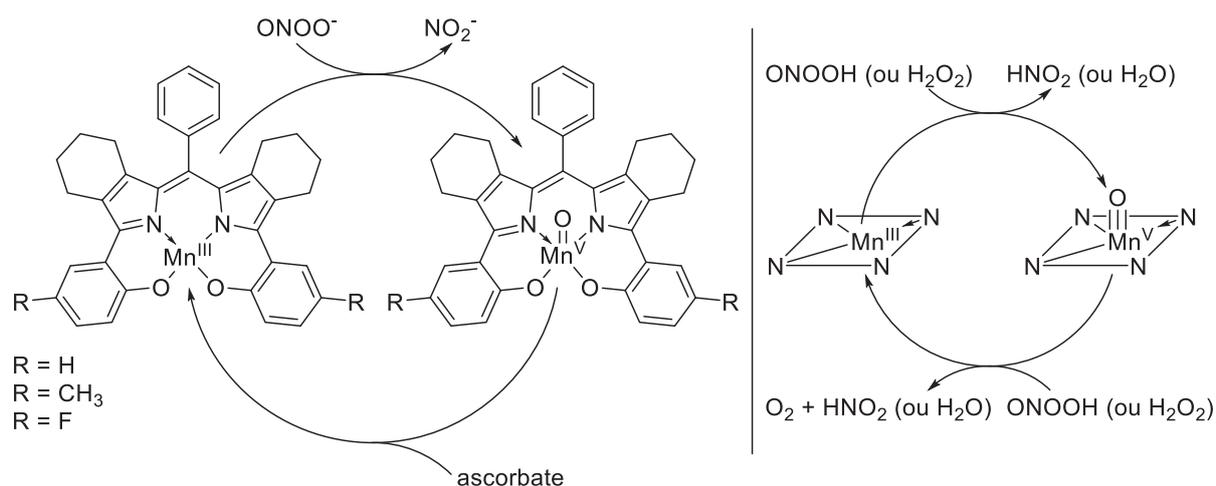
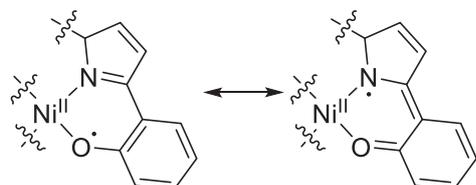


Schéma I-18 : (gauche) Mécanisme de formation des complexes oxo de Mn(DPP). (droite) Mécanisme de décomposition des peroxydites et H₂O₂ par des complexes corrolle de manganèse.

Au cours de notre étude, le tétra-*tert*-butyldipyrrrométhènediphénol (Schéma I-17, p. 28), déjà utilisé par K. Nozaki *et coll.*, a été étudié par le groupe de F. Thomas à Grenoble, sous la forme de complexes de nickel et de cobalt.¹⁰³ Ceux-ci sont alors étudiés à l'état solide, en électrochimie, mais également par des calculs DFT. Ainsi le complexe de nickel de degré d'oxydation formel (III) a été synthétisé et cristallisé. L'analyse a montré qu'il s'agit d'un ligand non-innocent et qu'un de ses électrons est donné au métal (Schéma I-19). Un complexe de nickel (II) radicalaire est donc formé et a été trouvé plus accessible énergétiquement que ses analogues de salens. Une deuxième oxydation à un électron de ce complexe entraîne la perte d'un deuxième électron du ligand formant ainsi un complexe bis(quinone) de nickel (II).

a. Oxydation de Ni(DPP) à un électron.



b. Oxydation de Ni(DPP) à deux électrons.

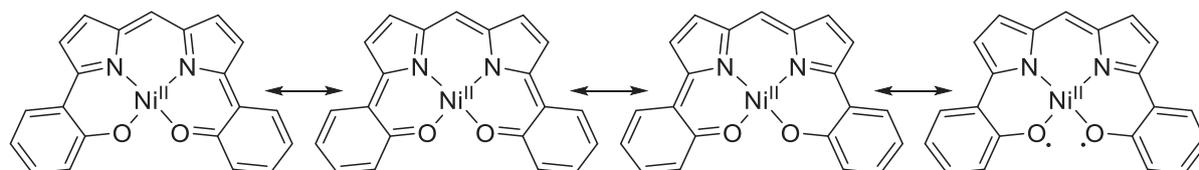


Schéma I-19 : Structures électroniques des complexes Ni(DPP).

¹⁰³ Kochem, A.; Chiang, L.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Leconte, N.; Jarjayes, O.; Storr, T.; Thomas, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14590–14593.

I. 1. 6. Conclusion

Pour résumer, les porphyrines sont de bons catalyseurs d'époxydation, relativement stables en oxydation si des groupements électroattracteurs sont utilisés. De leur côté, les salens et les corroles sont beaucoup plus sensibles aux conditions oxydantes et les quantités catalytiques utilisées sont plus importantes. Dans tous les cas, les ligands pauvres en électrons permettent d'améliorer la cinétique d'époxydation par rapport aux réactions secondaires (dégradation du catalyseur, catalase, isomérisation *cis/trans*, et oxydations incontrôlées) et les rendements en époxyde augmentent généralement avec le caractère électrodéficient du ligand. La catalyse passe par la formation d'une espèce de haute valence dont la structure électronique dépend du métal et du ligand : complexe de fer (IV) cation-radical pour les porphyrines de fer, complexe de manganèse (V)-oxo avec les porphyrines de manganèse, et complexe de manganèse (V) oxo triple liaison avec un oxygène pour les corroles de manganèse. Généralement, l'approche de l'alcène sur le catalyseur est de type « side-on ». Il en résulte des réactions plus rapides sur les alcènes (*Z*) que sur les oléfines (*E*). L'ajout de ligands axiaux sur le catalyseur permet d'accélérer la formation du complexe oxo (avec les porphyrines et l'eau oxygénée), de déstabiliser le complexe oxo formé et les complexes μ -oxo dimériques (dans le cas des salens et PhIO/NaOCl). Les homologues LX_3 des porphyrines, les corroles, sont de moins bons catalyseurs et présentent une activité catalase plus importante. Ces derniers sont alors principalement utilisés avec l'iodosylbenzène. Finalement, les dipyrrométhènediphénols ont été très peu étudiés en catalyse, mais il a été montré que leurs complexes de manganèse sont capables de former l'espèce oxo nécessaire à la catalyse d'époxydation.

I. 2. Synthèse des DiPyrrométhènediphénols

D'une manière générale, la stratégie de synthèse des DPP est similaire pour tous les ligands précédents. Elle passe par la synthèse d'un dérivé 2-(2-méthoxyphényl)-*NH*-pyrrole qui est ensuite condensé dans des conditions acides décrites par J. S. Lindsey *et coll.*¹⁰⁴ La déprotection des groupements méthoxy aromatiques donnent alors la forme libre du ligand. Les composés 2-arylpyrroles peuvent être synthétisés de plusieurs manières : soit par couplage pallado-catalysé,^{92,102} soit en formant le noyau pyrrolique^{85,86} selon le schéma ci-dessous. La synthèse passe ensuite par la condensation de celui-ci sur un dérivé 2-formyl-4,5-diphénylpyrrole. La réaction s'effectue dans le méthanol anhydre par addition d'HCl

¹⁰⁴ Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C.-H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391–1396.

gazeux dans le milieu jusqu'à ce que le dipyrrométhène protoné cesse de précipiter du milieu. Le produit est obtenu après une colonne et deux recristallisations dans le nitrobenzène avec un rendement global de 5,6% (Schéma I-20).

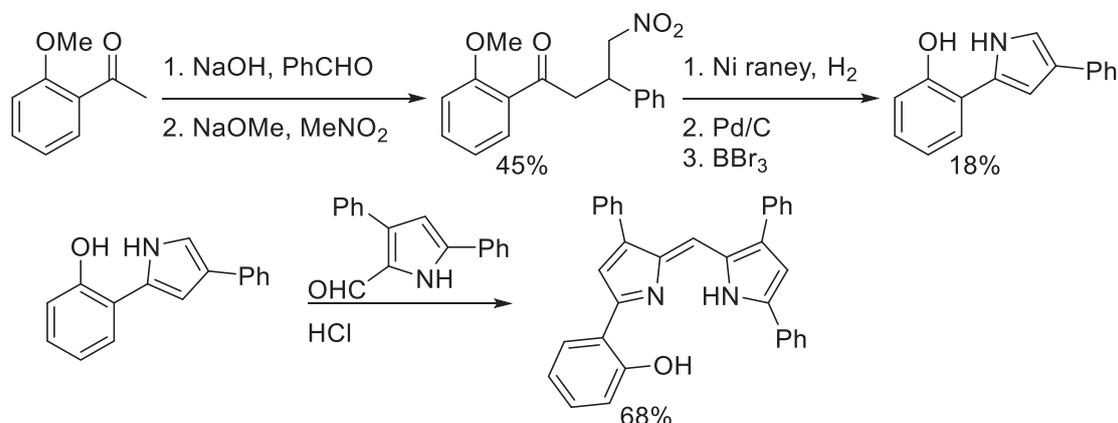


Schéma I-20 : Synthèse de dipyrrométhène par synthèse hétérocyclique.

W. L. Neumann et T. Okujima ont utilisé une approche légèrement différente pour la synthèse des 4,5,6,7-tétrahydroisindoles.^{92,102} Le noyau pyrrolique est synthétisé dans une première étape par réaction entre le 1-nitrocyclohexène et l'isocynoacétate d'éthyle en présence de DBU (Schéma I-21). Le pyrrole est ensuite bromé, protégé et mis à réagir dans des conditions classiques de couplage de Suzuki. La décarboxylation suivante s'effectue par action de la potasse à reflux dans l'éthylène glycol.

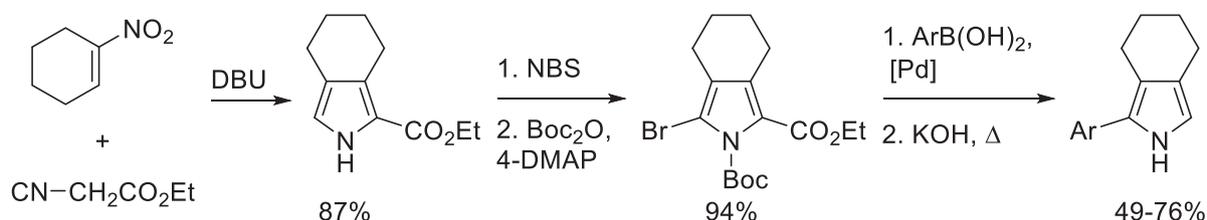


Schéma I-21 : Synthèse de 2-arylpyrroles par synthèse hétérocyclique et couplage de Suzuki.

Plus récemment, J. P. Sadighi *et coll.*¹⁰⁵ ont développé une méthode d'arylation qui permet d'obtenir des composés de type 2-arylpyrrole directement à partir du pyrrole, sans étape de bromation ou de protection (Schéma I-22).

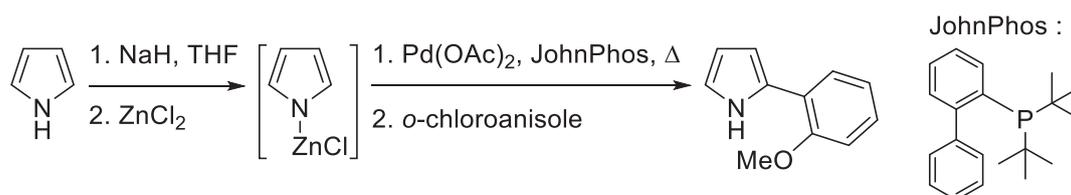


Schéma I-22 : Synthèse de 2-(2-méthoxyphényl)pyrrole par arylation direct du pyrrole.

¹⁰⁵ Rieth, R. D.; Mankad, N. P.; Calimano, E.; Sadighi, J. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3981–3983.

La réaction passe par la formation de deux équivalents de pyrrolate de zinc. Celui-ci réagit alors dans une réaction de substitution nucléophile centrée sur l'espèce palladiée issue de l'addition oxydante du palladium sur le chloro- ou bromoaryl. Elle ne nécessite que 0,5% de catalyseur et permet ainsi d'obtenir le 2-(2-méthoxyphényl)-*NH*-pyrrole directement à partir 2-chloroanisole et du pyrrole avec 93% de rendement.

La condensation successive d'un pyrrole sur un aldéhyde, en présence de TFA ou de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, permet de former un dipyrrométhane^{106,107} qui sera ensuite oxydé par un réactif de type DDQ pour donner la conjugaison caractéristique des dipyrrométhènes. La condensation a également lieu avec un chlorure d'acyle aromatique et ne nécessite pas la dernière étape d'oxydation puisque celle-ci passe par la formation d'un 5-hydroxydipyrrométhane qui se déshydrate en dipyrrométhène.⁹¹

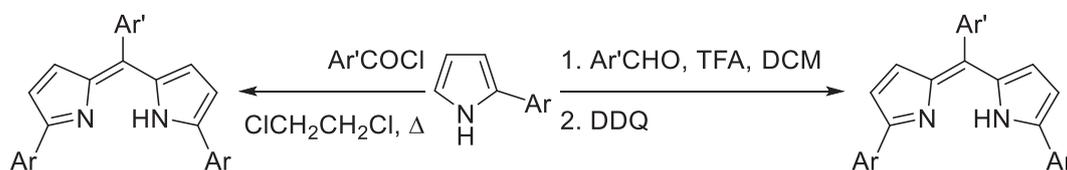


Schéma I-23 : Synthèse de dipyrrométhène par condensation d'un 2-arylpurrole avec un chlorure d'acyle ou un aldéhyde.

I. 2. 1. Synthèse des ligands de type N_2O_2 et leurs complexes

On s'intéressera à la synthèse de ligands dérivés de porphyrines et de salens : les DiPyrrométhènediPhénols. Selon la méthode décrite par J. P. Sadighi *et coll.*¹⁰⁵, une première étape donnera les composés 2-(2-méthoxyphényl)pyrrole **I-1** qui seront ensuite condensés avec un aldéhyde aromatique pour former les dipyrrométhènes **I-2** et **I-3** (Schéma I-24). La déprotection des aryles méthyles éthers donneront les ligands **I-4** et **I-5**. Dans la catalyse d'époxydation, les facteurs stériques et électroniques sont particulièrement importants. Dans le cas des salens, les positions *ortho* et *para* du noyau phénolique régissent à la fois l'induction asymétrique du ligand, mais également la stabilité et l'activité du ligand (paragraphe I. 1. 2, p. 18). L'introduction de groupements *tert*-butyle permettra de modifier les propriétés stériques du ligand et ainsi d'éviter la formation du complexe de manganèse (IV) mentionné Schéma I-12, p. 20. La partie *méso* permettra de moduler les propriétés électroniques du ligand. On s'attachera donc, comme dans le cas des porphyrines, à introduire des groupements fortement électroattracteurs tels qu'un pentafluorophényle de manière à

¹⁰⁶ Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827–836.

¹⁰⁷ Littler, B. J.; Ciringh, Y.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2864–2872.

optimiser les chances de catalyse. Cette famille de ligand constituera ce qu'on pourra appeler les ligands de type N_2O_2 .

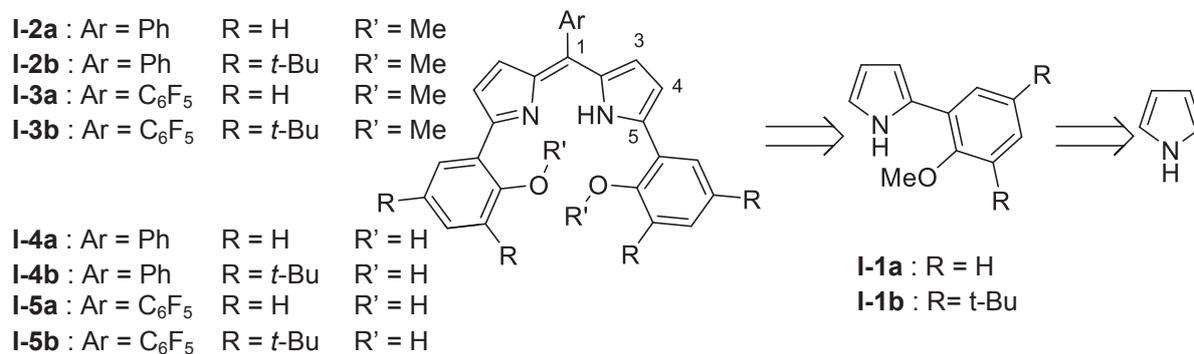


Schéma I-24 : Stratégie de synthèse des ligands de type N_2O_2 .

La procédure décrite par J. P. Sadighi *et coll.*¹⁰⁵ a l'avantage de partir de produits commerciaux et permet d'atteindre le produit voulu en une seule étape. La synthèse du 2-(2-méthoxyphényl)-*NH*-pyrrole **I-1a** est décrite en boîte à gants. Elle utilise deux équivalents de pyrrolate de sodium, préalablement synthétisé, isolé, et ensuite mis à réagir en solution avec du chlorure de zinc, puis dans les conditions de couplage à reflux du THF pendant 25 heures. Nous avons trouvé qu'il était également possible d'effectuer cette réaction hors boîte à gants et sous atmosphère d'argon. La première réaction, effectuée dans les conditions de la publication (deux équivalents de pyrrolate de sodium) n'a donné qu'un rendement de 40%. Une grande quantité de polymères, certainement issus du pyrrolate, est obtenue après réaction. De manière à limiter cette réaction, le pyrrole est fraîchement distillé avant réaction et l'utilisation de quatre équivalents de pyrrolate de zinc a permis d'obtenir un rendement de 96% sur cette première étape.

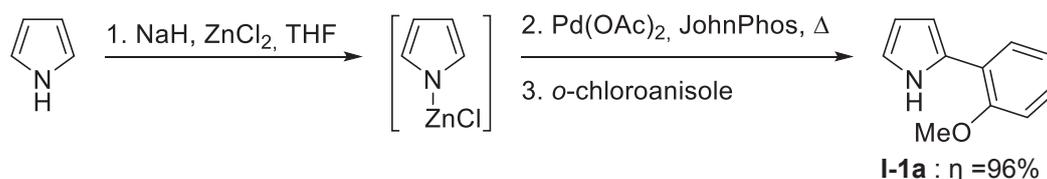


Schéma I-25 : Synthèse du 2-(2-méthoxyphényl)-*NH*-pyrrole par arylation directe du pyrrole.

La qualité du chlorure de zinc utilisé est également critique. En effet, le séchage de celui-ci par recristallisation dans le dioxane anhydre en présence de poudre de zinc¹⁰⁸, n'a pas permis l'obtention d'un sel suffisamment sec. En revanche, celui-ci peut être facilement rendu anhydre par chauffage à reflux dans le chlorure de thionyle, distillation de ce dernier et séchage sous vide.

¹⁰⁸ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. In *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)*; Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., Eds.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 2009; pp. 445–576.

La synthèse du 2-(2-méthoxy-3,5-di-*tert*-butylphényl)-*NH*-pyrrole **I-1b** s'effectue avec la même stratégie en partant du dérivé 2-bromo-4,6-di-*tert*-butylanisole **I-8**. Celui-ci n'étant pas commercial, il est facilement synthétisé en deux étapes à partir du 2,4-di-*tert*-butylphénol **I-6** (Schéma I-26). Tout d'abord, la bromation du phénol par du dibrome dans le dichlorométhane donne le 2-bromo-4,6-di-*tert*-butylphénol¹⁰⁹ qui est ensuite déprotoné par l'hydrure de sodium et alkylé avec l'iodure de méthyle.¹¹⁰ Ces deux étapes s'effectuent avec un rendement global de 93% et nécessitent seulement une purification sur gel de silice lors de la deuxième étape.

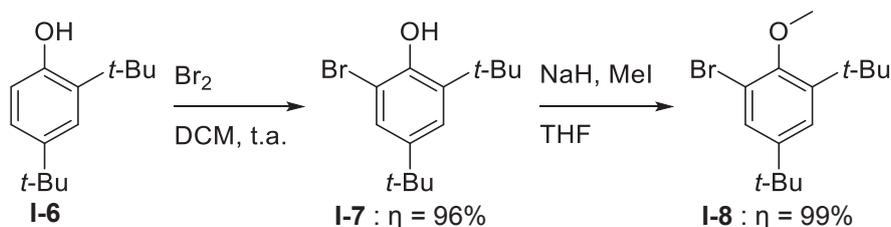


Schéma I-26 : Synthèse du 2-bromo-3,5-di-*tert*-butylanisole par bromation et méthylation du 3,5-di-*tert*-butylphénol.

Le composé bromé **I-8** est ensuite mis à réagir dans les mêmes conditions de couplage que précédemment mais la réaction est difficile et ne forme le produit qu'avec 9% de rendement. D'après J. Sadighi *et coll.*¹⁰⁵, les produits bromés réagissent plus lentement que les dérivés chlorés par ce procédé. Deux jours de réaction (contre une journée avec **I-1a**) au reflux du THF n'a pas permis d'améliorer ce rendement. Les conditions sont alors légèrement modifiées en se plaçant, toujours dans le THF, mais en tube scellé à 100°C pendant 2 jours. On obtient alors 70% en produit isolé **I-1b** (Schéma I-27).

De la même manière, K. Nozaki *et coll.*¹⁰⁰ ont effectué cette réaction en boîte à gants, dans le dioxane à 100°C. Cependant, cette dernière procédure passe par l'addition de la solution de ZnCl₂ dans le dioxane sur le pyrrolate de sodium, or ZnCl₂ est beaucoup moins soluble dans le dioxane qu'il ne l'est dans le THF. Pour la synthèse à l'échelle du gramme, la procédure en tube scellé est alors privilégiée.

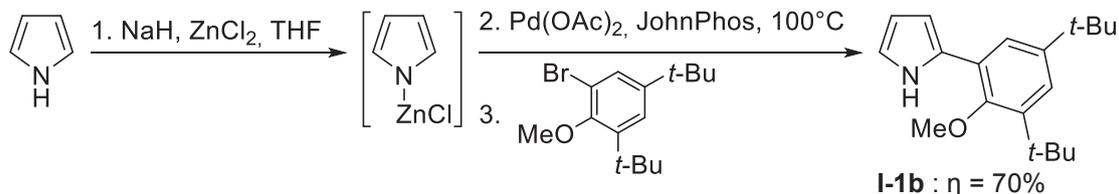


Schéma I-27 : Synthèse du 2-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-2-méthoxyphényl)-*NH*-pyrrole par arylation directe du pyrrole.

¹⁰⁹ Fu, R.; Bercaw, J. E.; Labinger, J. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6751–6765.

¹¹⁰ Agapie, T.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **2007**, *26*, 2957–2959.

La condensation est ensuite réalisée dans le dichlorométhane en utilisant deux équivalents de pyrrole fonctionnalisé pour un équivalent d'aldéhyde et une quantité catalytique de TFA. Le dipyrrométhane formé n'est pas isolé mais oxydé *in situ* pour donner les dipyrrométhènes correspondants. On utilisera soit le benzaldéhyde, soit le pentafluorobenzaldéhyde, conformément à la stratégie de synthèse évoquée plus haut. Les temps de réaction varient en fonction de l'aldéhyde utilisé (1h et 4h pour le pentafluorobenzaldéhyde et le benzaldéhyde, respectivement). En outre, un oxydant moins puissant que la DDQ classiquement utilisée (tel que le *p*-chloranile), permet d'améliorer les rendements de 60% à 77% sur le composé coloré **I-3a**. Ces deux oxydants sont capables d'oxyder le dipyrrométhane efficacement mais le *p*-chloranile est privilégié car il produit moins de sous-produits (polymère principalement) et facilite le traitement de la réaction.

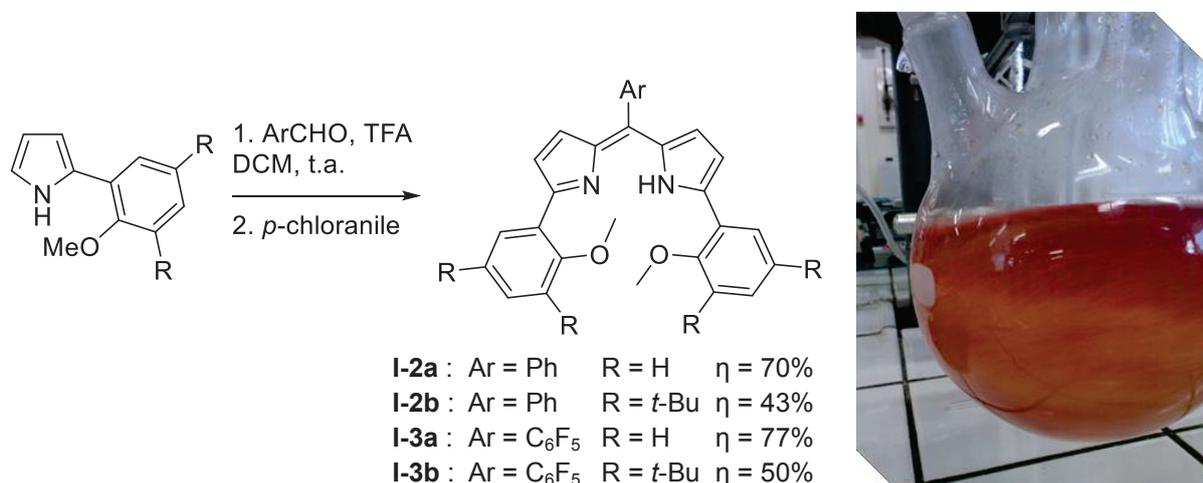


Schéma I-28 : Synthèse de dipyrrométhènes par condensation des 2-arylpyrroles avec un aldéhyde aromatique.

Les rendements de condensation sont globalement corrects mais l'aldéhyde fluoré donne de meilleurs rendements. De même, le composé **I-1b**, plus encombré réagit moins facilement et les rendements, bien que plus faibles, sont en accord avec les résultats du groupe de K. Nozaki¹⁰⁰ pour la même synthèse.

La réaction suivante concerne la déprotection des éthers méthyliques aromatiques. Ces groupements sont classiquement coupés par l'utilisation de BBr₃ en solution dans le dichlorométhane. Un équivalent de bore pour chaque atome complexant de la molécule est nécessaire pour la déprotéger. Ainsi quatre équivalents de BBr₃ sont nécessaires pour la coupure des éthers sur le composé **I-2a**. Cette réaction conduit à la formation d'un complexe de bore tétravalent, similaire à celui synthétisé par K. Burgess⁹⁰ ou T. Nabeshima,⁹³ et qui

peut être détruit par traitement acide après la réaction (dans un mélange méthanol/HCl aqueux concentré à reflux). Sur le composé **I-2a**, non fluoré, l'hydrolyse du complexe ne pose pas de problème particulier et le ligand **I-4a** correspondant est obtenu avec 90% de rendement. En revanche, la réaction s'avère plus délicate avec le produit fluoré **I-3a**.

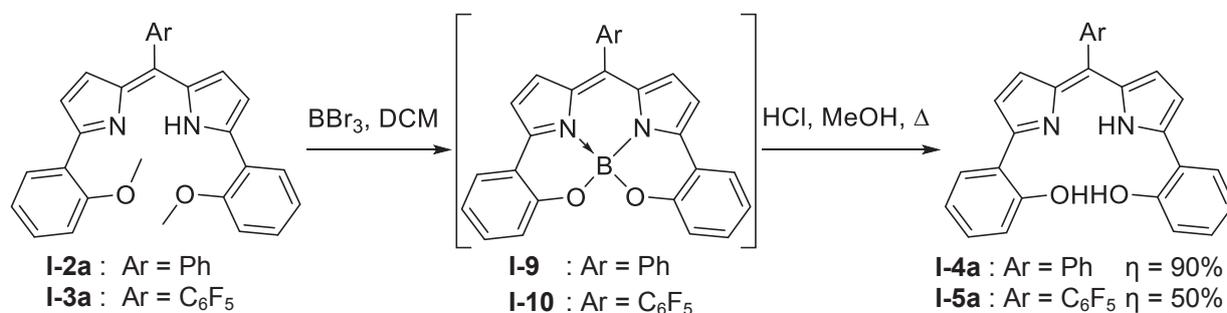


Schéma I-29 : Synthèse des dipyrrométhènediphénols déprotégés.

En effet, quatre équivalents de BBr₃ sont également utilisés, mais la réaction est beaucoup plus lente (trois jours contre 10 heures dans le cas précédent). Comme attendu, un complexe de bore tétravalent est formé, mais s'avère beaucoup plus difficile à hydrolyser que dans le cas non fluoré. Le traitement acide dans le méthanol permet seulement d'obtenir un rendement de 50% et l'ajout d'une plus grande quantité d'acide ou l'utilisation d'un acide plus fort qu'HCl (acide trifluoroacétique ou même l'acide méthanesulfonique) n'a pas permis d'obtenir plus de ligand libre. Ce complexe ne réagit pas et ne s'échange pas non plus avec d'autres métaux (comme le manganèse par exemple). D'autres méthodes de coupure des éthers aromatiques existent tel que l'utilisation de chlorure de lithium à reflux dans le DMF, l'utilisation de sulfure de sodium à chaud dans la NMP ou d'alkylthiolate dans le DMF au reflux.¹¹¹ Malheureusement, celles-ci ont systématiquement conduit à la dégradation du ligand. En effet, le noyau pentafluorophényle est susceptible de subir des réactions de substitutions nucléophiles à chaud. Sous l'effet de la température, le DMF se décompose, notamment en diméthylamine capable de procéder à une réaction de type S_NAr avec le noyau fluoré. Pour la même raison, les thiolates, étant de bons nucléophiles, ne peuvent être utilisés.

La déprotection du composé **I-2b** a alors été conduite en évitant l'utilisation de bore. Comme décrit par N. Nozaki *et coll.*¹⁰⁰, l'hexylthiolate de sodium à reflux dans le DMF pendant 4h est une méthode efficace et a permis d'obtenir **I-4b** avec 70% de rendement. En revanche, la

¹¹¹ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 2006; pp. 367–430.

déprotection de l'analogue fluoré **I-3b** s'avéra beaucoup plus problématique (Schéma I-30). Comme observé précédemment, la réaction avec le thiolate de sodium s'est accompagnée de la dégradation du ligand alors que la déprotection à l'aide du tribromure de bore a conduit à la formation d'un mélange complexe très apolaire difficile à purifier. Parmi les molécules obtenues, on a notamment le complexe de bore, un produit bromé en position β et du produit de départ. Le produit déprotégé n'a alors pas pu être obtenu.

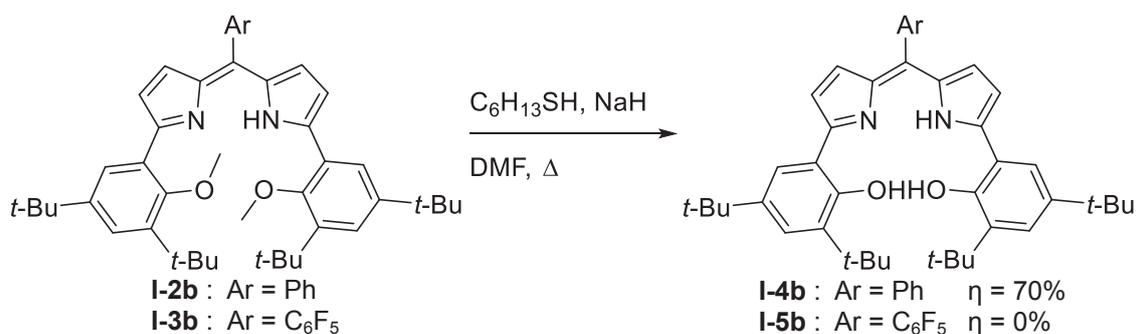


Schéma I-30 : Synthèse des dipyrrométhènediphénols déprotégés.

Pour la catalyse, on se limitera à la synthèse des complexes de manganèse, et éventuellement de fer, qui sont les deux métaux les plus utilisés en époxydation. Comme le montre la bibliographie, les dérivés N₂O₂ sont capables de complexer facilement une série de métaux de transition dont le manganèse.¹⁰² En effet, lorsque ceux-ci sont mis à réagir dans un mélange chloroforme/méthanol en présence d'acétate de manganèse et de deux équivalents de triéthylamine, la couleur de la solution passe progressivement de rouge à vert.

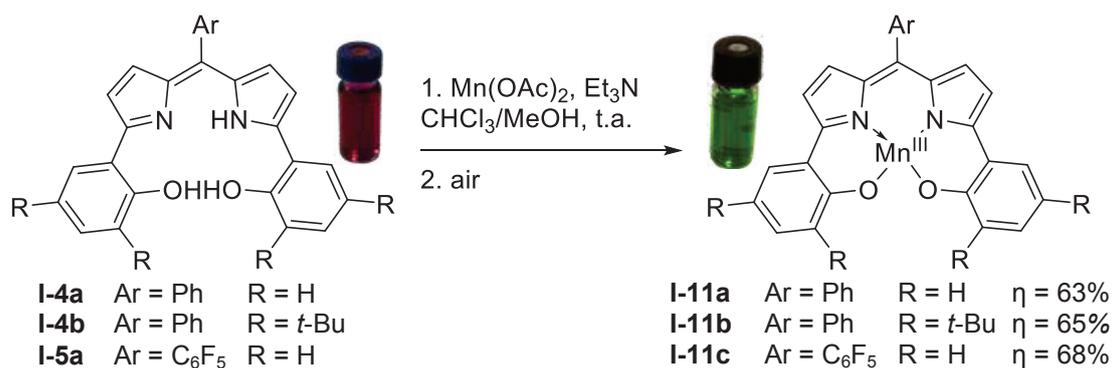


Schéma I-31 : Synthèse des complexes de manganèse dérivés de ligand N₂O₂ Mn(DPP).

Le complexe isolé est, comme dans le cas des corroles⁷⁷, un complexe de manganèse (III), non-ionique et suffisamment robuste pour pouvoir être isolé par chromatographie sur gel d'alumine. De plus, la présence de la base n'est pas obligatoire. En effet, le métal vient se complexer au ligand et l'acétate libéré est suffisamment basique pour déprotéger les phénols

et le dipyrrométhène complexé au manganèse. Le complexe obtenu s'oxyde ensuite rapidement à l'air pour donner le complexe de manganèse (III). Les complexes **I-11a**, **I-11b** et **I-11c** sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 65% (Schéma I-31).

L'addition de manganèse sur le ligand se traduit par la disparition de la bande d'absorption à 530 nm et l'apparition d'une nouvelle bande à 648 nm correspondant au complexe (Figure I-6). Celui-ci a été cristallisé par S. El Ghachtouli dans le laboratoire (ICMMO) du Professeur Ally Aukaoulo de l'université de Paris-Sud par évaporation du complexe à l'air dans l'acétonitrile.

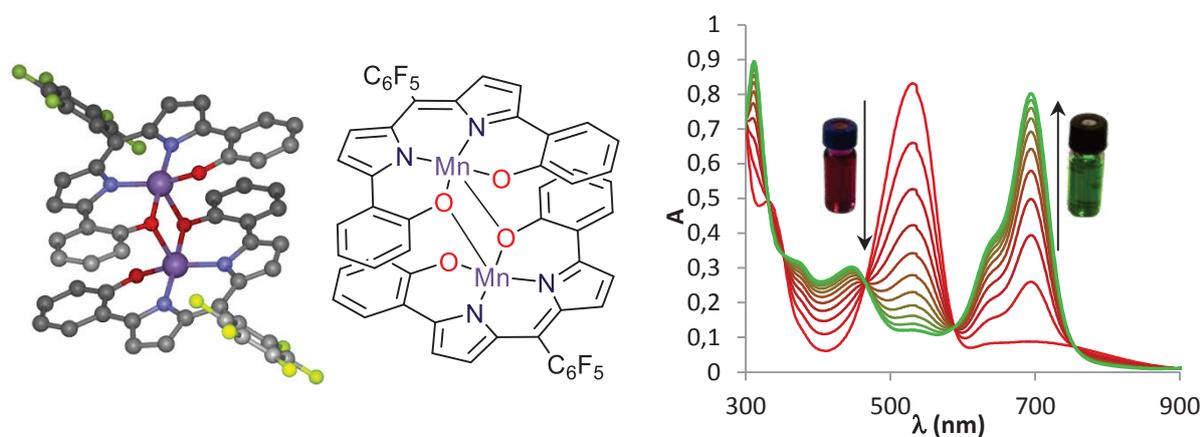


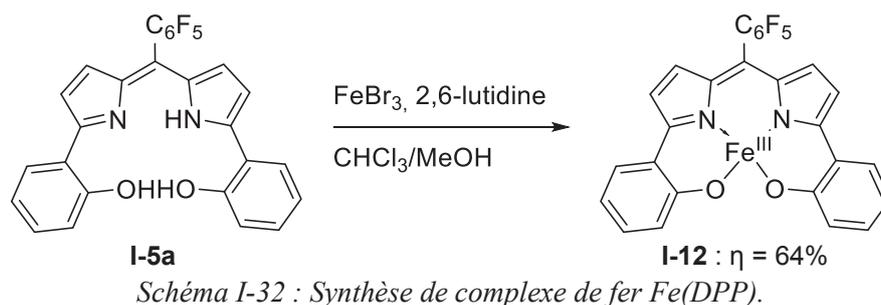
Figure I-6 : Structure X et spectre UV-visible de **I-11c**.

De manière similaire à ce qui est couramment obtenu chez les salens, ce complexe cristallise sous une forme dimérique dans laquelle l'acétonitrile est absent.¹¹² En revanche, en solution, des études d'électrochimie ont montré que le complexe est principalement sous forme monomérique.¹¹³ A l'état solide, un phénol sur deux sert alors de ligand axial pour une deuxième molécule. Ce groupement est donc légèrement au-dessus du plan moyen de 0,77 Å et l'ion manganèse se place à 0,34 Å au-dessus de ce même plan. Le groupement pentafluorophényle n'est pas perpendiculaire au dipyrrométhène mais forme un angle de 61,9° avec celui-ci. Finalement, des interactions fluor-fluor sont observées entre des entités dimériques avec une distance de 2,805 Å entre les fluors concernés. L'absence de contre-ion atteste du degré d'oxydation porté par le manganèse.

¹¹² Thampidas, V. S.; Radhakrishnan, T.; Pike, R. D. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, m307.

¹¹³ El Ghachtouli, S.; Wójcik, K.; Copey, L.; Szydło, F.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Billon, L.; Charlot, M.-F.; Guillot, R.; Andrioletti, B.; Aukaoulo, A. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9090–9093.

Un complexe de fer a également été obtenu sur le composé **I-5a** selon une stratégie différente de celle précédemment utilisée. En effet, la méthode précédente n'a pas fonctionné. L'utilisation du bromure de fer (II) en présence de triéthylamine sur le ligand fluoré **I-5a** n'a conduit à aucune réaction. L'utilisation d'une base non-complexante telle que la 2,6-lutidine ne change pas le résultat de la réaction. En revanche, si on utilise un sel de fer (III) telle que FeBr₃, en présence de 2,6-lutidine dans un mélange chloroforme/méthanol 3/1, la solution devient bleu-vert et le complexe formé est alors purifiable sur colonne d'alumine.



I. 2. 2. Synthèse des ligands de type N₄

Nous avons également voulu étudier d'autres modes de coordination des complexes de manganèse et de fer. Les porphyrines et les corroles complexent les métaux avec quatre atomes d'azote. La synthèse de dérivés N₄ est donc entreprise. Ceux-ci pourront être obtenus par la synthèse du 2-(2-nitrophényl)-NH-pyrrole **I-13** qui sera condensé avec un aldéhyde aromatique pour donner les composés **I-14** et **I-15**. La réduction des groupements nitro conduira à la formation des ligands N₄ **I-16** et **I-17**. Les composés anilines pourront également être acétylés de manière à se rapprocher des ligands de type TAML développés par T. J. Collins.^{114,115} pour l'oxydation de liaison C-H (Figure I-7).

I-14 : Ar = Ph R = NO₂

I-15 : Ar = C₆F₅ R = NO₂

I-16 : Ar = Ph R = NH₂

I-17 : Ar = C₆F₅ R = NH₂

I-18 : Ar = Ph R = NHAc

I-19 : Ar = C₆F₅ R = NHAc

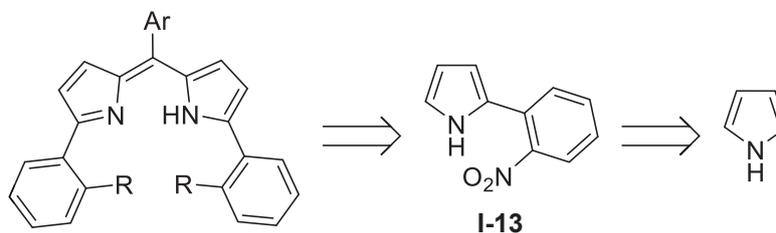


Schéma I-33 : Stratégie de synthèse des ligands de type N₄.

¹¹⁴ Collins, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 279–285.

¹¹⁵ Collins, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 782–790.

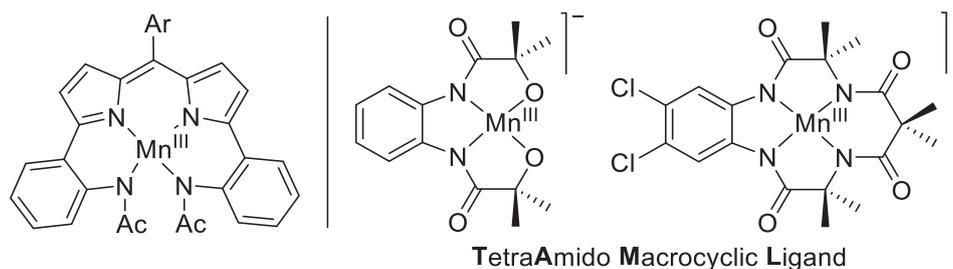
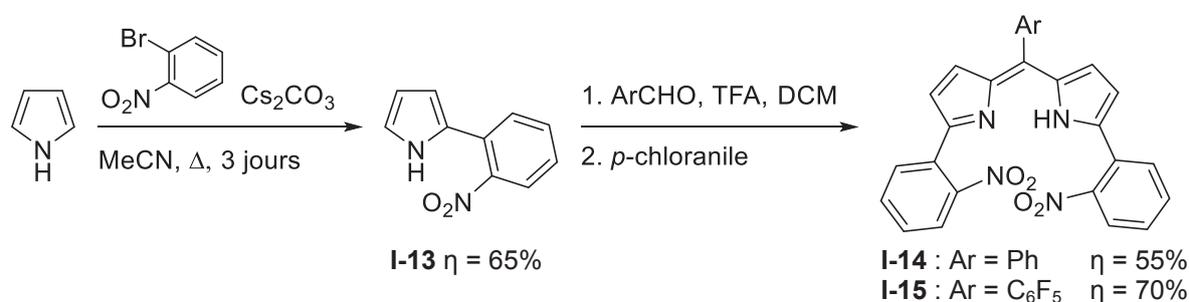


Figure I-7 : Structure générale des ligands de type TAML.

Cette famille de ligand constituera ce qu'on pourra appeler les ligands de type N_4 . On s'attache alors à la synthèse du 2-(2-nitrophényl)-*NH*-pyrrole **I-13**, à partir du 1-bromo-2-nitrobenzène. La méthodologie développée par J. P. Sadighi *et coll.*¹⁰⁵ pour la synthèse du dérivé **I-1a** n'a pas permis d'isoler le produit voulu. L'augmentation de la température à 100°C, l'utilisation d'un tube scellé comme pour **I-1b** et l'utilisation de 5% molaire de catalyseur n'améliora pas la réaction. Le pyrrolate de zinc ne semble pas réagir sur l'espèce palladiée issue de l'addition oxydante. A la place, seul du nitrobenzène et des polymères de pyrrole sont obtenus. Une réaction de substitution nucléophile aromatique est alors considérée. H. Yuefei *et coll.*¹¹⁶ ont breveté en 2010 une méthode de substitution nucléophile aromatique permettant un accès facile au composé 2-(2-nitrophényl)-*NH*-pyrrole **I-13** en vue de la synthèse de composés bioactifs. Le composé 1-bromo-2-nitrobenzène est ainsi mis à réagir avec quatre équivalents de pyrrole et deux équivalents de carbonate de césium dans l'acétonitrile sec, pendant trois jours à reflux. Le produit voulu est alors obtenu avec 66% de rendement après une ou plusieurs séparations sur gel de silice (Schéma I-34). En effet, le temps et la température de réaction entraînent malheureusement la formation d'oligopyrroles portant un ou plusieurs aromatiques nitrés ou non. La purification nécessite donc plusieurs colonnes pour obtenir un produit sans oligomères.

Schéma I-34 : Synthèse et condensation du 2-(2-nitrophényl)-*NH*-pyrrole.

¹¹⁶ Yuefei, H.; Changwei, S.; Xinyan, W.; Jimin, X.; Rui, Z. Method for preparing 2-(2-nitrophenyl) pyrrole and 2,5-bis(2-nitrophenyl) pyrrole compounds. CN Patent 101,817,774, 2010.

Le dérivé **I-13** est ensuite mis à réagir dans les conditions de condensation classique, utilisant un demi-équivalent d'aldéhyde et 10% de TFA. Contrairement aux dérivés portant des groupements méthoxy (**I-1a** et **I-1b**), la condensation est plus lente avec ces produits électrodéficients et la réaction est effectuée toute la nuit (contre 1h pour **I-2a** et 4h pour **I-3a**). L'oxydation par le *p*-chloranile procède sans problème et les rendements sur ces deux étapes restent corrects avec une meilleure valeur pour le dérivé portant le pentafluorophényle (70%). De manière à obtenir la nouvelle série de ligands N₄, une étape de réduction est nécessaire et des conditions ont été mises au point de manière à ne réduire que les groupements nitro. En effet, la réduction des tétra(2-nitrophényl)porphyrine en tétra(2-aminophényl)porphyrine s'effectue classiquement avec du chlorure d'étain (II) et de l'acide chlorhydrique. Cependant, ces conditions doivent être contrôlées avec précision car même le noyau aromatique de la porphyrine est sensible à la réduction.¹¹⁷ Des conditions similaires, utilisées par B. Andrioletti *et coll.*,¹¹⁸ mettant en jeu une réaction de transfert d'hydrogène au palladium ont été choisies pour cette réaction. La réaction nécessite 6 équivalents d'hydrate d'hydrazine et deux jours à reflux dans l'éthanol pour arriver à terme. Dans ces conditions, **I-14** réagit efficacement sans que le dipyrrométhène ne soit réduit (Schéma I-35, conditions A).

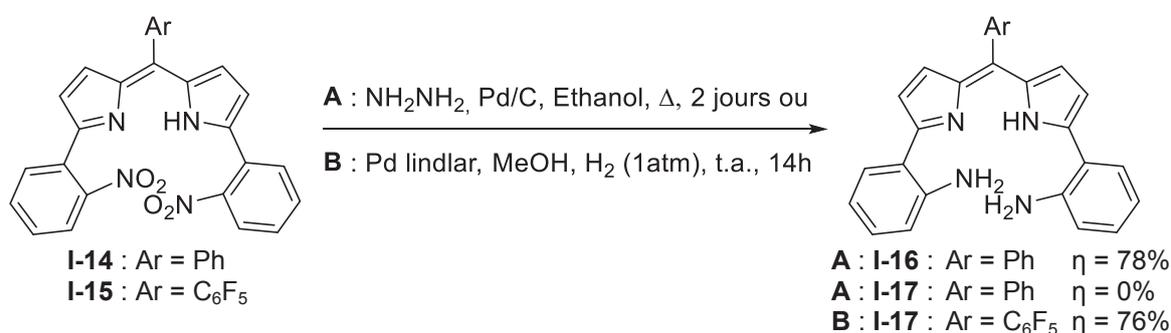


Schéma I-35 : Synthèse des ligands de type N₄ par réduction des groupements nitro.

En revanche, sur le composé **I-15**, des réactions de substitution nucléophile (attaque de l'hydrazine sur le noyau fluoré) sont certainement une nouvelle fois à l'origine de la dégradation du produit. On observe alors un mélange complexe composé de produits où une ou plusieurs liaisons carbone-fluor ont été réduites et de produits de réduction partielle des groupements nitro. Le composé **I-15** est alors réengagé dans des réactions de réduction plus douces. Pour cela, une méthode, en principe moins agressive que le transfert d'hydrogène à

¹¹⁷ Gunter, M. J.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4792–4795.

¹¹⁸ Bernátková, M.; Andrioletti, B.; Král, V.; Rose, E.; Vaissermann, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8140–8143.

l'hydrazine, utilisant du formate d'ammonium à température ambiante, a été utilisé.¹¹⁹ Le remplacement de l'hydrazine par le sel d'ammonium, moins nucléophile, devrait permettre d'éviter les réactions de substitutions nucléophiles et les réductions des liaisons carbone-fluor. Malheureusement le dipyrrométhène **I-15** ne résiste pas à ces conditions. L'hydrogène moléculaire est finalement utilisé. La pression du gaz dans le milieu réactionnel et le choix du catalyseur permettront ainsi de contrôler la réaction. Ainsi, une atmosphère d'hydrogène (un ballon de baudruche au-dessus de la réaction) et l'utilisation de palladium désactivé, tel que le palladium de Lindlar, ont permis d'obtenir le produit **I-17** avec 76% de rendement (Schéma I-35, conditions **B**). L'utilisation de palladium non-désactivé amène la formation d'un mélange complexe de **I-17** et de produits sur-réduits. Avec 3 bars d'H₂ et du palladium sur charbon, les protons aromatiques ne sont même plus visibles sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

Afin d'éviter la réduction en dernière étape de synthèse et de trouver un accès aux composés portant des amides, le produit **I-13** a donc été facilement réduit pour former le produit 2-(2-aminophényl)-*NH*-pyrrole **I-20** avec 90% de rendement.

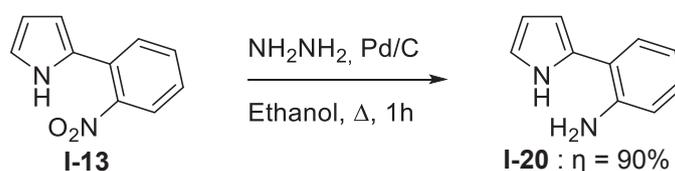


Schéma I-36 : Synthèse du 2-(2-aminophényl)-*NH*-pyrrole par réduction de groupement nitro.

Contrairement aux réactions précédentes, celle-ci ne nécessite qu'une heure pour se terminer. Le produit est alors engagé dans des réactions de condensation. Malheureusement, même si la condensation du dérivé 2-*o*-anilino-*NH*-pyrrole avec du pentafluorobenzaldéhyde et une quantité catalytique de TFA dans le dichlorométhane conduit bien à la formation du produit voulu, il n'a pas été possible de le purifier par chromatographie sur gel de silice ou même par CCM préparative. Plusieurs régio-isomères ainsi que des composés de types imines sont certainement formés pendant la réaction. L'utilisation de BF₃.Et₂O à la place du TFA ne changea pas l'issue de la réaction. L'addition d'un équivalent d'acide *para*-toluènesulfonique pour protoner l'amine, ou l'utilisation de chlorure de zinc, de manière à préorganiser la

¹¹⁹ Byun, E.; Hong, B.; De Castro, K. A.; Lim, M.; Rhee, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9815–9817.

condensation (Schéma I-37) n'apportèrent rien de plus à la réaction et n'ont pas permis d'isoler le composé voulu.

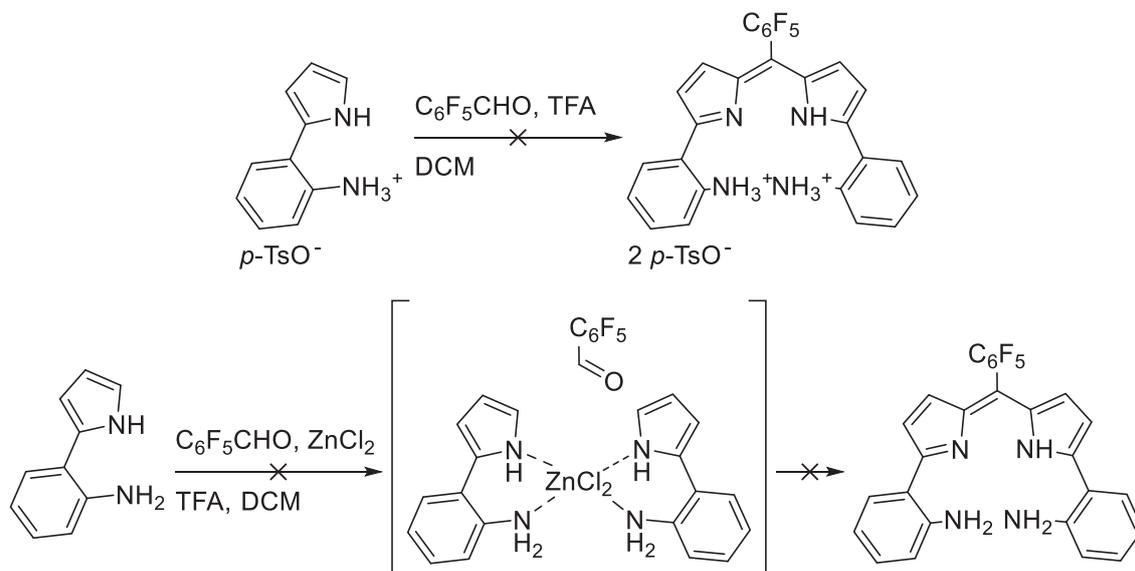


Schéma I-37 : Tentatives de synthèse de dipyrrométhène alternatives.

Le composé **I-20** est alors acétylé et la condensation a permis la formation de deux nouveaux dipyrrométhènes **I-18** et **I-19**. Celle-ci s'effectue de manière analogue aux composés nitrés **I-14** et **I-15** et les produits **I-18** et **I-19** sont obtenus avec 45% et 50% de rendement en utilisant soit du TFA, soit du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ respectivement.

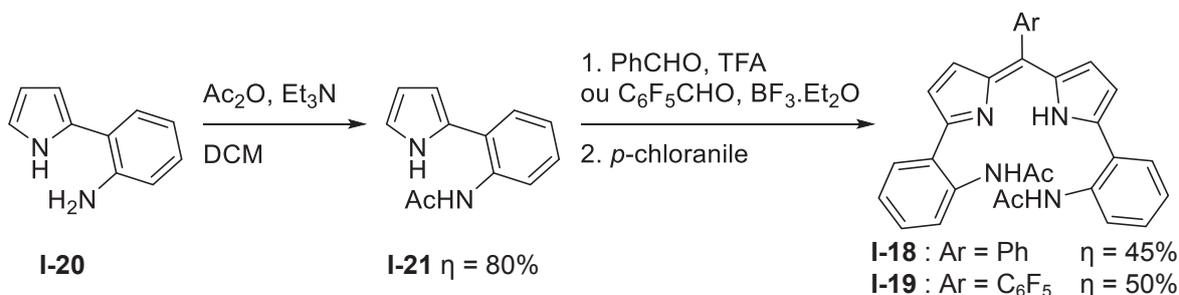
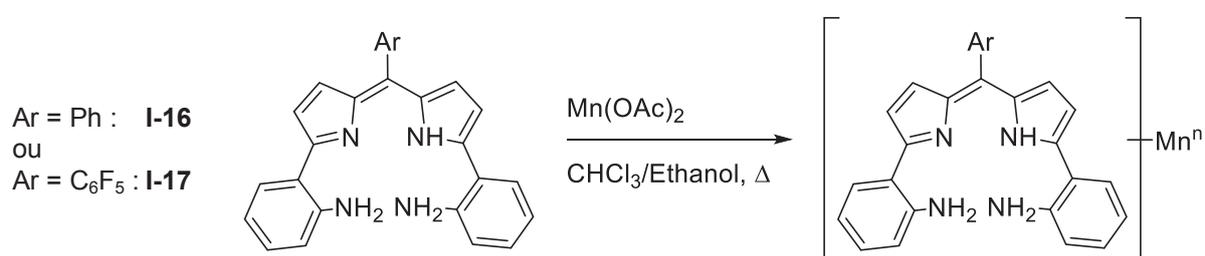


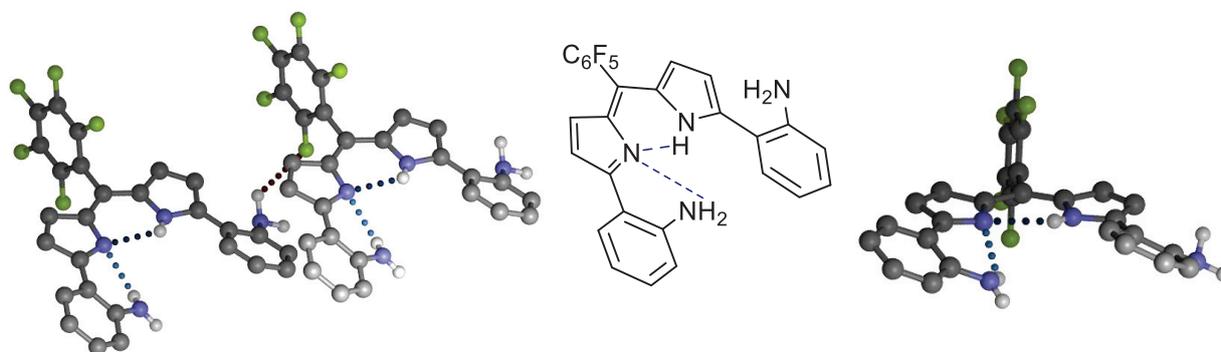
Schéma I-38 : Synthèse des dipyrrométhènes de type N_4 à partir du 2-(2-acétamidophényl)-NH-pyrrole.

Les dérivés N_4 ont été beaucoup plus difficiles à complexer que les analogues N_2O_2 . Les méthodes décrites pour ces derniers n'ont pas permis d'isoler un complexe. Ainsi, l'utilisation d'une base faible non-complexante, telle la 2,6-lutidine, et de l'acétate de manganèse (II) dans le mélange chloroforme/méthanol 3/1 n'a pas abouti.

Il est connu que les fonctions anilines peuvent se comporter soit comme ligand L, soit comme ligand X si déprotonées.¹²⁰ Leurs pKa, compris entre 18 et 28, dépendent de leurs substitutions. Une base forte, telle que l'hydrure de sodium (3 équivalents dans le THF) est donc utilisée. On ajoute alors progressivement une solution de chlorure de manganèse (II) ou de chlorure de fer (III) sur le ligand déprotoné (**I-16** et **I-17**) mais sans succès. Finalement, l'ajout à chaud d'une solution d'acétate de manganèse (II) dans l'éthanol sur une solution du ligand dans le chloroforme amena des changements dans le spectre UV-visible (Schéma I-39) et la formation de complexes. Le mélange est donc évaporé puis dissous dans le dichlorométhane et filtré sur Célite® de manière à séparer les sels de manganèse restant non-complexés.



A ce stade, les degrés d'oxydation des complexes formés ne sont pas réellement connus et l'ajout d'oxydant (H₂O₂), pour former un complexe de manganèse (III) bien défini, s'accompagne de la décoloration du milieu. Cette fois-ci, les complexes sont certainement obtenus sous forme ionique et ne sont donc pas isolables par chromatographie. Les tentatives de recristallisation et d'obtention de monocristaux ont également échoué. En revanche, une structure X du composé **I-17** a été obtenue (Figure I-8).



¹²⁰ Gakias, S.; Rix, C.; Fowless, A.; Hobday, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 2291–2295.

A l'état solide, le ligand se trouve dans une conformation où une aniline pointe vers l'extérieur et l'autre pointe vers l'intérieur du ligand. Comme dans le cas du complexe de manganèse obtenu précédemment (Figure I-6), l'aniline pointant vers l'intérieur n'est pas complètement co-planaire au plan du dipyrrométhène mais présente une légère déviation de $21,7^\circ$ (contre $18,8^\circ$ dans le cas **I-11c**). Le groupement pentafluorophényle est cette fois quasiment perpendiculaire ($85,1^\circ$) au plan du dipyrrométhène. Au niveau de la maille cristalline, aucune interaction fluor-fluor n'est observée mais les groupements anilines extérieurs forment des liaisons hydrogènes avec le fluor en *ortho* d'une deuxième molécule de ligand. Cette série de molécules existe donc sous la forme de deux conformères que l'on appellera « in-in » et « in-out » selon la direction vers laquelle pointent les groupements anilines.

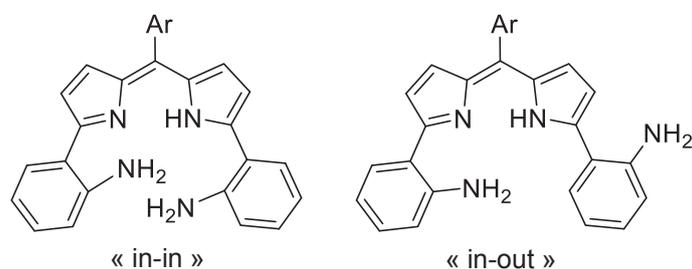


Figure I-9 : Conformation « in-in » et « in-out » des ligands de type N_4 .

La synthèse de complexes de manganèse (III) de dérivés salens portant des anilines à la place des phénols a été décrite par le groupe de C. Rix *et coll.*¹²⁰ (Schéma I-40). Ces complexes ont été synthétisés en deux étapes par préparation *in situ* du ligand suivi de l'ajout du sel d'acétate de manganèse. Le complexe de manganèse (III) résultant a été cristallisé mais s'est révélé relativement instable au contact de l'oxygène.¹²⁰ Dans le cas de complexe de cobalt, un mélange de plusieurs complexes difficiles à purifier a déjà été obtenu.^{121,122}

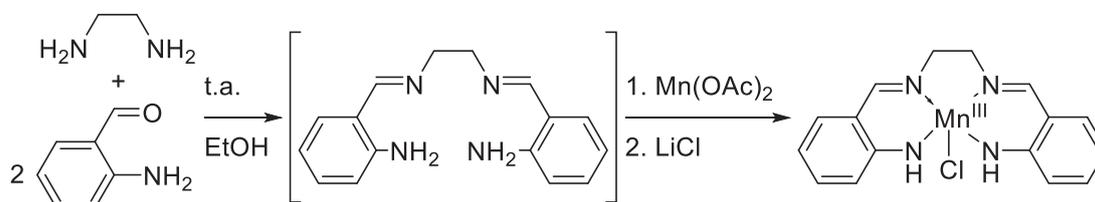


Schéma I-40 : Synthèse de dérivés de salens de type N_4 et complexation par du manganèse.

¹²¹ Green, M.; Tasker, P. A. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 3105–3108.

¹²² Green, M.; Tasker, P. A. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2531–2539.

Dans notre cas, lors de la métallation des composés **I-16** et **I-17**, la spectrométrie de masse ainsi que le spectre UV semble indiquer la formation d'un mélange de complexes (Schéma I-41). On peut alors imaginer trois complexes de manganèse (III) différents en fonction de la déprotonation ou non du ligand. De plus, en prenant en compte la conformation « in-out » observée avec le produit **I-17**, on peut également supposer la présence de polymères de coordination dans le mélange (Schéma I-41). Toute tentative de recristallisation de ces complexes se solda par un échec.

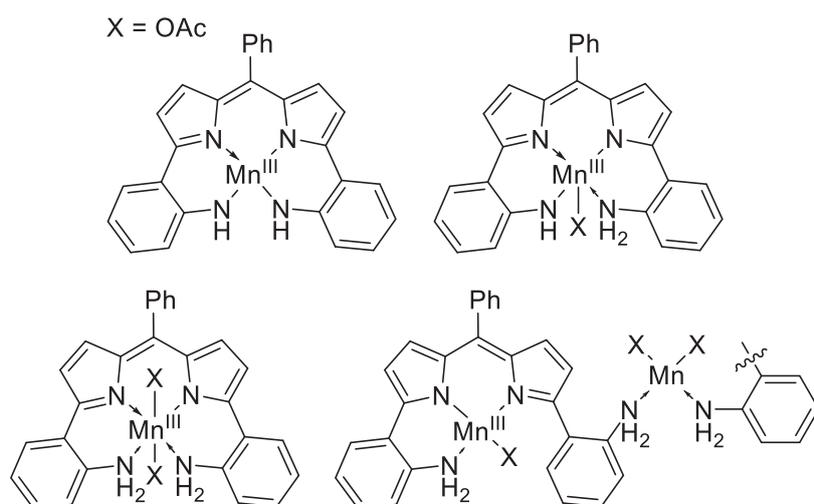


Schéma I-41 : Structures possibles des complexes de manganèse (III) dérivés des ligands de type N_4 .

Les dérivés **I-18** et **I-19** portant les groupements acétamido ont à leur tour été soumis à des conditions de complexation. Ces derniers étant de meilleurs ligands que les anilines, moins basiques que les amidures, on espère obtenir de meilleures propriétés de complexation avec cette nouvelle famille. Tout d'abord, la métallation de ces ligands a été effectuée avec la procédure habituelle utilisant de l'acétate de manganèse (II) et la 2,6-lutidine dans le mélange chloroforme/méthanol précédent. Comme attendu, aucun complexe n'est observé. L'utilisation d'hydrure de sodium, suivi de l'ajout de chlorure de manganèse, a permis en revanche d'observer un faible signal par spectrométrie de masse correspondant certainement au complexe de manganèse (III) analogue à **I-11c**. Malheureusement celui-ci semble instable et se décompose au contact de l'air et de l'eau pour redonner le ligand initial. En revanche, le changement du sel métallique de manganèse par un sel de nitrate de nickel ou de cuivre conduit à la formation quasi-immédiate du complexe correspondant sans utilisation de base. Le nickel et le cuivre possèdent un rayon ionique à peine plus grand que le manganèse (66 pm, 69 pm et 73 pm pour Mn^{3+} , Ni^{2+} et Cu^{2+} , respectivement), mais sont capables

d'accommoder des géométries plus flexibles que le manganèse. Ainsi l'instabilité de ce complexe vis-à-vis de l'eau s'explique certainement par l'encombrement induit par les groupements méthyles des acétamides. Ceux-ci donnent une forme tétraédrique à la cavité du ligand plutôt que carré plan.

I. 2. 3. Conclusion

Ainsi, deux familles de ligands ont été obtenues. D'un côté, les ligands N_2O_2 portant des groupements phénols sur la partie inférieure et d'un autre côté, les ligands N_4 portant soit des anilines ou des phénylacétamides ont été synthétisés. Les molécules **I-16** et **I-17** se sont révélées être relativement instables et ne se conservent pas plus de quelques semaines au réfrigérateur. Leurs complexes de manganèse ont été obtenus sous la forme de mélanges qui n'ont pas pu être purifiés et seront donc utilisés ainsi dans la suite de l'étude. Le complexe bis(acétamido) obtenu ne sera pas testé dû à son manque de stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse. Finalement, les seuls complexes synthétisés clairement définis sont les complexes dérivés des ligands N_2O_2 : **I-11a**, **I-11b** et **I-11c**.

I. 3. Catalyse d'oxydation

Pour établir les conditions de catalyse, on choisira un alcène simple possédant une bonne réactivité tel que le *cis*-cyclooctène. Dans le cas des porphyrines comme dans le cas des salens, la stéréochimie (*Z*) de l'alcène assure de bons rendements. Le fait que l'alcène soit cyclique permet d'éviter des réactions supplémentaires d'isomérisation. On effectuera la catalyse dans l'acétonitrile. Les oxydants les plus « verts », mais également parmi les plus difficiles à utiliser en catalyse, ont été tout d'abord testés : H_2O_2 et TBHP. Les blancs expérimentaux sont tout d'abord effectués et aucune époxydation n'est observée avec H_2O_2 ou TBHP seul. De plus, l'acétate de manganèse, mis en réaction avec H_2O_2 ou TBHP ne catalyse pas la réaction d'époxydation. Les réactions sont effectuées dans l'acétonitrile avec 1% molaire de catalyseur, sans additif et avec un équivalent d'oxydant. Elles sont suivies par chromatographie en phase gazeuse et les rendements sont quantifiés à l'aide d'un étalon interne, inerte aux conditions de catalyse : le diphényléther.

I. 3. 1. Epoxydation du cyclooctène par les complexes dérivés des ligands de type N_4 .

Bien que les structures des complexes obtenus dans le cas des composés N_4 (**I-16** et **I-17**) n'aient pas pu être déterminées, leurs activités ont été évaluées (Schéma I-42). L'utilisation

d'H₂O₂ ou TBHP conduit immédiatement à la décoloration du milieu et donc le « bleaching » du catalyseur sans que de l'époxyde ne soit formé.

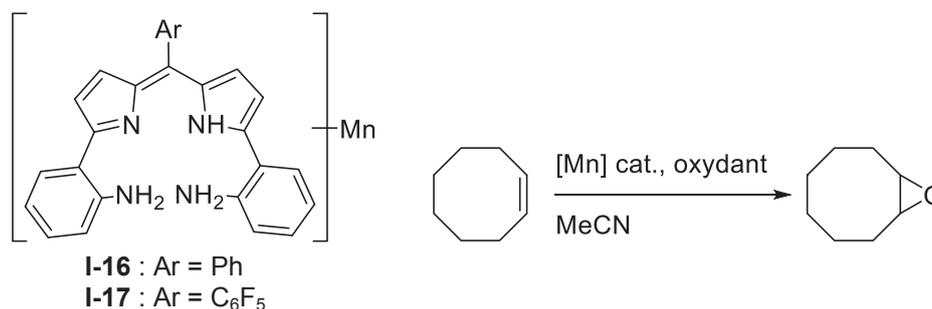


Schéma I-42 : Epoxydation du cyclooctène par les complexes dérivés des ligands N₄.

L'iodosylbenzène est alors testé mais ces complexes restent instables. En effet, avec 1% molaire de complexe par rapport à l'oxydant, l'oxyde de cyclooctène n'est pas détecté en chromatographie gazeuse et la réaction s'accompagne de la décoloration immédiate du milieu (Tableau I-4, entrées 1 et 2). L'augmentation de la charge catalytique dans le milieu à 10% molaire par rapport à PhIO a permis d'obtenir un rendement faible en époxyde de 60% pour les complexes fluorés et 53% pour les complexes non-fluorés (Tableau I-4, entrées 3 et 4).

Entrée	[Mn]	PhIO ^a	Cyclooctène ^a	Epoxyde ^b
1	I-16	100	1000	/
2	I-17	100	1000	/
3	I-16	10	1000	53
4	I-17	10	1000	60

^a : nombre d'équivalent par rapport aux complexes

^b : rendement rapporté à la quantité de PhIO introduit

Tableau I-4 : Catalyse utilisant le mélange de complexe N₄ et l'iodosylbenzène.

La réaction est relativement rapide et aucune évolution dans le rendement n'est observée après 2h de réaction. Après ce temps, le catalyseur est complètement dégradé et l'ajout d'oxydant supplémentaire ne permet pas d'améliorer le rendement.

I. 3. 2. Epoxydation d'alcènes non-fonctionnalisés par des complexes dérivés des ligands de type N₂O₂.

Les complexes issus des ligands de type N₂O₂ sont alors testés. Tout d'abord, le complexe de fer **I-12** a été mis en réaction avec H₂O₂ (35% en solution dans l'eau) avec et sans ajout d'imidazole (10 équivalents par rapport au catalyseur). Malheureusement, dans les deux cas,

le « bleaching » du complexe est observé dans les premières minutes et aucune trace d'époxyde n'est détectée en chromatographie gazeuse.

De même, l'activité du complexe de manganèse le plus prometteur **I-11c** a été étudiée avec H_2O_2 . Celui-ci semble stable et la couleur verte du complexe de manganèse persiste pendant les quatre premières heures de réaction. En revanche, aucune trace d'époxyde n'est observée. La réaction est alors prolongée sur la nuit mais la couleur du complexe disparaît complètement sans que l'époxyde ne soit observé. En présence d'imidazole, lors de l'addition d' H_2O_2 sur le complexe, un faible dégagement gazeux est même observé. Ce complexe possède alors certainement une activité catalase. En utilisant TBHP (70% en solution dans l'eau), le complexe est « bleaché » en deux heures à température ambiante avec ou sans imidazole, mais aucun époxyde n'est observé (Schéma I-43).

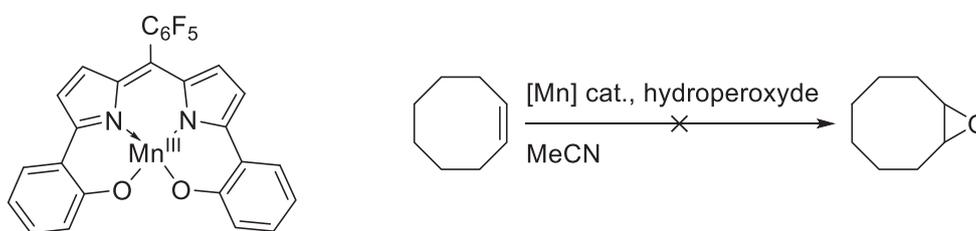


Schéma I-43 : Epoxydation du cyclooctène par le complexe de manganèse **I-11c**.

Devant le peu d'activité observée avec ces deux oxydants, l'iodosylbenzène a ensuite été testé. Celui-ci donne généralement de meilleurs rendements avec les porphyrines et est couramment utilisé avec les corroles. Il présente l'avantage d'être moins agressif envers les ligands et d'entraîner moins de « bleaching ». De plus, il est stable à l'air et possède une bonne réactivité pour la formation des espèces catalytiques de haute valence manganèse ou fer oxo, sans la nécessité d'utiliser des additifs. De plus, les réactions faisant intervenir PhIO conduisent à la formation de PhI, facilement détectable en GC, ce qui permet ainsi de suivre leur avancement. L'iodosylbenzène peut être facilement préparé à partir du (diacétoxyiodo)benzène :¹²³

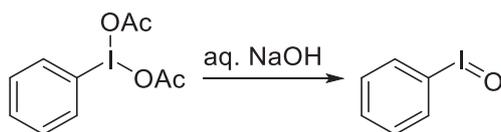
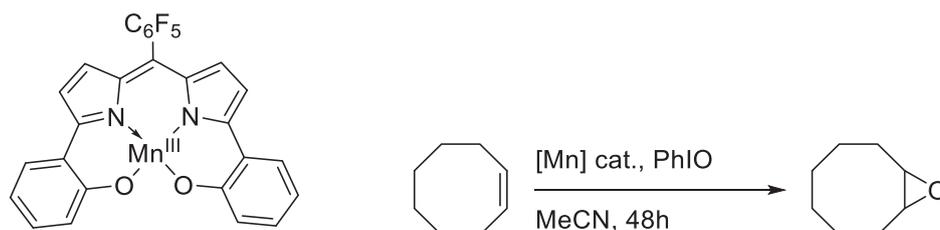


Schéma I-44 : Synthèse de l'iodosylbenzène à partir du (diacétoxyiodo)benzène.

¹²³ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, 43, 60–61.

Par ajout de la soude sur le (diacétoxyido)benzène, l'iodosylbenzène commence à précipiter. Le solide est récupéré par filtration et un grand soin a été pris pour laver le solide, tout d'abord à l'eau, puis au chloroforme. Un blanc expérimental a été effectué à chaque batch de synthèse de PhIO de manière à vérifier le caractère inerte de celui-ci par rapport à un alcène sans catalyseur. De même, il a été vérifié que le sel d'acétate de manganèse (II) ne catalyse pas la réaction d'époxydation avec l'iodosylbenzène. On se place finalement dans des conditions de catalyse classiquement utilisées avec les porphyrines. 1% molaire de catalyseur par rapport à l'oxydant est alors utilisé. Et comme le complexe **I-11c** semble relativement instable dans les conditions oxydantes, on forcera la réaction en utilisant un excès d'alcène par rapport à l'oxydant (10 équivalents par rapport à l'oxydant). Le rapport des espèces en solution est donc : Complexe/Oxydant/Alcène 1/100/1000, conditions classiquement utilisées avec les porphyrines. Les résultats de catalyse avec le complexe de manganèse **I-11c** sont présentés dans le Tableau I-5.



Entrée	PhIO ^d	Imidazole ^e	Epoxyde	PhI
1 ^a	100	0	<1	<1
2 ^b	100	1	37	96
3	100	>10	<1	95
4 ^c	100	0	38	48
5	10	0	96	100
6	10	10	54	100
7 ^d	10	0	78	100

^a : Réaction sans catalyseur

^b : Réaction effectuée sous air et sous atmosphère inerte

^c : Réaction arrêtée après 48h

^d : Réaction effectuée à 60°C

^e : Nombre d'équivalent par rapport au complexe, les proportions d'alcène et de complexe restant inchangées avec le rapport 1000/1 respectivement

Tableau I-5 : Epoxydation du *cis*-cyclooctène par le complexe **I-11c** et l'iodosylbenzène.

Le Tableau I-5 exprime les rendements en époxyde par rapport à la quantité d'oxydant introduit dans le milieu. Les quantités de PhI sont calculées en pourcentage par rapport à la quantité initiale de PhIO. Les ligands axiaux sont beaucoup utilisés que ce soit dans la chimie des porphyrines ou des salens car ils permettent une meilleure réactivité des manganèses-oxo.^{53,66} On effectue alors les réactions avec un équivalent d'imidazole par rapport au complexe. L'entrée 2 a été répétée sous air et sous argon et un rendement similaire de 37% a été obtenu dans les deux cas. Le complexe **I-11c** est alors capable de catalyser la réaction d'époxydation du *cis*-cyclooctène avec l'iodosylbenzène.

L'ajout d'un large excès d'imidazole n'améliore pas la catalyse bien au contraire. L'époxyde n'est quasiment pas détectable dans ces conditions (Tableau I-5, entrée 3). Finalement, avec le rapport 1/100/1000 (**I-11c** /PhIO/Cyclooctène), la réaction donne le même rendement en époxyde avec ou sans imidazole (Tableau I-5, entrées 2 et 4), la différence étant dans la quantité de PhI générée pendant la réaction. L'ajout d'imidazole favorise donc la dégradation de l'oxydant sans augmenter la réactivité de l'espèce active envers l'alcène. Contrairement aux salens et aux porphyrines, les ligands N₂O₂ forment des complexes oxo non chargés. Ils sont donc certainement moins susceptibles d'interagir avec des bases azotées.

Le complexe semble être instable même en utilisant un excès d'alcène. De manière à augmenter la sélectivité du transfert d'oxygène et être sûr que chaque espèce métal-oxo générée réagisse, on augmente en parallèle la quantité d'alcène. Cent équivalents d'alcènes par rapport à la quantité d'oxydant sont alors utilisés. Le ratio des espèces mis en réaction est alors 1/10/1000 (**I-11c**/PhIO/Cyclooctène). Ces nouvelles conditions permettent d'améliorer le transfert d'oxygène de l'iodosylbenzène sur l'alcène (Tableau I-5, entrée 5). Encore une fois, l'ajout d'imidazole dans la catalyse se fait au détriment du rendement (Tableau I-5, entrée 6).

La cinétique des réactions présentées Tableau I-5 est suivie par chromatographie gazeuse (Figure I-10). Contrairement aux mélanges de complexes dérivés des ligands N₄, la réaction nécessite deux jours pour se terminer. La réaction est relativement rapide dans les premières heures de catalyse mais ralentit fortement après. Par exemple, dans les conditions de l'entrée 6 (Tableau I-5), il suffit d'une heure pour atteindre 37% de rendement en époxyde mais seulement 7% sont gagnés pendant les 2 heures qui suivent et il faut attendre encore 2 jours pour atteindre 96% de rendement. L'augmentation de la température n'a pas permis d'améliorer la cinétique de réaction. Dans les conditions de l'entrée 7 (Tableau I-5), 28% de rendement est obtenu pendant la première heure de réaction, mais 2 heures supplémentaires

sont nécessaires pour obtenir 4% d'époxyde de plus. De même, il faut attendre 2 jours de réaction pour que l'iodosylbenzène soit complètement consommé et atteindre 78% de rendement. Le complexe perd donc une grande partie de sa réactivité après quelques heures de réactions, mais l'époxydation continue.

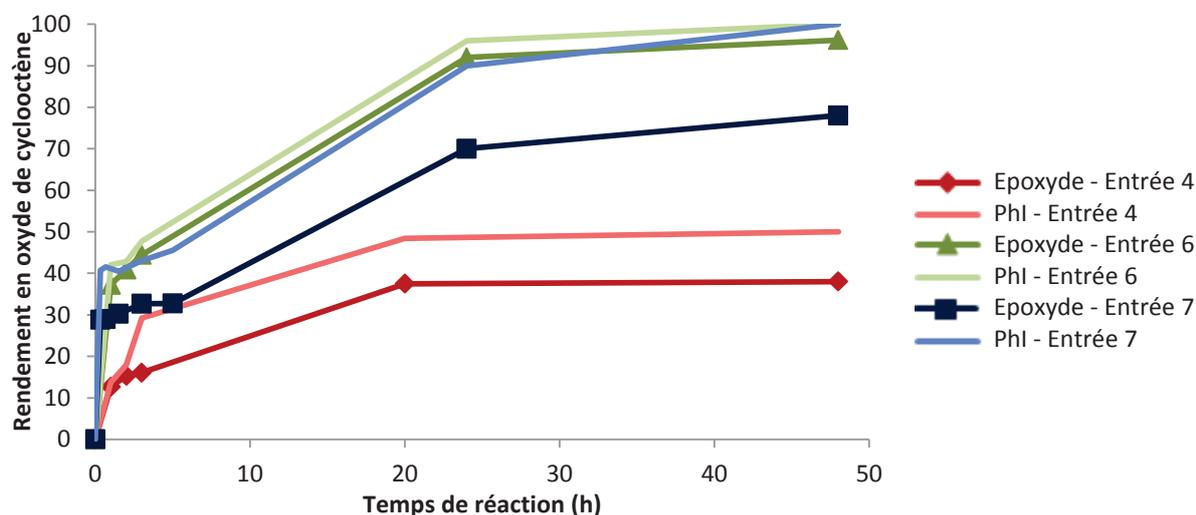


Figure I-10 : Suivi de l'époxydation du cyclooctène par **I-11c** et l'iodosylbenzène en fonction du temps.

La réaction s'effectue visuellement d'une manière étonnamment similaire à la catalyse décrite avec les corroles. La solution initialement verte du complexe de manganèse devient progressivement rouge/marron après ajout de l'oxydant jusqu'à disparition de la couleur à la fin de la réaction.⁷⁷ L'addition d'oxydant après catalyse n'a pas permis d'augmenter les rendements en époxyde. Les spectres UV-visibles obtenus pendant et après réaction montrent effectivement que le complexe initial est complètement « bleaché » après réaction.

L'entrée 6 (Tableau I-5) ne permet pas l'utilisation de cette réaction pour la préparation stœchiométrique d'époxydes mais présente néanmoins le meilleur rendement concernant le transfert d'oxygène. Ces conditions seront donc utilisées pour tester l'activité des autres complexes synthétisés (le Tableau I-6).

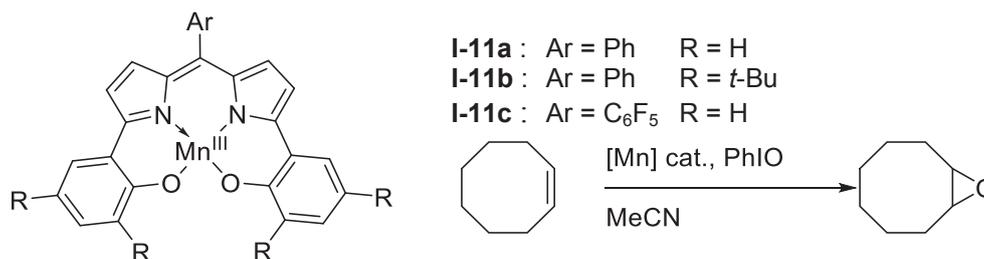


Schéma I-45 : Epoxydation du cyclooctène par les complexes de manganèse dérivés des ligands de type N₂O₂ et l'iodosylbenzène.

Entrée	I-11[Mn]	PhIO ^a	Epoxyde ^b
1	I-11a	100	66
2	I-11a	10	38
3	I-11b	100	70
4	I-11c	10	37
5	I-11c	100	96

^a : Nombre d'équivalent par rapport au complexe, les proportions d'alcène et de complexe restant inchangées avec le rapport 1000/1, respectivement

^b : Rendement rapporté à la quantité de PhIO introduit

Tableau I-6 : Epoxydation du cyclooctène par les complexes de manganèse dérivés des ligands de type N_2O_2 et l'iodosylbenzène.

Dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment, le complexe non-fluoré présente une activité légèrement inférieure par rapport au complexe fluoré avec un rendement de 66% seulement (Tableau I-6, entrée 1). De même, l'analogue *tert*-butylé **I-11b** ne permet pas d'améliorer l'activité de ce complexe et le rendement n'est que de 70% (Tableau I-6, entrée 3). Le groupement fluoré n'améliore pas la stabilité des complexes de manière significative. En effet, en utilisant 1mol% de catalyseur (**I-11a** ou **I-11c**), le même rendement est obtenu (Tableau I-6, entrées 2 et 4). Ces complexes ont également été testés dans ces conditions sur d'autres alcènes, tels que le styrène, les *cis*- et *trans*-stilbènes.

Entrée	[Mn]	Alcène	Epoxyde ^a
1	I-11c	Styrène	73
2	I-11c	Z-stilbène	<1
3	I-11c	E-stilbène	41
4	I-11b	Styrène	34
5	I-11b	Z-stilbène	20
6	I-11b	E-stilbène	17
7	I-11a	Styrène	34
8	I-11a	Z-stilbène	20
9	I-11a	E-stilbène	20

^a : Rendement rapporté à la quantité de PhIO

Figure I-11 : Epoxydation d'alcènes par les complexes de manganèse dérivés des ligands de type N_2O_2 et l'iodosylbenzène.

L'électrochimie du complexe **I-11c** a été effectuée par S. El Ghachtouli dans le groupe dirigé par le professeur A. Aukauloo. Elle montra que le complexe de manganèse (III) obtenu pouvait subir deux vagues d'oxydations successives attribuées aux couples rédox Mn^{III}/Mn^{IV}

et $\text{Mn}^{\text{IV}}/\text{Mn}^{\text{V}}$ à 0,65V et 1,23V respectivement dans l'acétonitrile (0,1M NBu_4PF_6). Du côté des potentiels négatifs, une vague de réduction attribuée au couple rédox $\text{Mn}^{\text{II}}/\text{Mn}^{\text{III}}$ est observée à -0,56V. De plus, l'addition de 6% d'eau se traduit par la réduction du potentiel $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{IV}}$ de 60mV (0,59V contre 0,65V initialement) mais n'amène pas de changement dans le potentiel associé au couple $\text{Mn}^{\text{IV}}/\text{Mn}^{\text{V}}$ (1,19V contre 1,20V).

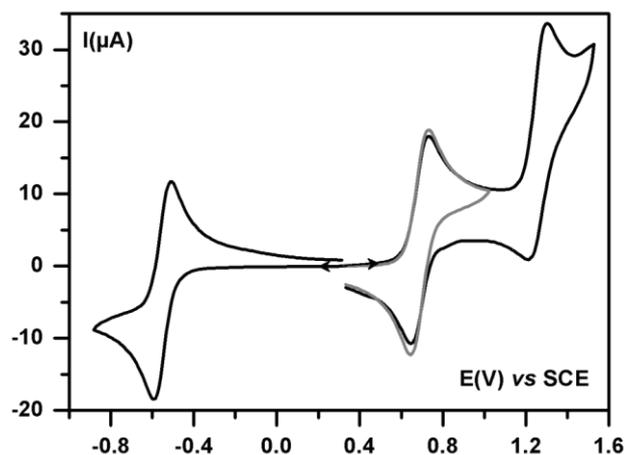


Figure I-12 : Voltammogramme cyclique du complexe **I-11c**.

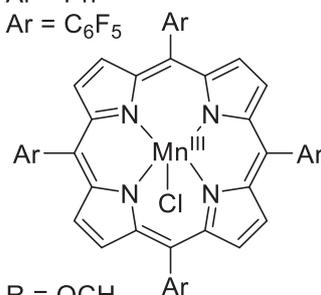
Ces processus d'oxydation sont quasi-réversibles et laissent donc à penser que le cycle catalytique d'oxydation $\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O} / \text{Mn}^{\text{III}}$ responsable de l'époxydation est possible.

Entrée	Complexe	II/III	III/IV	IV/V
1	I	-0,46V ¹²⁴		
2	II	-0,29V ¹²⁵		
3	III		0,75V ¹²⁶	
5	IV	-0,59V ¹²⁷		
4	V	-0,45V ¹²⁷		
6	VI	-0,35V ¹²⁷		
7	VII	-0,08V ¹²⁷		
8	I-11c	-0,56V	0,67V	1,23V

I: Ar = 2,6-diméthoxyphényl

II: Ar = Ph

III: Ar = C_6F_5



IV: R = OCH_3

V: R = CH_3

VI: R = Cl_2

VII: R = NO_2

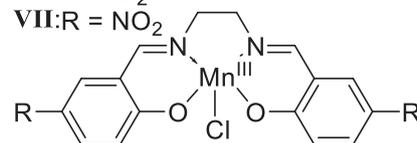


Figure I-13 : Potentiels de réduction et d'oxydation ($\text{Mn}^n/\text{Mn}^{n+1}$) de différents complexes dérivés de porphyrines, salens et N_2O_2 .

¹²⁴ Autret, M.; Ou, Z.; Antonini, A.; Boschi, T.; Tagliatesta, P.; Kadish, K. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 2793–2797.

¹²⁵ Kelly, S. L.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3631–3639.

¹²⁶ Gross, Z. *JBIC, J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 733–738.

¹²⁷ Venkataramanan, N. S.; Kuppuraj, G.; Rajagopal, S. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1249–1268.

Cependant, si l'on compare les potentiels d'oxydation aux porphyrines, corroles et salens de manganèse, on remarque que le potentiel associé au couple Mn^{II}/Mn^{III} correspond au potentiel rédox d'un salen riche en électrons (groupements méthoxy en position 5/5', Figure I-13, entrée 5) et est largement en-dessous de celui d'une tétraphénylporphyrine (Figure I-13, entrée 2). Notre ligand, malgré le groupement pentafluorophényle en position *méso*, est donc certainement plus riche en électrons qu'une porphyrine ou qu'un salen simple. Or ces deux catalyseurs sont réputés pour avoir une mauvaise stabilité en condition oxydante et donnent de faibles rendements en époxydation.

En présence d'eau, l'étude RPE du complexe de manganèse (IV) généré par électrochimie a montré qu'un mélange de deux structures était envisageable (Figure I-14). Celles-ci se différencient alors par la présence d'un ligand axial et par la structure électronique du ligand dipyrrométhène.

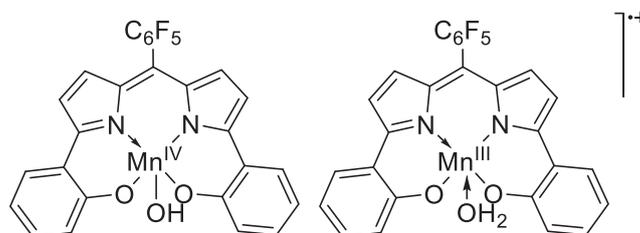


Figure I-14 : Structures possibles du complexe de manganèse-(IV)-aquo dérivés de **I-11c**.

Le ligand, en présence d'eau dans ce cas, se comporte donc comme un ligand non-innocent dans lequel la réaction d'oxydation n'est pas nécessairement centrée sur le métal mais peut avoir lieu sur le ligand même.^{128,129} Il se trouve alors sous une forme cation radical et le métal garde le degré d'oxydation précédent. Ces structures sont à mettre en rapport avec la publication récente de F. Thomas *et coll.*¹⁰³ qui ont étudié la structure électronique de ces ligands complexant du nickel ou du cobalt. En effet, ils ont montré que ce type de ligand était capable de subir une deuxième oxydation centrée sur le ligand. On peut alors se poser la question de la structure électronique de l'espèce manganèse V oxo responsable de la catalyse. Celle-ci peut alors être décrite sous plusieurs formes différentes, soit $Mn^V=O$ liaison double, soit $Mn^V\equiv O$ liaison triple. Par ailleurs, le ligand peut également redonner un ou deux électrons au centre métallique de manière à former soit un complexe de manganèse IV

¹²⁸ Luca, O. R.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1440–1459.

¹²⁹ Lyaskovskyy, V.; de Bruin, B. *ACS Catal.* **2012**, 2, 270–279.

(le ligand possédant alors un caractère radicalaire), soit former un complexe de manganèse III (le ligand se trouve alors sous une forme bis-quinone).

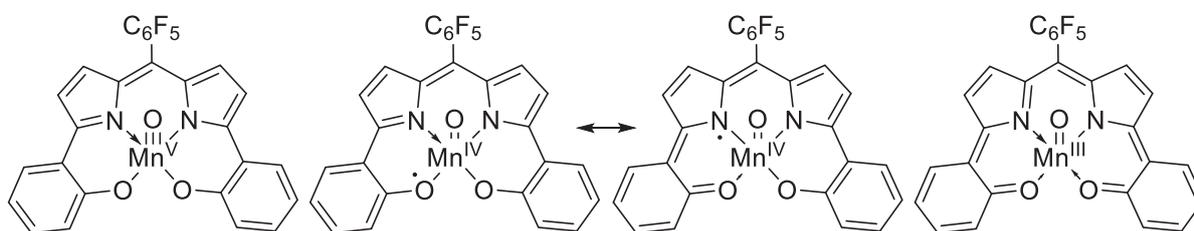


Figure I-15 : Structures électroniques possibles du complexe manganèse (V) oxo dérivé de **I-11c**.

Chacune de ces formes contribue à diminuer le degré d'oxydation du centre métallique et explique certainement la grande stabilité de l'espèce manganèse oxo (Schéma I-18, p. 29) observée par W. L. Neumann *et coll.*¹⁰², les faibles potentiels rédox (Figure I-13, p. 54) et la faible réactivité en époxydation.

Une optimisation de géométrie a été effectuée sur le complexe manganèse-oxo en utilisant la DFT. Les calculs ont été effectués avec l'aide du professeur Vincent Robert de l'université de Strasbourg en utilisant le logiciel Gaussian 09 pour l'optimisation de la géométrie. Pour cette modélisation, on se placera dans le vide et on autorisera les formes radicalaires (Figure I-16). Dans ce modèle, le métal se place au-dessus du plan du ligand (0,5 Å au-dessus du plan médian) et la liaison métal-oxo est calculée à 1,52 Å. A titre de comparaison, les structures manganèse-oxo ont été isolées sur le TAML par T. J. Collins *et coll.*¹³⁰ et le métal a été trouvé 0,62 Å au-dessus du ligand tandis que la liaison métal-oxo mesure 1,55 Å. De plus, les liaisons carbone-phénol mesurent 1,32 Å, soit 0,1 Å plus courtes que celles mesurées dans la structure de manganèse (III) correspondante.

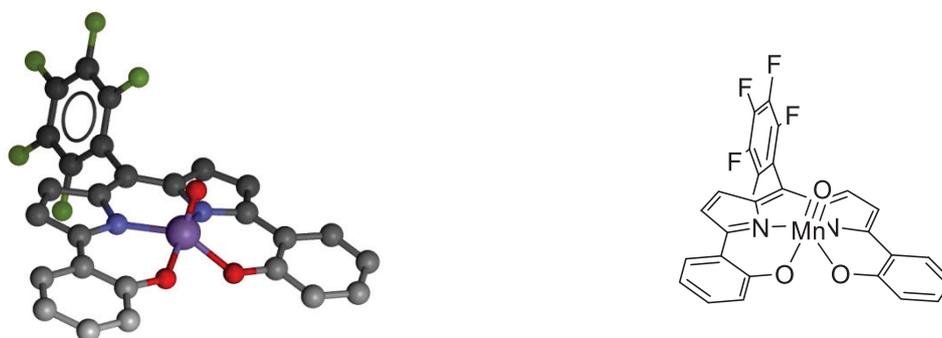


Figure I-16 : Structure issue de l'optimisation de géométrie du complexe de manganèse oxo dérivé de **I-11c** (U-DFT, B3LYP, 6-31G*).

¹³⁰ Collins, T. J.; Powell, R. D.; Slebodnick, C.; Uffelman, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 899–901.

I. 3. 3. Conclusion

Pour conclure, ces ligands ne présentent pas de bonnes activités catalytiques pour l'époxydation. Les complexes se sont révélés sensibles aux conditions oxydantes, en particulier avec H_2O_2 et TBHP. L'activité obtenue avec l'iodosylbenzène reste malgré tout très faible : le meilleur TON obtenu dans le cas du *cis*-cyclooctène est de 37 et la réaction prend plus de deux jours ! Les ligands sont instables aux conditions oxydantes malgré l'introduction de groupements électroattracteurs en position *méso* qui ne suffisent alors pas à stabiliser le ligand. La comparaison des potentiels rédox montre que ces derniers sont, d'une manière générale, beaucoup plus riches en électrons que ne le sont les porphyrines ou les salens. La formation de l'espèce manganèse oxo est très probable comme en attestent les études d'électrochimie effectuées par le groupe d'A. Aukauloo et au vu de l'activité obtenue en époxydation. En revanche, cette espèce semble très peu réactive. Ceci est certainement dû au fait que le ligand possède un mode de coordination LX_3 , similaire aux corroles, qui stabilise fortement les hauts degrés d'oxydation. Le modèle DFT est cohérent avec la formation d'une triple liaison manganèse-oxo relativement courte.

De plus, ces ligands semblent montrer une activité catalase importante observée avec H_2O_2 . Le caractère non-innocent du ligand contribue certainement dans notre cas à stabiliser l'espèce de haut degré d'oxydation, la rendant ainsi moins réactive. La baisse du degré d'oxydation peut avoir plusieurs impacts du point de vue mécanistique : un pouvoir oxydant amoindri et un métal ayant un caractère acide de Lewis plus faible. L'alcène se coordine alors moins facilement au centre métallique. De même, comme dans le cas proposé par Goldberg⁸² (Schéma I-15, p. 25), la molécule d'iodosylbenzène supplémentaire responsable de l'oxydation, doit également se complexer au centre métallique. Finalement, l'introduction d'un groupement électroattracteur en position *méso* n'apporta pas la stabilité aux conditions oxydantes attendues par analogie avec les porphyrines.

I. 4. Complexation d'anions

Au vu des faibles activités catalytiques observées, il a été décidé de valoriser ces ligands d'une autre manière. Des groupements donneurs de liaisons hydrogène de type phénols, anilines et acétamides ont été introduits sur des ligands de type dipyrrométhènes. En effet, un réseau complexe de liaisons intramoléculaires et intermoléculaires a été observé (Figure I-8, p. 44). Différents mono-cristaux supplémentaires ont été obtenus et caractérisés par

Guillaume Pilet du Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces (LMI) de l'université de Lyon. Le cas des acétamides est particulièrement éloquent. Encore une fois, les deux conformations « in-in » et « in-out » (Figure I-17 et Figure I-18) sont observées. Dans le premier cas, le monocristal a été obtenu par évaporation lente d'une solution du ligand dans un mélange dichlorométhane/méthanol. Une molécule d'alcool, présente dans la maille cristalline, forme des liaisons hydrogènes à la fois avec le groupement carbonyle de l'acétamide et l'azote d'un deuxième ligand de la maille. Elle sert ainsi de « relais » entre deux molécules de ligands de la maille. Le deuxième groupement acétamide sert également de donneur de liaison H pour un troisième ligand créant ainsi un réseau de liaisons hydrogène relativement compliqué. Les deux moitiés 2-arylpyrroles forment également un angle non-nul ($14,5^\circ$ et $20,7^\circ$ de gauche à droite) avec le plan médian du dipyrrométhène. La structure est alors déformée et les résidus NH ne pointent pas exactement vers le centre de la structure. Ceci explique en partie les problèmes observés lors de la complexation et la sensibilité du complexe obtenu à l'air et à l'eau. De par l'encombrement stérique des groupements méthyles, le métal complexé au ligand est contraint à une géométrie tétraédrique et ne peut pas adopter la géométrie plane observée dans la structure X du complexe **I-11c** (Figure I-8, p. 44). La deuxième structure (Figure I-18) a été obtenue par évaporation lente d'une solution du ligand dans le dichlorométhane. Le groupement pointant vers l'extérieur du ligand forme alors des liaisons H avec le groupement amide d'une deuxième molécule, expliquant ainsi la conformation « in-out » observée. Contrairement au complexe de manganèse (Figure I-6, p. 38), aucune interaction fluor-fluor n'est observée. En revanche, les protons en position β -pyrrolique présentent des interactions avec les atomes de fluor en position *ortho* d'une deuxième molécule. De plus, le groupement aromatique est quasiment perpendiculaire au plan du dipyrrométhène ($81,3^\circ$).

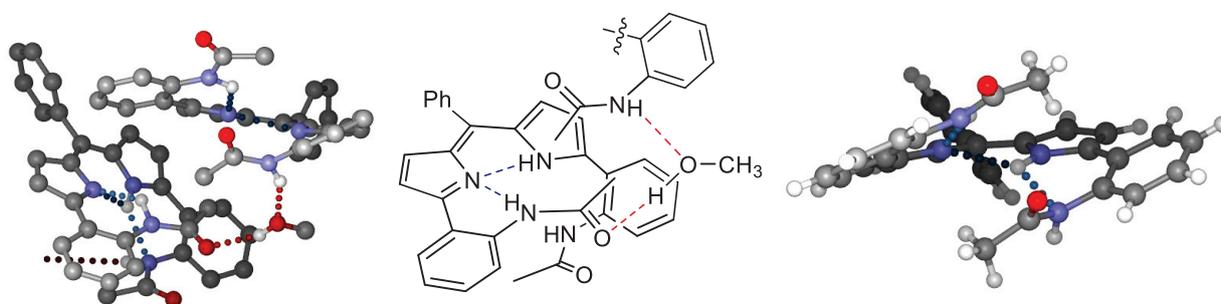


Figure I-17 : Structure X du composé **I-18** avec une molécule de méthanol– conformation « in-in ».

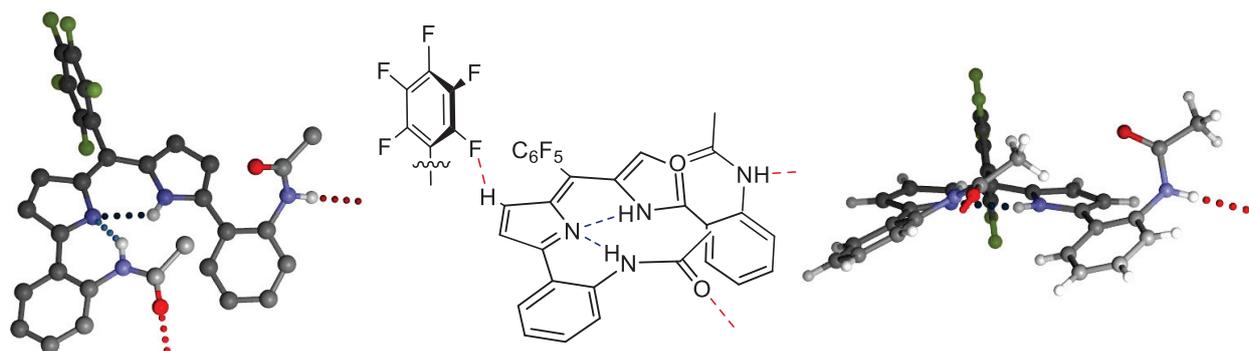


Figure I-18 : Structure X du composé **I-19** – conformation « in-out ».

Les molécules **I-14** et **I-15** ont toutes les deux été cristallisées par évaporation lente de dichlorométhane. Dans les deux cas, les molécules cristallisent dans la conformation « in-in ». La molécule **I-14** ne forme pas de liaison intermoléculaire particulière. En revanche, des liaisons intramoléculaires entre les fluors et les protons β -pyrroliques, ainsi que des liaisons intermoléculaires entre les fluors et les protons en *ortho* des groupements nitrophényles sont observées dans **I-15** (Figure I-19). Malgré ces différences, la position du noyau aromatique en *méso* change très peu entre les deux molécules ($69,5^\circ$ et $67,8^\circ$ pour **I-14** et **I-15** respectivement).

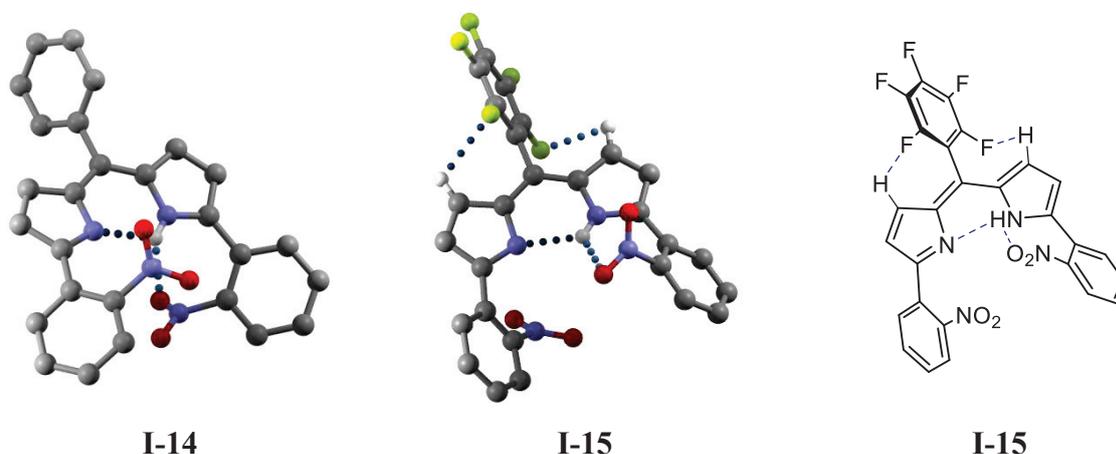


Figure I-19 : Structures de diffraction aux rayons X des composés **I-14** et **I-15**.

Tous ces composés montrent des caractéristiques structurales similaires : le proton N-H du dipyrrométhène forme une liaison intramoléculaire avec l'azote du deuxième noyau pyrrolique. Si le groupement présent sur la partie inférieure du ligand est capable de donner des liaisons hydrogènes ($R = OH, NH_2, NHAc$), celui-ci en forme une supplémentaire avec ce même noyau pyrrolique. De plus, le groupement aromatique en *méso* forme un angle quasi-perpendiculaire avec le plan du dipyrrométhène dans la plupart de ces structures (excepté **I-14**

et **I-15**). Les deux bras aromatiques en position 5 et 5' ne sont pas coplanaires avec le dipyrrométhène mais forment un angle de l'ordre de 20° dépendant de l'encombrement des groupements placés sur la partie inférieure.

Ces ligands sont alors capables de former des réseaux de liaisons hydrogène compliqués et, on s'intéressera en particulier, à leurs capacités à avoir des interactions avec des anions. En effet, au moins trois groupements donneurs de liaisons hydrogènes sont présents sur la molécule. On cherchera alors à vérifier si ceux-ci sont capables de former des complexes ligands/anions. Il s'agira alors de déterminer leur stabilité, leur stœchiométrie ainsi que leur structure. L'étude de leur stabilité pourra également donner une indication sur l'effet du groupement électroattracteur en *méso*. En effet, un ligand électrodéficient aura tendance à augmenter la charge partielle positive sur le groupement donneur de liaison hydrogène et ainsi, augmenter la force de la liaison H-anion. Finalement, la partie dipyrrométhène étant responsable de la couleur de ces molécules, on peut espérer qu'un changement suffisamment fort, induit par la complexation, entraîne une différence dans les propriétés électroniques du ligand et produise ainsi un changement dans le spectre UV-visible.

I. 4. 1. Rappels bibliographiques

Les anions sont présents dans 70% des sites enzymatiques¹³¹ sous la forme d'halogénures, de phosphates ou de carboxylates principalement. En particulier, le mauvais transport des ions chlorures à travers des membranes cellulaires est reconnu comme étant un facteur important à l'origine de nombreuses maladies telles que la mucoviscidose.¹³¹ Les récepteurs à anions synthétiques peuvent donc avoir un rôle prédominant en étant capables de mimer les propriétés de transport trouvées en milieu biologique. Ces molécules doivent posséder une lipophilie particulière permettant de passer à travers des membranes biologiques, et des constantes de stabilité modérées avec les anions. Il s'agit, en effet, de former des complexes suffisamment stables pour pouvoir passer au travers des dites membranes, mais en même temps, suffisamment faibles pour pouvoir relibérer l'anion de l'autre côté de la membrane. Les récepteurs à anions ont également un rôle analytique important de par le dosage, rendu facile, d'anions d'intérêt tels que les cyanures, les fluorures, les phosphates... Ces derniers doivent alors former des complexes stables et sélectifs avec les anions à détecter et un

¹³¹ Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry, 2006.

changement macroscopique mesurable doit en résulter (Spectre UV, fluorescence, RMN...). Le concept de complexation d'anions fait suite à la découverte des éther-couronnes par C. J. Pedersen¹³² en 1967 pour la complexation de cations et au travail qui aboutira au prix Nobel de chimie partagé avec D. Cram et J. M. Lehn pour leurs travaux en chimie supramoléculaire. Ces simples molécules sont maintenant des classiques de la chimie organique permettant de complexer sélectivement un cation en fonction de la taille de la cavité choisie (Figure I-20). Les premiers travaux sur la complexation d'anions remontent en 1968 avec C.H Park et H. E. Simmons.¹³³ Ils étudièrent une série de macrocycles consistant en deux ponts ammoniums reliés par trois liens alkyles. Dans l'acide deutérotrifluoroacétique, plusieurs conformères ont été trouvés et, en présence d'ions chlorures, les protons des ammoniums pointent alors vers l'intérieur du macrocycle, signalant l'inclusion du chlorure dans la structure. Dans ces conditions, la constante d'association mesurée reste faible ($K_a = 4 \text{ M}^{-1}$).

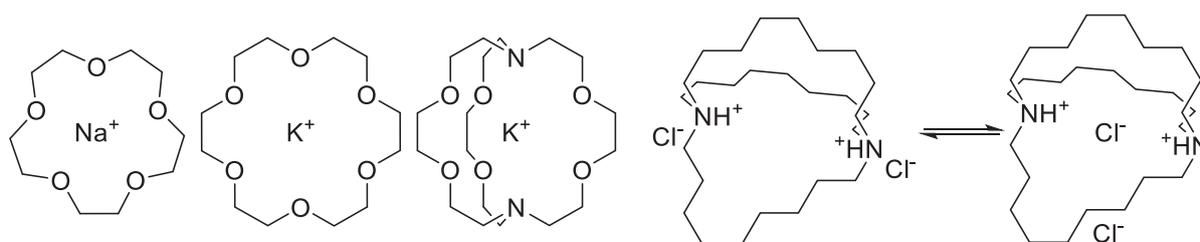


Figure I-20 : 15-couronne-5, 18-couronne-6 et [2,2,2]-cryptand et « cage » ammonium.

Suivant cette découverte, de nombreux autres systèmes synthétiques ont été développés pour permettre une complexation forte et sélective des anions étudiés. Pour la mettre en place, le système doit être capable de surmonter plusieurs problèmes. Tout d'abord, à même structure électronique, les anions sont plus volumineux que les cations correspondants. La charge négative portée par l'anion est alors répartie sur un plus grand volume et les interactions de nature électrostatique sont moins puissantes qu'elles ne le seraient pour un cation isoélectronique. De plus, le récepteur est en compétition à la fois avec le contre-cation qui accompagne l'anion à étudier mais également avec le solvant, présent autour de l'anion. La nature du solvant joue alors un rôle prépondérant dans la force et la sélectivité de la complexation. Le récepteur doit alors être capable de contrer la solvation de l'anion mais aussi de casser la paire d'ions correspondante. Ainsi, dans des solvants aprotiques peu

¹³² Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.

¹³³ Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431–2432.

polaires, l'anion ne sera pas ou peu solvaté mais la paire d'ions sera d'autant plus difficile à rompre. En revanche, dans des solvants plus polaires, les liaisons ioniques sont rompues mais l'anion est encombré par les molécules de solvants.

De par leurs présences dans les systèmes biologiques, les composés polypyrroliques ont reçu énormément d'attention. Les porphyrines, dont nos ligands sont analogues, possèdent des propriétés de complexation d'anions principalement lorsqu'ils sont complexés à un métal.¹³⁴ Le caractère ionique du complexe formé explique la plus grande partie des interactions observées. D'autres systèmes ioniques, les sapphyrines, inspirés des porphyrines, ont été développés notamment par J. L. Sessler *et coll.*¹³⁵ Les sapphyrines sont des composés macrocycliques également aromatiques mais possédant 5 noyaux pyrroliques. Ces produits, diprotonés, sont alors capables de complexer les ions fluorures avec des constantes d'associations mille fois supérieures à celles observées avec des ions chlorures dans le méthanol.

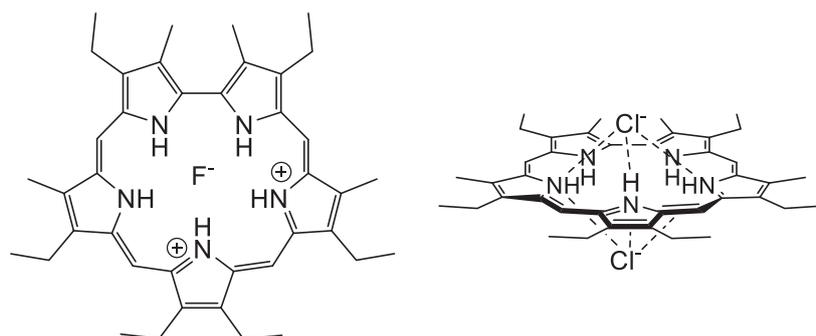


Figure I-21 : Complexes de fluorure et de chlorure issus de sapphyrine.

La cavité au centre du ligand possède le diamètre adéquat pour accueillir un ion fluorure. Au contraire, les ions chlorures, plus gros, ne peuvent pas se placer au centre de la structure et se situent de part et d'autre du cycle. Ces systèmes ioniques ont alors l'avantage de présenter de très fortes affinités avec les anions.

Pendant l'étude et la synthèse de ces porphyrines étendues, plusieurs oligopyrroles ont été développés.¹³⁶ Ces nouveaux systèmes ouverts, comprenant deux groupements de type dipyrrométhène (Figure I-22), sont inspirés des Prodigiosins isolés de la biomasse.¹³¹ Les Prodigiosins sont suspectés d'être capables de transporter des molécules d'HCl à travers des

¹³⁴ Sessler, J. L.; Cyr, M.; Furuta, H.; Král, V.; Mody, T.; Morishima, T.; Shionoya, M.; Weghorn, S. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 393–393.

¹³⁵ Shionoya, M.; Furuta, H.; Lynch, V.; Harriman, A.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5714–5722.

¹³⁶ Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17–55.

membranes biologiques. L'hexapyrrine ci-dessous, isolé par J. L. Sessler *et coll.*¹³⁷ prouva ce mode de coordination.

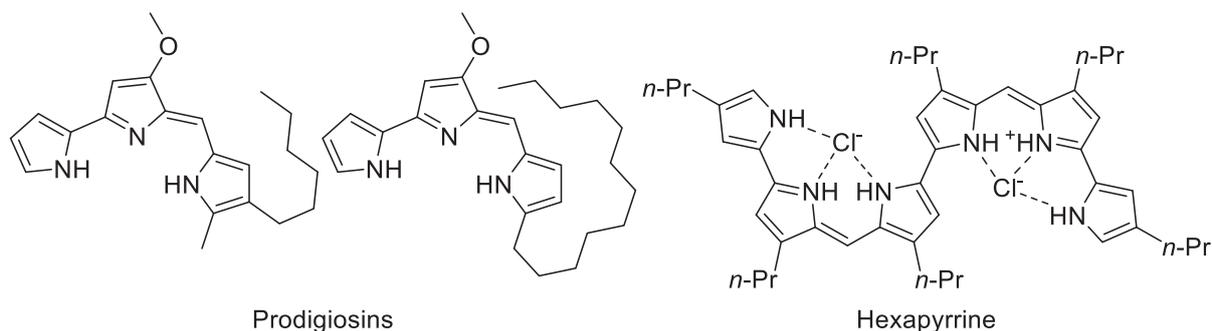


Figure I-22 : Complexe de chlorure issu d'hexapyrrine.

Cependant, pour des applications de transport à travers des membranes, l'électronéutralité des récepteurs est une propriété souvent nécessaire. Avec de telles molécules, des réseaux de liaisons hydrogènes seront utilisés pour séquestrer l'anion. Celles-ci étant généralement moins fortes qu'une liaison ionique, les affinités sont couramment mesurées dans des solvants moins polaires que l'eau.

D'autres récepteurs polypyrroliques ont été développés également par le groupe de J. L. Sessler.¹³⁸ Nommés d'après les calixarènes, les calixpyrroles font partie des systèmes les plus étudiés.

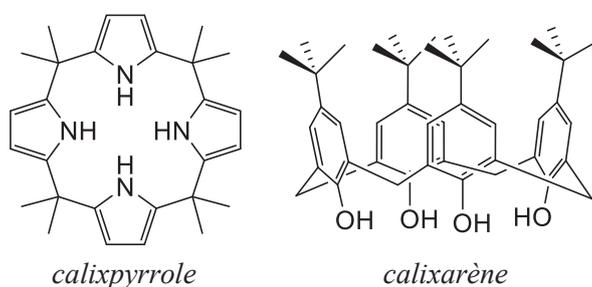


Figure I-23 : Calixpyrrole et calixarène.

Si les calixarènes sont connus pour pouvoir accueillir de petites molécules organiques dans leurs cavités hydrophobes, des calixarènes non-modifiés ne montrent pas d'affinité particulière envers des anions. Les calixpyrroles peuvent, quant à eux, sélectivement complexer des ions fluorures dans le dichlorométhane par l'intermédiaire de liaison hydrogène uniquement.¹³⁸ Ils se présentent sous deux conformations possibles :

¹³⁷ Sessler, J. L.; Weghorn, S. J.; Lynch, V.; Fransson, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1289–1290.

¹³⁸ Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140–5141.

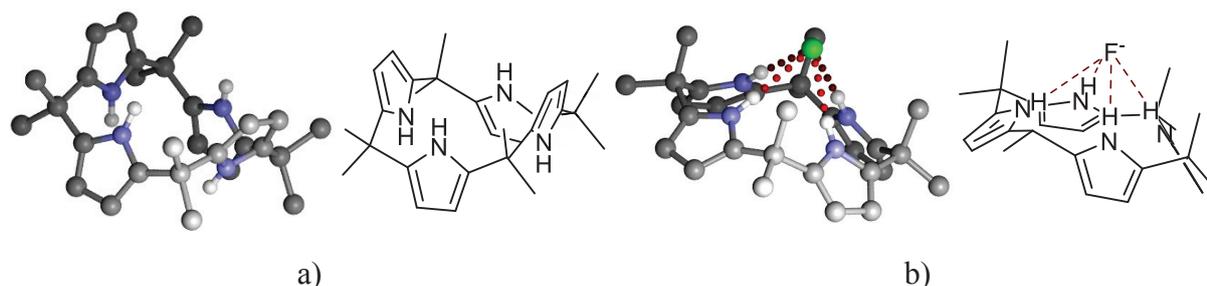


Figure I-24 : Conformations et complexation de fluorure par les calixpyrroles.

Dans la première conformation a), les noyaux pyrroliques pointent alternativement vers le haut ou vers le bas. En revanche, par l'addition de sel de fluorure ou de chlorure de tétrabutylammonium, les quatre groupements NH pointent alors dans la même direction de manière à complexer les ions fluorures sélectivement (conformation b), $K_a = 17\,170\text{ M}^{-1}$) par rapport aux ions chlorures ($K_a = 350\text{ M}^{-1}$) dans le dichlorométhane. Plus tard, il a été trouvé que la cavité concave, formée par le calixpyrrole complexant un fluorure, était capable d'accueillir des cations tels qu'un ion césium ou pyridinium amenant la formation d'architectures moléculaires complexes.¹³⁹

En 1986, R. A. Pascal *et coll.*¹⁴⁰ synthétisèrent le premier récepteur utilisant uniquement des amides (Figure I-25, I). Contrairement aux interactions ioniques, les liaisons hydrogènes sont directionnelles et permettent donc d'élaborer des structures capables de différencier les anions par leur géométrie.

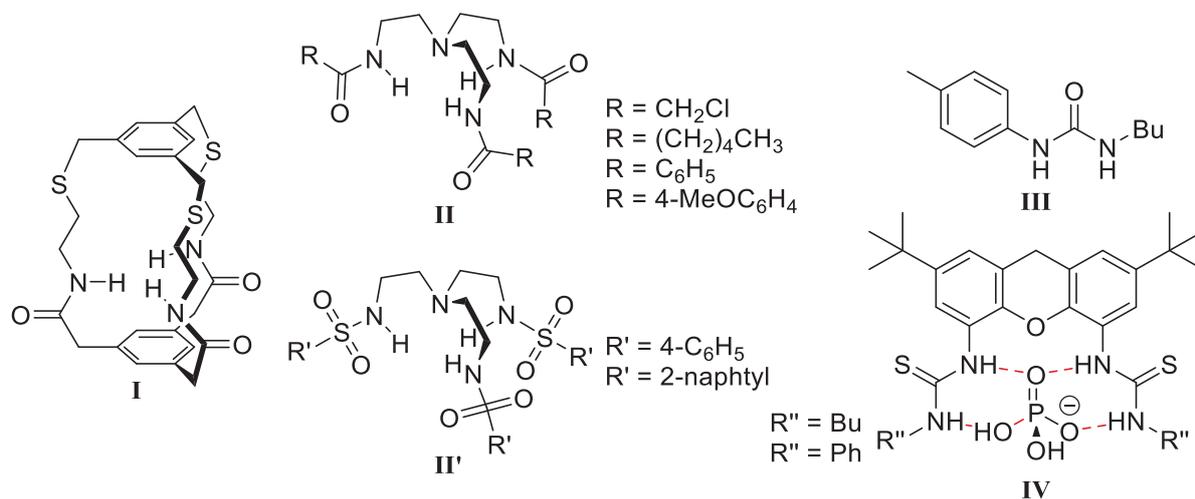


Figure I-25 : Groupements fonctionnels couramment utilisés en complexation d'anions.

Ainsi de nombreux groupements fonctionnels ainsi que diverses géométries ont été utilisés pour complexer sélectivement des anions. Les amides et sulfonamides (Figure I-25, II et II')

¹³⁹ Caltagirone, C.; Bill, N. L.; Gross, D. E.; Light, M. E.; Sessler, J. L.; Gale, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 96–99.

¹⁴⁰ Pascal, Jr., R. A.; Spengel, J.; Van Engen, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4099–4102.

à symétrie C_3 sont capables de former des complexes sélectivement avec les ions dihydrogénophosphates et hydrogénosulfates.¹⁴¹ Les groupements de type urée et thiourée (Figure I-25, **III** et **IV**) sont également de très bons donneurs de liaisons hydrogène qui permettent en général de lier des anions bidentes. En conséquence, dans le DMSO, ces molécules forment des complexes stables avec divers phosphates et phosphonates ainsi que des ions benzoates.¹⁴² La préorganisation du récepteur est donc un facteur déterminant à l'obtention de constantes d'associations élevées. Cependant, le design du ligand peut conduire à la formation, non-attendue, de liaisons hydrogènes intramoléculaires rentrant en compétition avec l'anion. Cependant, J. Jurczak *et coll.*¹⁴³ montra sur des composés macrocycliques dérivés d'*iso*-phthalamides que celles-ci pouvaient être cassées de manière à former le complexe d'inclusion. La configuration *syn-anti*, formant les liaisons H intramoléculaires, est rompue par l'addition de chlorure ou d'acétate, donnant la conformation *syn-syn* voulue (Schéma I-46).

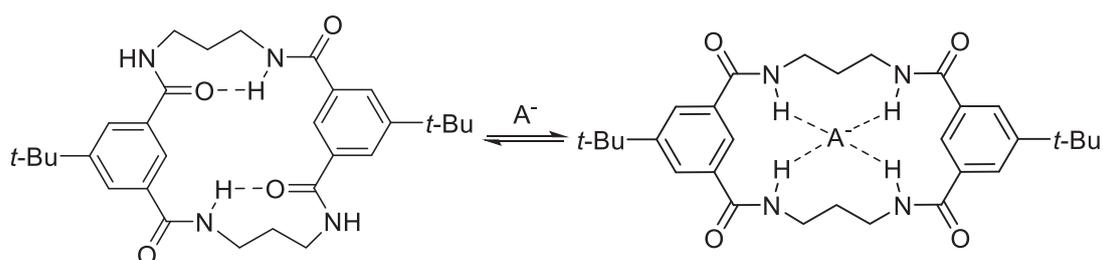


Schéma I-46 : Influence de l'ajout d'anions sur les liaisons hydrogènes intramoléculaires de dérivés d'*iso*-phthalamide.

Une des applications de la complexation d'anions est certainement le développement d'outils permettant de détecter facilement (par UV, fluorescence ou mieux encore, à l'œil nu) la présence d'anions d'intérêt (fluorure, cyanure...) Avec ce point de vue, J. L. Sessler *et coll.*¹⁴⁴ ont développé une série de molécules simples capables de détecter les ions fluorures en solution dans le DMSO avec des constantes de l'ordre de $1,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. La complexation de l'anion s'accompagne à la fois de changement dans la fluorescence mais également d'un changement de couleur de jaune à violet foncé. Le groupement quinoxaline assure alors les

¹⁴¹ Valiyaveettil, S.; Engbersen, J. F. J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 900–901.

¹⁴² Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072–7080.

¹⁴³ Chmielewski, M. J.; Jurczak, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7652–7667.

¹⁴⁴ Black, C. B.; Andrioletti, B.; Try, A. C.; Ruiperez, C.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10438–10439.

propriétés visibles du ligand et les deux noyaux pyrroliques forment un complexe stable avec les fluorures.

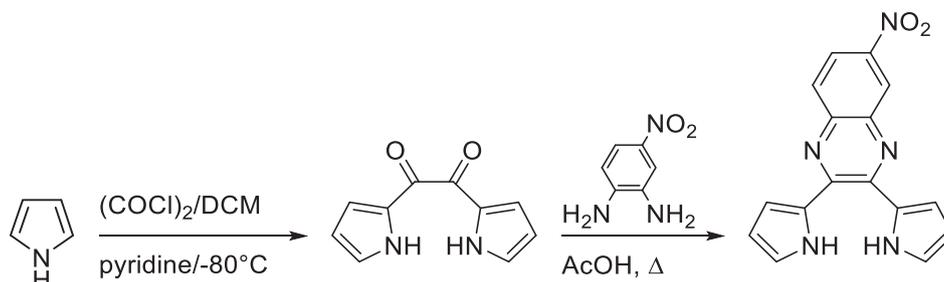


Schéma I-47 : Synthèse de dipyrrolylquinoxaline à partir du pyrrole.

S. Shao *et coll.*¹⁴⁵ ont décrit la synthèse d'un simple bis(indolyl)méthane oxydé, analogue à nos dérivés dipyrrométhènes. Sur cette molécule, ils ont observé deux changements de couleur pour deux anions différents en utilisant deux systèmes de solvants différents :



Figure I-26 : Influence de l'ajout d'anions sur la couleur de composé de type bis(indolyl)méthène.

Même si les constantes d'équilibres ne sont pas indiquées dans la publication, les auteurs montrent alors que le récepteur est capable de changer de couleur par l'addition de fluorure de tétrabutylammonium dans l'acétonitrile et par l'addition d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans un mélange acétonitrile/eau. Ce comportement peut être imputé aux propriétés acide-base du récepteur. Les ions fluorures, relativement basiques, sont capables de déprotoner le proton indolique rendu acide par la délocalisation, entraînant ainsi le changement de couleur. De même, l'acidité des ions hydrogénosulfates est révélée par la présence d'eau dans le mélange de solvant. Ceux-ci sont alors capables de venir protoner le doublet d'azote basique, induisant le nouveau changement de couleur. Finalement, l'addition d'eau dans le mélange de solvant permet de solvater les ions fluorures, réduisant d'autant plus leur basicité. Le changement de couleur n'est donc plus observé.

¹⁴⁵ He, X.; Hu, S.; Liu, K.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 333–336.

Les groupements phénoliques sont moins utilisés en reconnaissance d'anions. Du fait de leur acidité, ils sont couramment déprotonés par des anions basiques tels que les fluorures ou les dihydrogénophosphates, mais restent cependant de bons donneurs de liaisons hydrogènes. La métallation du salen (Figure I-27) permet d'obtenir une molécule colorée, et de mettre en place une poche formée par les quatre groupements phénoliques non-complexés.¹⁴⁶ Le métal assure à la fois les propriétés optiques du complexe et la taille de la cavité. Celle-ci reste, malgré tout, trop petite pour accommoder des ions chlorures mais forme des complexes très stables avec les ions fluorures et entraîne un changement de couleur rouge à vert ($K_a \approx 10^6 \text{ M}^{-1}$ pour les deux métaux dans l'acétone et le DMSO). Les structures de diffraction aux rayons X obtenues ont montré la présence du fluorure dans la cavité sans déprotonation des phénols. Au contraire, la structure dérivée de l'hydantoïne ci-dessous effectue un changement de couleur par déprotonation du phénol induite par les ions fluorures dans le milieu.¹⁴⁷

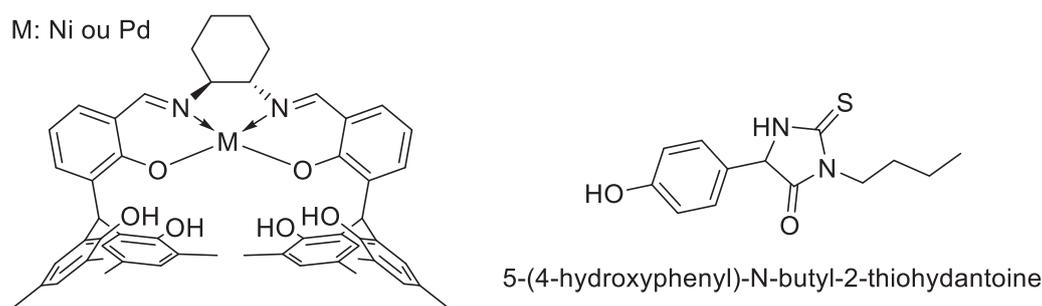


Figure I-27 : Composés phénoliques utilisés en complexation d'anions.

En 2009, K. Mlinarić-Majerski *et coll.*¹⁴⁸ se sont intéressés à la synthèse de calixpyrroles et de calixphyrines portant des groupements adamantyles. Ces derniers portent deux systèmes conjugués de type dipyrrométhène (Figure I-28). Malheureusement, l'étude des structures X de ces récepteurs a montré que les protons des dipyrrométhènes pointent vers l'intérieur d'une cavité concave et inaccessible aux anions. Aucune affinité n'a alors été détectée.¹⁴⁸ Durant notre étude, ces mêmes auteurs publièrent deux séries de récepteurs

¹⁴⁶ Libra, E. R.; Scott, M. J. *Chem. Commun.* **2006**, 1485–1487.

¹⁴⁷ Yong, X.; Su, M.; Wang, W.; Yan, Y.; Qu, J.; Liu, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2254–2257.

¹⁴⁸ Alešković, M.; Halasz, I.; Basarić, N.; Mlinarić-Majerski, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2051–2058.

méso-adamantyldipyrrométhane structuellement très proches de nos ligands portant des groupements nitrobenzène, benzonitrile ou aniline.¹⁴⁹

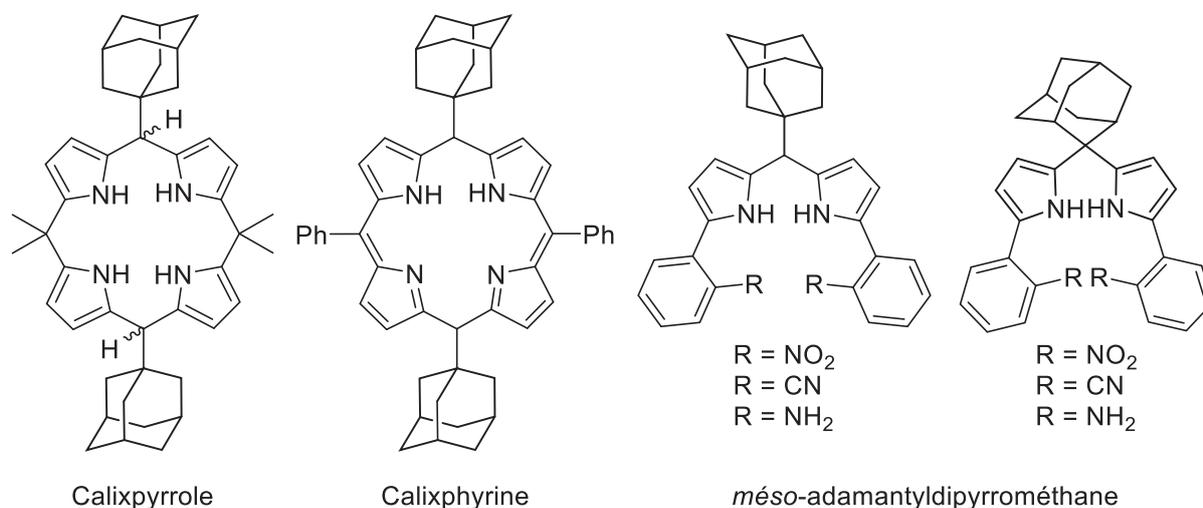


Figure I-28 : Composés de type adamantyldipyrrométhane utilisés en complexation d'anions.

Ces ligands forment des complexes particulièrement stables avec des anions basiques tels que les fluorures, les acétates et les dihydrogénophosphates. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les composés portant des anilines présentent des constantes d'associations généralement plus faibles (sauf avec les hydrogénosulfates) que les molécules substituées par des groupements nitro ou nitriles. Comme dans le cas des bis(indolyl)méthènes (Figure I-26, p. 66), une compétition entre les propriétés complexantes et basiques des anilines tend alors à majorer les constantes d'associations.

J. N. H. Reek *et coll.*^{150,151} montra, de manière élégante, une valorisation des résultats de complexation d'anions en catalyse. Les structures diamidodiindolylméthane représentées ci-dessous sont connues pour posséder de bonnes affinités dans la complexation d'anions bidentes tels que des carboxylates et des phosphates. Ainsi, les propriétés supramoléculaires du ligand permettent de placer les carboxylates et phosphates au centre du ligand. Dans le cas d'un substrat insaturé, la double liaison pointe alors vers le centre métallique et la place dans une position favorisant la formation du produit d'hydroformylation linéaire par rapport à la

¹⁴⁹ Alešković, M.; Basarić, N.; Halasz, I.; Liang, X.; Qin, W.; Mlinarić-Majerski, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1725–1734.

¹⁵⁰ Dydio, P.; Dzik, W. I.; Lutz, M.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 396–400.

¹⁵¹ Dydio, P.; Rubay, C.; Gadzikwa, T.; Lutz, M.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17176–17179.

formation du produit branché (Schéma I-48).¹⁵⁰ La meilleure sélectivité obtenue, dans le cas décrit ci-dessous, atteint un ratio (linéaire/branché) supérieur à 50.

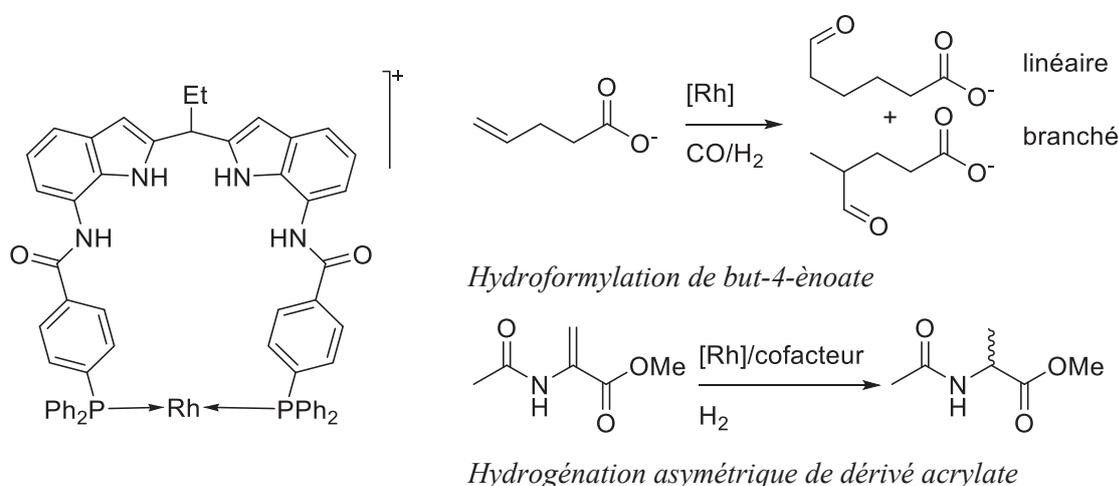


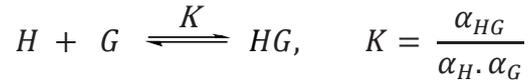
Schéma I-48 : Hydroformylation et hydrogénation contrôlées par complexation de carboxylate.

Ce même ligand achiral est également capable d'effectuer des réactions d'hydrogénation énantiosélective. L'addition d'un « co-facteur », dérivé d'un carboxylate d'acide aminé, venant former un complexe avec le ligand permet de former une poche chirale au sein du catalyseur. L'hydrogénation énantiosélective des dérivés du 2-acétamidoacrylate de méthyle est alors réalisée avec des excès énantiomériques atteignant 99%.¹⁵¹

I. 4. 2. Méthodologie de calcul – Modèle de stœchiométrie 1/1 et 2/1

L'évaluation des interactions ligands/anions passe par le calcul de la constante d'association du ou des complexes obtenus. L'approche la plus directe est la titration d'une solution de ligand par une solution d'anions. Les changements observés sur les différentes propriétés spectroscopiques du système (RMN, fluorescence, UV-Vis...) donnent alors des informations sur les interactions entre molécules. Comme les systèmes chimiques étudiés sont des systèmes dynamiques dans lesquels les phénomènes d'échange entre molécules sont rapides, il est nécessaire de développer des modèles mathématiques décrivant au mieux le système étudié. La comparaison de ces modèles avec les points expérimentaux donnera un accès à la constante d'association du complexe.

Dans le cas d'un modèle de stœchiométrie 1/1 (ligand/anion), on a l'équilibre suivant:



Avec H (Host, le ligand étudié), G (Guest, l'anion étudié) et α , l'activité du composé considéré. On peut alors écrire la loi d'action de masse avec H , G et HG les concentrations respectives à l'équilibre du ligand, de l'anion et du complexe ligand-anion formé :

$$K = \frac{\alpha_{HG}}{\alpha_H \cdot \alpha_G} = \frac{HG \cdot \gamma_{HG}}{H \cdot G \cdot \gamma_H \cdot \gamma_G}$$

avec γ le coefficient d'activité. Pour ce système, les coefficients d'activité ne sont généralement pas connus et on se limitera à la constante apparente d'association K' :

$$K' = \frac{HG}{H \cdot G}$$

En appelant H_0 et G_0 les concentrations initiales du ligand et de l'anion, respectivement. La loi de conservation de la matière nous donne également les deux équations suivantes :

$$H_0 = H + HG \text{ et } G_0 = G + HG$$

A partir de ces deux équations, K' s'écrit maintenant uniquement en fonction de la concentration du complexe HG :

$$K' = \frac{HG}{(H_0 - HG)(G_0 - HG)}$$

En développant l'équation précédente, on obtient l'équation du second degré suivante :

$$HG^2 - HG \left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right) + H_0 \cdot G_0 = 0 \text{ avec } \Delta = \left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0$$

Les deux solutions ont donc la forme suivante :

$$HG = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right) \pm \sqrt{\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0} \right]$$

Ces dernières équations donnent la concentration en complexe formé en fonction de la concentration initiale du ligand, de l'anion et de la constante apparente d'équilibre. Des deux solutions possibles, la seule envisageable est :

$$HG = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right) - \sqrt{\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0} \right]$$

En effet, dans l'autre équation, si l'on ajoute un large excès d'anion dans le milieu et donc si G_0 tend vers l'infini, HG tendra également vers l'infini. Or la concentration en complexe dans le milieu, dans ce cas, ne peut excéder G_0 . A partir de la loi de conservation de la matière, on

peut maintenant connaître les concentrations de toutes les espèces en solution en fonction des concentrations H_0 , G_0 et de la constante K' .

Pour déterminer la constante d'équilibre du complexe, on effectuera une titration en ajoutant des quantités croissantes d'une solution concentrée d'anion à une solution de ligand. On cherchera alors à connaître HG pour chaque point expérimental obtenu. En faisant correspondre ces concentrations avec celles calculées à partir de l'équation précédente, il est possible de remonter à K' . Dans le cas de titration utilisant la spectroscopie UV-visible, il est souvent possible de trouver une longueur d'onde spécifique, caractéristique du complexe. On a alors une mesure directe du composé HG . Mais le problème se complique légèrement dans le cas d'un suivi RMN. Le système est dynamique et l'anion est capable de passer du complexe à une molécule de ligand libre. Cet échange est souvent suffisamment rapide pour qu'il ne soit pas possible de séparer le signal du ligand de celui du complexe. Le déplacement chimique observé est alors une moyenne des déplacements chimiques du ligand δ_l et du complexe δ_c , pondéré par leur fraction molaire $\frac{H}{H_0}$ et $\frac{HG}{H_0}$, respectivement. Le déplacement chimique théorique observé δ s'écrit donc :

$$\delta = \frac{H}{H_0} \delta_H + \frac{HG}{H_0} \delta_{HG} \text{ soit } \delta = \frac{H_0 - HG}{H_0} \delta_H + \frac{HG}{H_0} \delta_{HG} = \delta_H + \frac{HG}{H_0} (\delta_{HG} - \delta_H)$$

Lors de la titration, cette valeur tend vers un maximum correspondant au déplacement chimique du complexe pur. Cette variation maximum de déplacement chimique est notée $\Delta\delta_{max} = \delta_{HG} - \delta_H$. De la même manière, la différence de déplacement chimique théorique observée correspond à $\Delta\delta_{th} = \delta - \delta_H = \Delta\delta_{HGmax} \cdot \frac{HG}{H_0}$ et on obtient alors :

$$\Delta\delta_{th} = \Delta\delta_{HGmax} \cdot \frac{\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0\right) - \sqrt{\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0\right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0}}{2 \cdot H_0}$$

Cette dernière équation nous permet alors de calculer la variation de déplacement chimique théorique obtenue $\Delta\delta_{th}$ en fonction de la quantité initiale de ligand H_0 et de la quantité d'anion ajoutée G_0 . La courbe de titration ainsi calculée pourra alors être comparée à la courbe de titration obtenue expérimentalement. Les valeurs exactes de K' et de $\Delta\delta_{HGmax}$ sont a priori inconnues et on les fera varier dans une méthode de régression non-linéaire de manière à faire correspondre les deux courbes. Pour cela, l'erreur entre le modèle $\Delta\delta_{th}$ et les mesures est évaluée en calculant le terme :

$$\varepsilon^2 = (\Delta\delta_{th} - \Delta\delta_{mes})^2$$

Pour chaque point expérimental, le déplacement chimique théorique est calculé et comparé à la valeur expérimentale. Dans la méthode des moindres carrés, on cherchera alors simplement

à minimiser la somme des erreurs calculées ci-dessus $\sum \varepsilon^2$. Cependant, il est possible de trouver plusieurs couples de valeurs de K' et $\Delta\delta_{HGmax}$ pour lesquels la courbe théorique correspond à la courbe expérimentale. On ne retiendra que le couple où $\Delta\delta_{HGmax}$ est la plus proche de l'expérience. Le modèle présenté ici est général et valable pour n'importe quelle réaction équilibrée de stœchiométrie 1/1.

Le problème se complique encore si l'équilibre considéré fait intervenir plusieurs ligands et/ou anions. Chaque équilibre pourra alors être représenté selon le modèle qui suit :



Avec $\beta_{m/n}$ représentant la constante apparente d'association de l'équilibre décrit. Si m et n sont égaux à 1, on retrouve alors le cas précédent. Avec $m = 2$ et $n = 1$, on décrit alors l'équilibre dans lequel deux ligands complexent un anion. Comme il est très improbable que m molécules de ligands rencontrent n anions simultanément de manière à former le complexe voulu, les équilibres intermédiaires sont donc considérés et décrits par les équations :



La loi de conservation de la matière donne $G_0 = G + HG + H_2G$ et $H_0 = H + HG + 2 \cdot H_2G$

Il est alors possible de relier la concentration en anion à celle en ligand à l'équilibre par les deux équations suivantes:

$$G = \frac{G_0}{1 + K_1 \cdot H + K_1 \cdot K_2 \cdot H^2} \quad H_0 = H + K_1 \cdot H \cdot G + 2 \cdot K_1 \cdot K_2 \cdot H^2 \cdot G$$

En combinant ces deux dernières équations, on obtient alors l'équation polynomiale décrivant le système de stœchiométrie 2/1. Contrairement au cas précédent, la relation obtenue est une équation de degré 3, plus difficile à résoudre de manière analytique :

$$\begin{aligned} A \cdot H^3 + B \cdot H^2 + H \cdot C - H_0 &= 0 \\ A &= K_1 \cdot K_2 \\ B &= K_1 \cdot (2 \cdot K_2 \cdot G_0 - K_2 \cdot H_0 + 1) \\ C &= K_1 \cdot (G_0 - H_0) + 1 \end{aligned}$$

Cette équation présente alors au maximum 3 solutions réelles et il s'agira alors de choisir la solution qui représente le mieux les concentrations du milieu. Une fois cette équation résolue, il est alors possible de déterminer la concentration de toutes les espèces en solution. De la

même manière que dans le cas du modèle 1/1, il sera alors possible de remonter à la valeur théorique de la grandeur physique considérée. Dans le cas d'une titration RMN, le nombre de constantes à déterminer sera plus important : il faudra trouver la valeur de la constante de stabilité associée à chaque équilibre intermédiaire ainsi que les valeurs des déplacements chimiques maximum de chaque complexe en solution.

Avant de pouvoir appliquer ces modèles à une titration, il est nécessaire de savoir lequel utiliser. On pourra alors postuler quelques structures de complexes considérant la structure du ligand. De manière expérimentale, on pourra également apprécier la stœchiométrie du complexe formé en utilisant la méthode connue sous le nom de « méthode des variations continues » ou *Job plot*.¹⁵² L'idée est plutôt simple : en gardant la concentration totale du ligand et de l'anion en solution fixe : $H_0 + G_0 = \text{constante}$, la concentration en complexe H_mG_n formé est maximum lorsque le ratio H/G est égal à m/n . Ainsi si on trace la concentration de complexe formé en fonction de la fraction molaire en anion f_G , la courbe passera par un maximum à $f_G = \frac{m}{m+n}$. Ainsi dans le cas de la formation d'un complexe 1/1, le maximum se trouvera à $f_G = 0,5$. Pour la formation d'un complexe de stœchiométrie 2/1, le maximum se trouvera autour de 0,33. Nous avons déjà vu que les mesures donnaient rarement directement la concentration en complexe. A la place de cette concentration, on pourra utiliser une grandeur physique proportionnelle à la concentration en complexe (absorption UV-visible, par exemple). Pour les titrations RMN, on pourra utiliser une valeur approchée de la concentration:

$$H_mG_n = \frac{\Delta\delta \cdot H_0}{\delta_{H_mG_n \text{ max}} - \delta_H}$$

On remarquera que cette approche n'est strictement vraie que dans le cas de stœchiométrie 1/1, dans les autres cas, il ne s'agit que d'une approximation. De plus, dans le cas où plusieurs complexes cohabitent en solution (HG et H_2G par exemple), l'hypothèse supposant que la valeur physique observée est proportionnelle à la concentration en complexe n'est plus vraie et la méthode du *Job plot* n'est plus fiable. De la même manière, cette méthode ne peut pas être considérée si des agrégats de ligand ou d'anion sont observés.¹⁵³

¹⁵² Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113–203.

¹⁵³ Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323.

I. 4. 3. Résultats et discussion

Nos ligands sont alors testés pour la reconnaissance d'anions. Pour rappel :

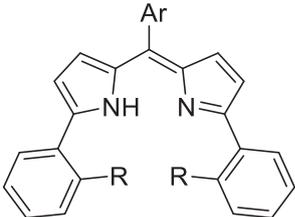
		R	OH	NO ₂	NH ₂	NHAc
Ar	Ph		I-4a	I-14	I-16	I-18
	C ₆ F ₅		I-5a	I-15	I-17	I-19

Tableau I-7 : Structures des ligands de type N₂O₂ et N₄.

Les complexes formés ont été étudiés soit à l'aide de la spectroscopie UV-visible, soit à l'aide de la RMN. L'une ou l'autre technique sera appliquée soit lorsqu'aucun changement n'aura été observé en UV-visible, soit lorsque l'on cherchera des informations structurales sur les complexes formés.

Seuls les anions basiques tels que les fluorures, acétates, benzoates et dihydrogénophosphates ont entraîné un changement de couleur radical de chacun des ligands, facilement suivi en spectroscopie UV-visible.

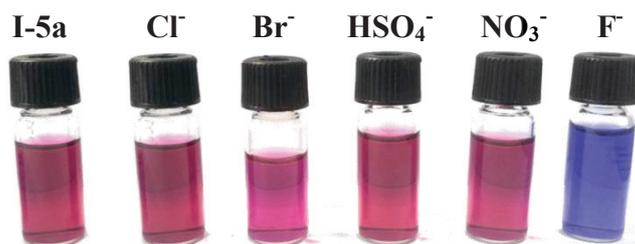


Figure I-29 : Influence de l'ajout d'anion sur la couleur du composé **I-5a**.

L'addition de fluorure de tétrabutylammonium sur une solution d'**I-17** (pentafluorophényle et bis(aniline)) dans l'acétone s'accompagne de la disparition de la bande d'absorption à 544 nm et l'apparition d'une nouvelle bande à 601 nm. La solution passe alors de rouge à bleu. La même bande d'absorbance a été observée pour l'addition d'acétate, de benzoate et de dihydrogénophosphate. Etant donné le caractère basique de chacun de ces anions, le changement de couleur est attribué à la déprotonation du dipyrrométhène. En effet, l'addition d'hydroxyde de tétrabutylammonium sur une solution de ligand conduit au même résultat.

La courbe de titration se décompose également en deux demi-droites dont l'intersection est trouvée pour deux équivalents de fluorure ajoutés. Deux fluorures sont alors consommés pour déprotoner le dipyrrométhène et certainement former le complexe de liaison hydrogène HF₂⁻.¹⁵⁴

¹⁵⁴ Gronert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10258–10266.

L'inflexion au début de la courbe de titration (Figure I-30) laisse penser qu'une complexation du fluorure ayant lieu avant la déprotonation est possible.

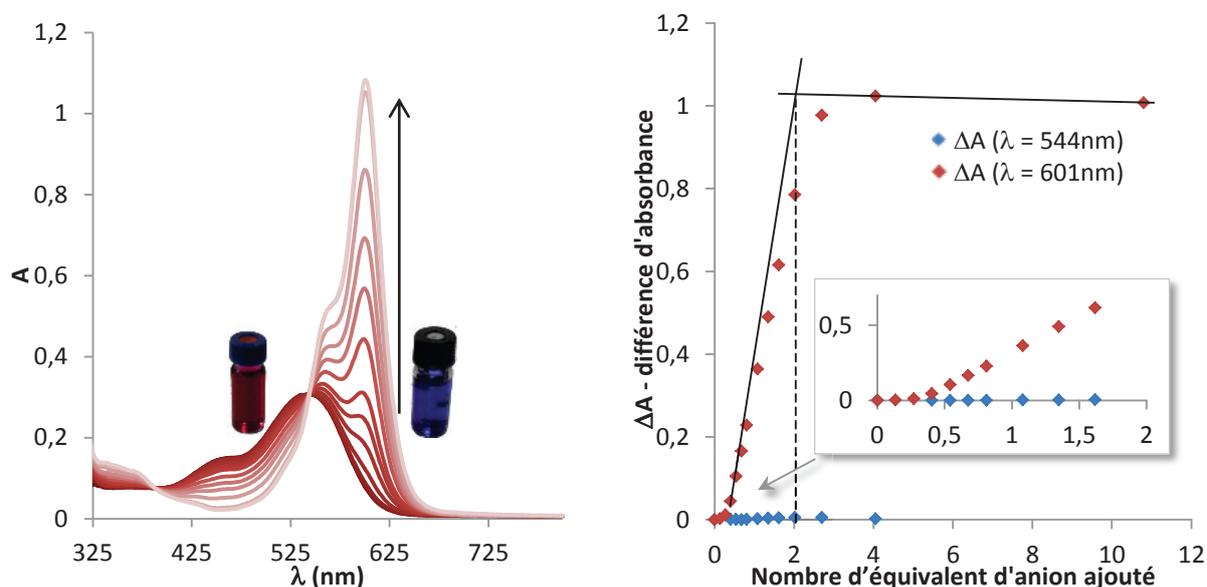


Figure I-30 : Influence de l'addition de TBAF.3H₂O sur le spectre UV-visible du composé I-17 dans l'acétone.

La réaction est alors étudiée par spectroscopie RMN. Les ligands portant des anilines ont été titrés grâce à la RMN ¹H par addition du fluorure de tétrabutylammonium dans l'acétone-*d*₆. Dans ce cas, le proton du dipyrrométhène à 12,00 ppm s'élargit et disparaît dans la ligne de base. Aucun déplacement des protons β-pyrroliques ou des anilines n'est observé. Dans le cas d'une complexation avant la déprotonation, on aurait observé plus de changements dans les déplacements chimiques soit autour des protons des anilines, soit autour des protons des β-pyrroliques. Les deux demi-droites témoignent d'une réaction totale des fluorures et du ligand. Des résultats similaires sont obtenus pour les autres sels basiques tels que l'acétate, le benzoate et le dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium.

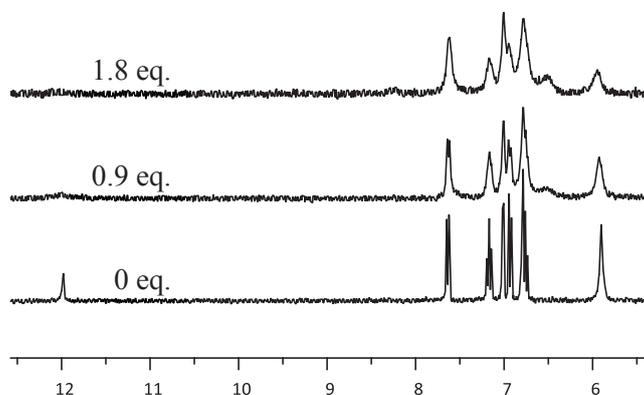


Figure I-31 : Influence de l'ajout de TBAF.3H₂O sur le spectre RMN ¹H du composé I-17 dans l'acétone-*d*₆.

Les anions chlorures, bromures, sulfates et nitrates n'ont pas induit de changements notables en spectroscopie UV-visible. Leurs coordinations sont alors étudiées en RMN ^1H . Tout d'abord dans le DMSO- d_6 , les protons aromatiques d'**I-17** ne subissent aucun changement et les signaux des anilines sont déblindés de seulement 0,08 ppm après addition de 10 équivalents de chlorure de tétrabutylammonium. Si complexation il y a, celle-ci est dépendante du solvant et la très forte polarité du DMSO empêche alors d'observer tout phénomène.

	DMSO	MeCN	Acetone	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃
Constante diélectrique	46,7	37,5	20,7	8,9	4,8
Moment dipolaire (D)	3,96	3,92	2,88	1,60	1,04

Tableau I-8 : Constantes diélectriques de solvants courants.

Un solvant moins polaire, peu complexant vis-à-vis des anions, tel que l'acétone a donc été envisagé. Celui-ci possède l'avantage d'offrir une bonne résolution des différents signaux aromatiques de nos molécules. Malheureusement, sur les molécules **I-4a** et **I-5a**, les protons des phénols et NH des dipyrrométhènes n'apparaissent pas, y compris dans le CDCl₃, signe qu'un échange entre ces trois protons s'effectue en solution. On étudiera alors la structure des complexes formés uniquement avec **I-17**. Dans ce cas-ci, chacun des signaux précités est bien visible.

Plusieurs changements peuvent être notés. Tout d'abord, le signal (très faible) du NH du dipyrrométhène subit très peu de changements (Figure I-32, 11,97 ppm, <0,1 ppm). Celui-ci est donc très peu impliqué dans la complexation. En revanche, les signaux attribués aux protons des anilines et aux protons aromatiques en *ortho* sont déblindés de 5,90 ppm et 6,93 ppm à 6,94 ppm et 7,39 ppm respectivement. On peut alors suivre le déplacement de ces deux séries de protons en fonction du nombre d'équivalents d'anion ajouté. La constante d'équilibre sera alors calculée avec les deux séries de déplacement chimique. Des déplacements similaires sont observés pour **I-4a**, **I-5a**, **I-16** (Annexe). Il est alors possible de déduire que, contrairement à ce qui était voulu, les chlorures ne sont pas capables de s'insérer à l'intérieur de la cavité du récepteur. Les différences de déplacement chimique observées pour les groupements donneurs de liaison hydrogène (-NH₂, -OH) et les protons aromatiques en *ortho* de ceux-ci témoignent de leurs proximités avec l'anion (Figure I-32).

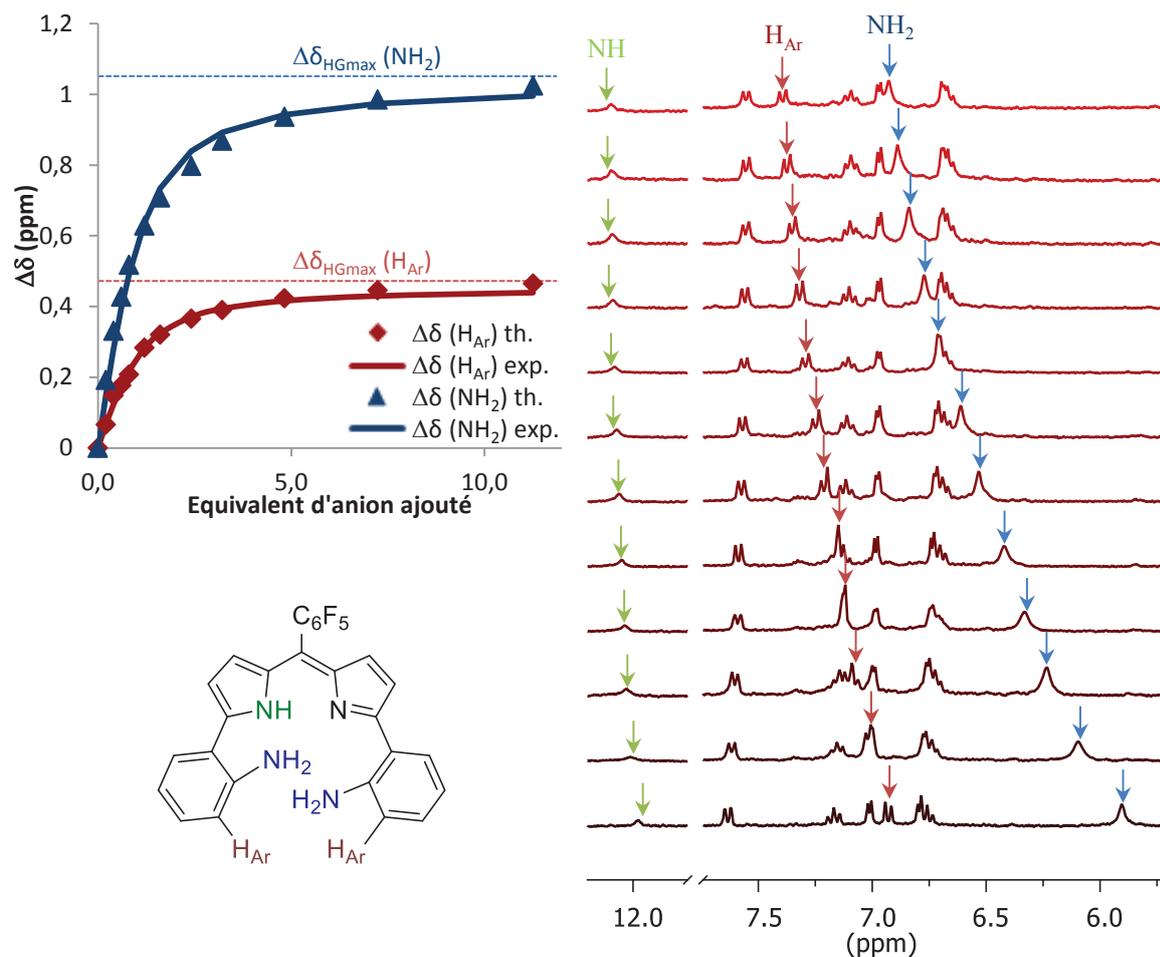


Figure I-32 : Influence de l'ajout de TBACl sur le spectre ^1H RMN du composé **I-17** dans l'acétone- d_6 .

Pour calculer la constante d'association de la formation du complexe, on comparera les déplacements chimiques expérimentaux à une courbe théorique. L'équation décrivant cette dernière dépend fortement de la structure et de la stœchiométrie du complexe formé.

La meilleure correspondance entre ces deux courbes ne suffit souvent pas pour choisir entre deux modèles différents (Figure I-33). La figure ci-après représente la courbe de titration du composé **I-5a** par du chlorure de tétrabutylammonium (Figure I-33, losange bleu). Les courbes rouges et vertes, se superposant, décrivent les valeurs théoriques pour le modèle 2/1 et 1/1, respectivement. Pour discriminer les deux modèles, la méthode du *Job plot* a été utilisée. L'expérience s'effectue en deux temps, une solution d'anion est alors ajoutée sur une solution équimolaire du ligand. Ceci permet d'obtenir les points dont l'abscisse est comprise entre $x = 0$ et $x = 0,5$. Dans un deuxième temps, une solution de ligand est ajoutée à une

solution équimolaire d'anion, de manière à obtenir la deuxième moitié de la courbe. Le cas du composé **I-5a** titré par du chlorure de tétrabutylammonium donne les courbes suivantes.

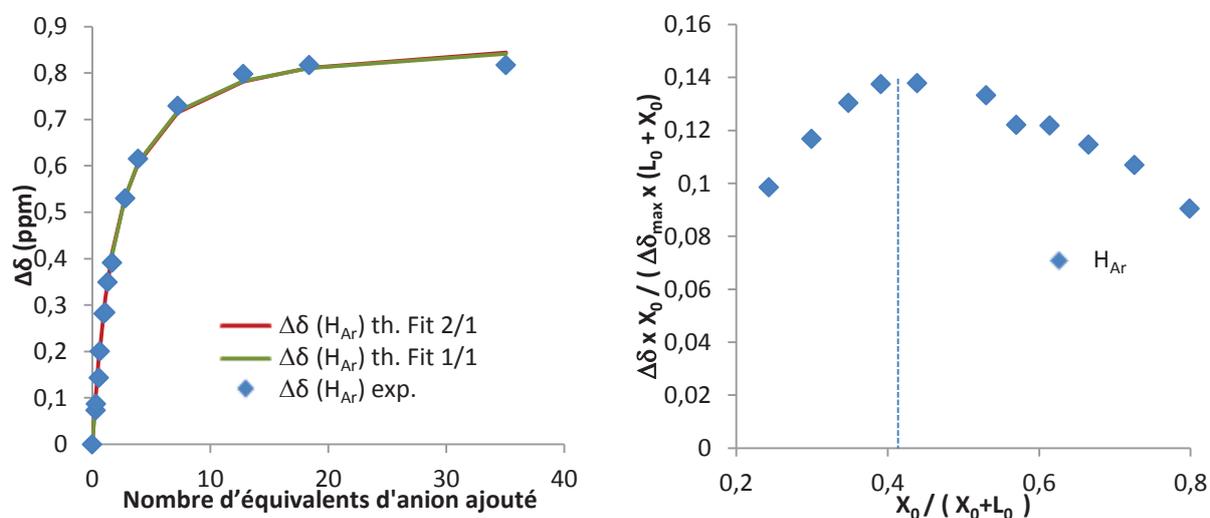


Figure I-33 : Influence du modèle 1/1 et 2/1 (ligand/anion) sur la titration du composé **I-5a** par du TBACl – Suivi des protons aromatiques.

Dans ce cas, le maximum de la courbe est proche de 0,4 et est, pour tous les ligands et anions utilisés, celui qui est le plus déplacé vers la gauche. Situé entre 0,33 (modèle 2/1 ligands/anion) et 0,5 (modèle 1/1), il ne permet pas réellement de conclure sur la stœchiométrie exacte des complexes formés. On peut alors penser que l'addition du TBACl sur **I-5a** conduit à la formation de plusieurs complexes. Sachant que le dipyrrométhène n'intervient pas dans la structure, on peut imaginer les structures suivantes :

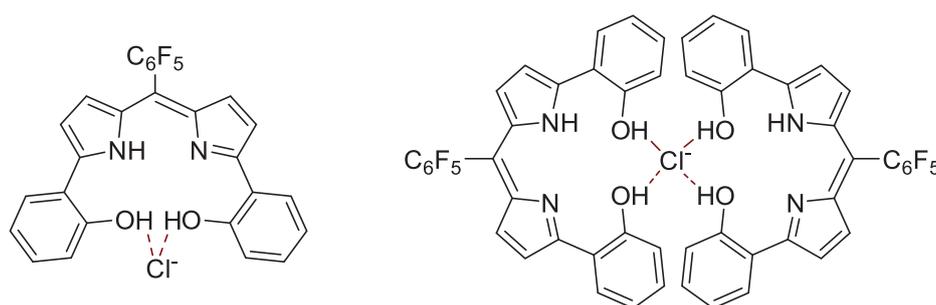


Figure I-34 : Structures possibles du complexe monomérique et dimérique du composé **I-5a** avec du TBACl.

La résolution de ce système pour un modèle 2/1 est alors tentée. Dans ce cas, le problème se complique et on cherche maintenant à déterminer quatre paramètres :

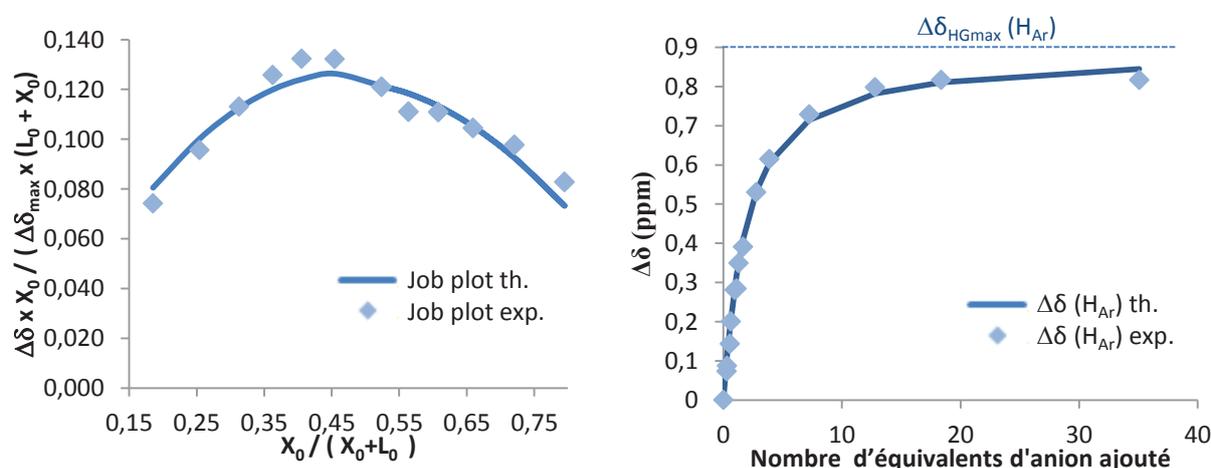
K_1 : constante d'équilibre associée à l'équilibre $H + G \rightleftharpoons HG$

K_2 : constante d'équilibre associée à l'équilibre $HG + H \rightleftharpoons H_2G$

$\Delta\delta_{HGmax}$: déplacement chimique associé au complexe pur monomérique

$\Delta\delta_{H_2Gmax}$: déplacement chimique associé au complexe pur dimérique

Du fait de sa stœchiométrie, le complexe dimérique se forme principalement entre 0 et 2 équivalents d'anion ajouté. Dans la détermination de la deuxième constante d'équilibre, un poids plus important pourra être accordé à ces points. L'ajout d'une plus grande quantité d'anion pousse ensuite le système vers la formation du complexe monomérique. La titration renseigne alors peu sur la formation du complexe dimérique. En revanche, le *Job plot* renferme plus d'informations. D'une part, il s'agit d'une expérience spécialement conçue pour visualiser la formation des différents complexes en solution. D'autre part, les concentrations utilisées sont, en général, plus élevées que pour la titration, favorisant ainsi la formation de complexes de plus haute stœchiométrie. Avec quatre paramètres à déterminer, l'incertitude mathématique sur la détermination de ces constantes est beaucoup plus forte que dans le cas 1/1 et de nombreux groupes de valeurs sont capables de « fitter » les points expérimentaux. On ne retiendra que les solutions où $\Delta\delta_{HGmax}$ et $\Delta\delta_{H_2Gmax}$ sont proches de la valeur déterminée graphiquement.



Modèle	K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	$\Delta\delta_{HGmax}$ (ppm)	$\Delta\delta_{H_2Gmax}$ (ppm)
1/1	89	/	0,90	/
2/1	77	13	0,91	0,99

Figure I-35 : Influence des modèles 1/1 et 2/1 sur les constantes d'association du composé **I-5a** avec du TBACl – Suivi des protons aromatiques.

La meilleure solution donne une constante K_2 quasiment 8 fois inférieure à K_1 . Le paramètre de coopérativité permet d'interpréter ce résultat. La coopérativité α est un outil permettant de déterminer si la formation du complexe monomérique facilite ou rend le deuxième équilibre plus difficile. En effet, la formation du complexe 2/1 peut se faire par plusieurs chemins. Si l'on suppose deux récepteurs différents : H et H' , le premier récepteur peut venir former le complexe monomérique suivi du deuxième qui forme ainsi le complexe dimérique. Le chemin inverse est également possible : H' vient former le complexe suivi de H .

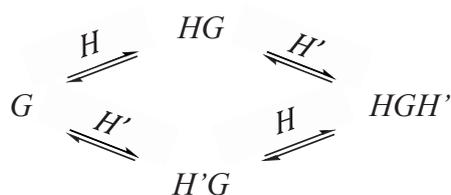


Schéma I-49 : Equilibres de formation du complexe dimérique.

Si les deux ligands sont identiques et que chaque micro-équilibre est équivalent (constante d'association K), il est possible d'écrire $K_1 = 2.K$ et $K = 2.K_2$ et donc $K_1 = 4.K_2$. Le paramètre de coopérativité est donc défini de la manière suivante : $\alpha = 4.K_2/K_1$. Si α est supérieur à 1, cela signifie alors que la première complexation facilite la formation du deuxième complexe. Inversement et comme dans notre cas, si α est inférieur à 1, la formation du premier complexe défavorise la formation du deuxième. En effet, après la formation du composé HG , la charge de l'anion est répartie à la fois sur l'anion et sur le récepteur. Ainsi, la charge « vue » par le deuxième ligand est plus faible et la complexation est plus difficile.

A partir des constantes d'équilibre K_1 et K_2 obtenues (Figure I-35), on peut également estimer les concentrations de chaque complexe en solution.

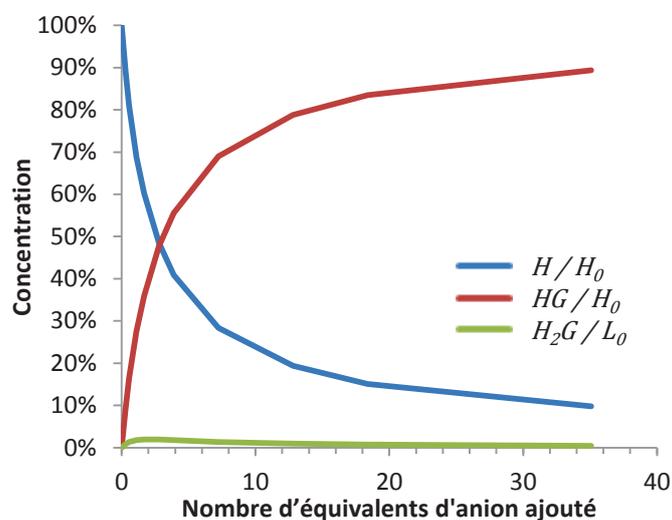


Figure I-36 : Fraction molaire des espèces en solution – Titration du composé **I-5a** par du TBACl.

Dans ce cas, la concentration en complexe dimérique ne dépasse pas 2% et K_1 diffère peu dans les deux modèles. Ainsi, il est légitime de calculer les constantes d'association en utilisant le modèle 1/1.

Entrée	Composé	Cl ⁻	Br ⁻	HSO ₄ ⁻	NO ₃ ⁻
1	I-4a	47	16	36	10
2	I-5a	89	11	42	29
3	I-14	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	I-15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	I-16	85	18	<10	27
6	I-17	267	33	<10	<10
7	I-18	<10	<10	<10	<10
8	I-19	<10	<10	<10	<10

Tableau I-9 : Constante de stabilité K_a exprimée en M^{-1} déterminée dans l'acétone- d_6 et l'acétone.

Finalement, il a été possible de déterminer des constantes d'association par RMN ¹H à partir des courbes de titration avec les anions faiblement basiques. Ceux-ci forment des complexes faibles avec des constantes d'équilibre inférieures à $300 M^{-1}$. Les complexes les plus stables formés sont obtenus avec les chlorures, cependant avec une préférence pour les molécules portant les groupements anilines (Tableau I-9, entrées 2 et 6). Ceux-ci, portant deux protons sur la fonction amine, permettent alors de former plus de liaisons hydrogènes que les phénols correspondants.

De manière surprenante, les composés portant des amides (Tableau I-9, entrées 7 et 8) ne forment aucun complexe, y compris dans des solvants apolaires tels que le chloroforme. Les hydrogénosulfates et nitrates sont également peu liés ($K_a < 100 M^{-1}$) par les ligands. De plus, la partie aromatique positionnée en *méso* ne change pas considérablement les constantes de stabilité, l'ordre de grandeur restant similaire (Tableau I-9, entrées 1 et 2, entrées 5 et 6).

Finalement, la co-cristallisation du ligand **I-4a** en présence d'un équivalent de chlorure de tétrabutylammonium a permis d'isoler un monocristal approprié pour la diffraction des rayons X.

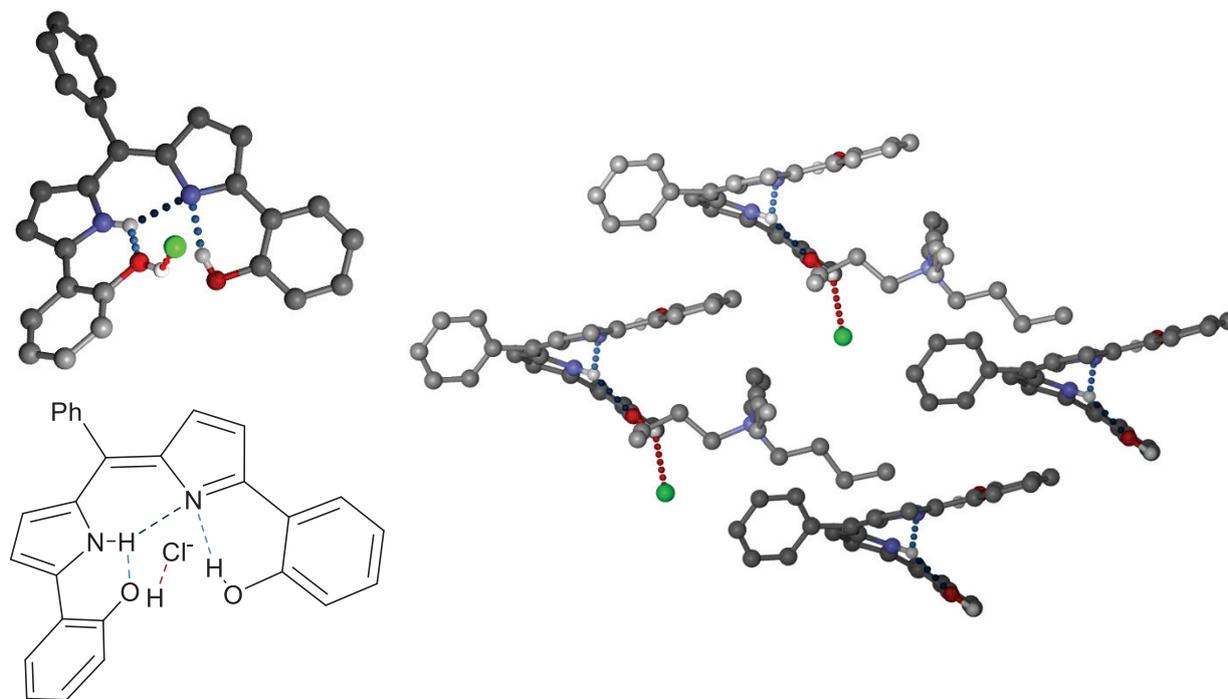


Figure I-37 : Structure X du composé **I-4a** en présence de TBACl.

Un réseau de liaison hydrogène est encore observé. Les phénols sont placés cette fois-ci dans une conformation « in-in » qui est assurée par des liaisons intramoléculaires avec la partie dipyrrométhène. Ainsi, un proton phénolique est lié à l'azote hybridé sp^2 du dipyrrométhène tandis que le NH correspondant forme une deuxième liaison avec l'oxygène du deuxième phénol. Ce dernier demeure libre pour venir complexer le chlorure (la distance $O(H)\cdots Cl$ est alors de 3,04 Å). Le proton en *ortho* du phénol ne semble pas participer à la formation du complexe (la distance $C(H)\cdots Cl$ est de 3,68 Å). Si les liaisons intramoléculaires favorisent la conformation « in-in » du récepteur, elles sont malheureusement trop fortes, et empêchent alors les deux groupements donneurs de liaisons hydrogènes d'être disponibles simultanément pour venir coordonner l'anion. Finalement, à l'état solide, un « bras » du récepteur forme un angle de $16,9^\circ$ de manière à pouvoir « accueillir » une partie du tétrabutylammonium (distance moyenne de 2,85 Å). Une interaction faible entre le tétrabutylammonium est donc possible à l'état solide bien que celle-ci ne soit pas observée en solution (les déplacements chimiques des protons des tétrabutylammoniums ne subissent pas de changements supérieurs

à 0,1 ppm). Les deux molécules co-cristallisent donc en formant alternativement des plans de tétrabutylammoniums puis de ligands.

La structure obtenue est en accord avec la proposition du modèle de complexe 1/1 récepteur/anion. De plus, elle est également en accord avec l'observation des déplacements chimiques lors de la titration d'**I-17** par du TBACl. Les molécules portant les anilines possèdent de meilleures constantes d'équilibre que les phénols. Ceci s'explique par la présence de deux protons dont l'un peut être engagé dans une liaison intramoléculaire alors que l'autre reste disponible pour complexer l'anion.

I. 4. 4. Conclusion

Pour conclure, les différents ligands, initialement synthétisés pour la catalyse d'oxydation ont été testés pour leurs propriétés de complexation d'anion. Ainsi, les constantes d'associations avec différents anions basiques (F^- , $H_2PO_4^-$) ou non (Cl^- , Br^- , HSO_4^- , NO_3^-) ont été évaluées dans l'acétone soit par RMN soit spectroscopie UV.

L'étude RMN et la structure X obtenu sur le complexe de chlorure a permis de montrer que l'anion, si complexé, tend à se placer à l'extérieur du ligand, en ne faisant pas intervenir la partie dipyrrométhène déjà engagée dans plusieurs liaisons hydrogènes. Ainsi, les meilleures affinités sont obtenues pour la complexation des ions chlorures avec les groupements anilines, suivi par les groupements phénols. Les ligands portant les groupements acétamides, pourtant largement représentés dans la littérature, se sont révélés être complètement inefficace avec cette problématique. Les structures de diffraction aux rayons X obtenus sur ces ligands ont montré deux conformations possibles, « in-in » et « in-out », selon que les deux « bras » du ligand pointent vers l'intérieur ou l'extérieur du ligand. Dans ces deux structures, les protons N-H des acétamides pointent l'intérieur du ligand et ne permettent donc pas le mode de complexation observé précédemment. Finalement, les valeurs obtenues diffèrent peu selon qu'un groupement pentafluorophényle est introduit en position *méso* ou non.

I. 5. Partie expérimentale

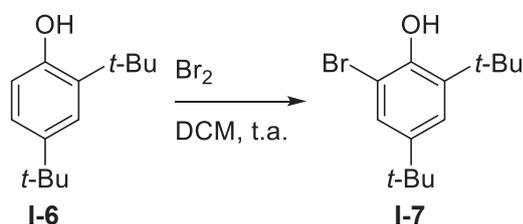
All reactions were performed under an argon atmosphere using Schlenk techniques. THF was freshly distilled over sodium/benzophenone. Dichloromethane, acetonitrile and pyrrole were distilled over CaH_2 . ZnCl_2 was dried by refluxing 2 g in 10 mL of thionyl chloride and removing all the volatile compounds *in vacuo*. Benzaldehyde was distilled before use. 2-Chloroanisole and pentafluorobenzaldehyde were purchased from Aldrich and used as received.

Analytical TLC was performed on ready-made plates coated with silica gel on aluminum (Merck 60 F₂₅₄). Products were visualized by ultraviolet light or treatment with permanganate solution followed by gentle heating. Flash chromatography was performed using silica gel (60 Å, particle size 40-63 μm).

NMR spectra were recorded on a Bruker ALS-300 MHz spectrometer with a QNP probe in CDCl_3 . ^1H and ^{13}C chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield to tetramethylsilane using the residual solvent signal as internal standard. ^{19}F spectra are referenced to CFCl_3 . Proton (^1H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad signal), coupling constant(*S*) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. UV spectra were recorded on a Shimadzu UVmini-1240. High resolution mass spectrometry spectra are recorded on BrukerMicroQTOF-Q II XL.

• Preparation of 1-bromo-3,5-di-tert-butyl-2-methoxybenzene I-8

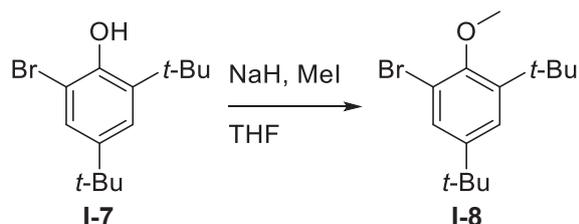
Preparation of 1-bromo-3,5-di-tert-butylphenol I-7



2,4-Di-*tert*-butylphenol **I-6** ($M = 206.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 5.0 \text{ g}$, $n = 24.2 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was dissolved in dichloromethane ($V = 50 \text{ mL}$). Upon addition of Br_2 , the resulting brown coloration disappeared in few seconds. Bromine was added until the coloration remained ($M = 159.81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 3.10$, $m = 3.87 \text{ g}$, $V = 1.25 \text{ mL}$, $n = 24.2 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The mixture is then further stirred for 15 minutes and then washed with saturated sodium thiosulfate and water. The organic phase was then dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness.

The product **I-7** was obtained as an off-white solid without further purification. ($M = 285.23 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 6.63 \text{ g}$, $n = 23.2 \text{ mmol}$, 96% yield). m.p. 60-62°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.36$ (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.69 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 148.2$ (C), 143.8 (C), 136.9 (C), 126.4 (CH), 123.8 (CH), 112.1 (C), 35.7 (C), 34.6 (C), 31.6 (3 x CH_3), 29.6 (3 x CH_3). Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹⁵⁵

Preparation of 1-bromo-3,5-di-tert-butyl-2-methoxybenzene I-8



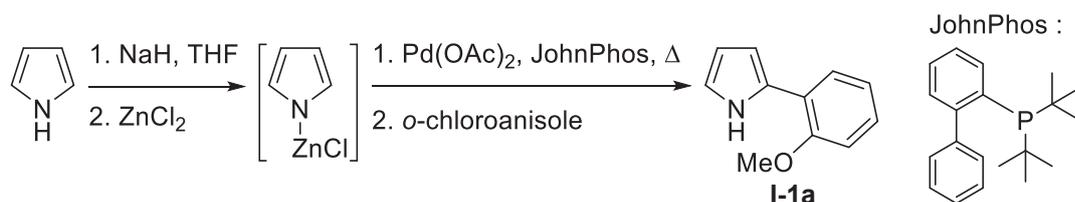
1-Bromo-3,5-di-tert-butyl-2-methoxybenzene was methylated using methyl iodide in anhydrous tetrahydrofuran. 2-bromo-4,6-di-tert-butylphenol ($M = 285.23 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 5.0 \text{ g}$, $n = 17.5 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was placed in a dried and inert schlenk. Anhydrous THF ($V = 20 \text{ mL}$), sodium hydride ($M = 24.00 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 700 \text{ mg}$, $n = 17.5 \text{ mmol}$, 60% in mineral oil, 1.0 eq) and methyl iodide ($M = 141.94 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 2.3$, $m = 2.98 \text{ g}$, $V = 1.3 \text{ mL}$, $n = 21.0 \text{ mmol}$, 1.2 eq) was added in this order. The mixture was stirred for 4 hours. After completion of the reaction, the organic phase was evaporated under reduced pressure, diluted in dichloromethane and washed with brine. The resulting organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered, evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel as a slight yellow oil. ($M = 299.25 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 5.18 \text{ g}$, $n = 17.3 \text{ mmol}$, 99% yield, $R_f = 0.72$ Hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.43$ (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 154.3$ (C), 147.3 (C), 144.2, 129.0 (C), 123.7 (CH), 117.8 (CH), 61.4 (CH_3), 35.8 (C), 34.7 (C), 31.5 (3 x CH_3), 31.1 (3 x CH_3). Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹⁵⁶

¹⁵⁵ Velder, J.; Robert, T.; Weidner, I.; Neudörfel, J.-M.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1309–1315.

¹⁵⁶ Agapie, T.; Golisz, S.; Tofan, D.; Bercaw, J. Non-Metallocene Organometallic Complexes and Related Methods and Systems. Wo Patent 036,882/A1, March 27, 2008.

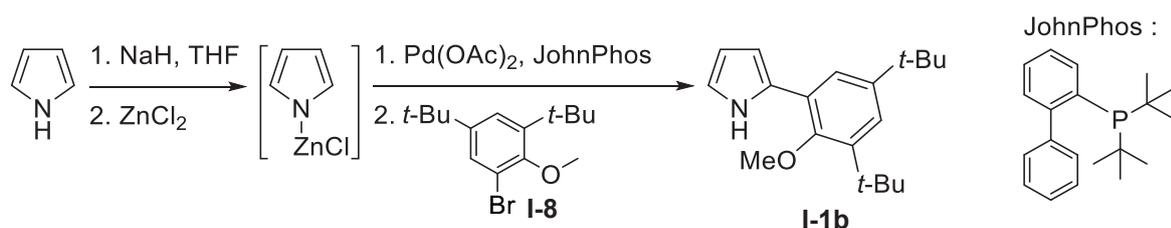
- **Preparation of 2-aryl-1H-pyrrole**

Preparation of 2-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrrole I-1a

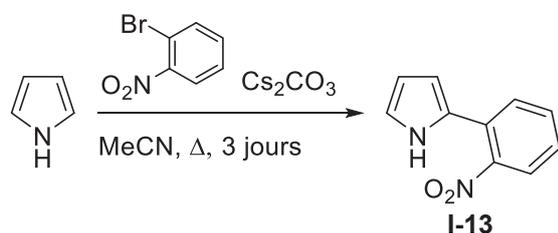


This compound is prepared according to the methodology described by Sadighi *et al.*¹⁰⁵ All the reagents and solvents are dried and degassed before use.

In a 50-mL Schlenk tube dried and inerted with argon, was placed NaH ($M = 24.00 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 160 \text{ mg}$, $n = 4.0 \text{ mmol}$, 60% in mineral oil, 4.0 eq). Sodium hydride was washed 3 times with 5 mL of pentane and dried under reduced pressure for 30 minutes. 2 mL of THF were added to obtain a suspension. Pyrrole ($M = 67.09 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 268 \text{ mg}$, $n = 4.0 \text{ mmol}$, 4.0 eq) was then carefully added. The resulting mixture was stirred until no further gas was formed. At this point, a solution of anhydrous ZnCl_2 ($V = 8.0 \text{ mL}$, 0.5 M in dry THF, 4.0 eq) was slowly added (exothermicity) and the mixture was stirred for 30 minutes. Chloroanisole ($M = 142.58 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 143 \text{ mg}$, $n = 1.0 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was then added followed by JohnPhos ($M = 298.41 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 2 \text{ mg}$, $n = 0.005 \text{ mmol}$, 0.005 eq) and palladium (II) acetate ($M = 224.51 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 1 \text{ mg}$, $n = 0.005 \text{ mmol}$, 0.005 eq). The mixture was heated under reflux for 24 hours. The obtained suspension was diluted with Et_2O and was quickly filtered over Celite®. The mixture was then extracted with Et_2O , the organic phases were washed with water and dried over Na_2SO_4 . Evaporation under reduced pressure gave yellow oil. Elution with pentane over Celite® and further elution of the compound with Et_2O followed by evaporation of the volatile afforded **4** as a slow crystallizing solid. ($M = 173.21 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 161 \text{ mg}$, $n = 0.93 \text{ mmol}$, 93% yield, $R_f = 0.35$ Cy/DCM 5/2). $m.p. = 66\text{-}67 \text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.90$ (bs, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 (ddd, $J = 2.7, 2.7, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 (ddd, $J = 3.8, 2.5, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.49 (ddd, $J = 3.4, 2.7, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8$ (C), 129.9 (C), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 121.5 (C), 121.2 (CH), 117.9 (CH), 111.7 (CH), 108.9 (CH), 106.2 (CH), 55.7 (CH₃). Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹⁰⁵

Preparation of 2-(3,5-di-*tert*-butyl-2-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrole **I-1b**

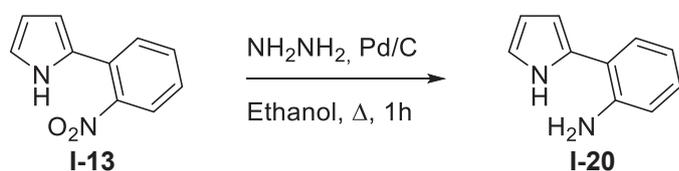
Compound **I-1b** was synthesized according to the previous procedure. The following quantities were used pyrrole ($M = 67.09 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 671 \text{ mg}$, $n = 10.0 \text{ mmol}$, 4.0 eq), sodium hydride ($M = 24.00 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 400 \text{ mg}$, $n = 10.0 \text{ mmol}$, 60% in mineral oil, 4.0 eq), zinc (II) chloride ($V = 20.0 \text{ mL}$, 0.5 M in dry THF, 4.0 eq), palladium (II) acetate ($M = 224.51 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 3 \text{ mg}$, $n = 0.0125 \text{ mmol}$, 0.005 eq), JohnPhos ($M = 298.41 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 4 \text{ mg}$, $n = 0.0125 \text{ mmol}$, 0.005 eq) and 1-bromo-2-methoxy-3,5-di-*tert*-butylbenzene **I-8** ($M = 299.25 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 748.1 \text{ mg}$, $n = 2.5 \text{ mmol}$, 1.0 eq). A sealed tube equipped with a rubber septum was used in the first place. The tube was sealed before heating to 100°C . The product **I-1b** was purified by column chromatography over silica gel. ($M = 285.43 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 500 \text{ mg}$, $n = 1.75 \text{ mmol}$, 70% yield, $R_f = 0.35 \text{ Cy}$). m.p. = $100\text{-}104^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 9.19 \text{ (s, 1H)}$, $7.38 \text{ (d, } J = 2.5 \text{ Hz, 1H)}$, $7.25 \text{ (d, } J = 2.5 \text{ Hz, 1H)}$, $6.90 \text{ (ddd, } J = 2.6, 2.6, 1.6 \text{ Hz, 1H)}$, $6.47 \text{ (ddd, } J = 3.8, 2.6, 1.5 \text{ Hz, 1H)}$, $6.30 \text{ (ddd, } J = 3.4, 2.7, 2.7 \text{ Hz, 1H)}$, 3.45 (s, 3H) , 1.45 (s, 9H) , 1.34 (s, 9H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 153.8 \text{ (C)}$, 146.1 (C) , 142.3 (C) , 130.3 (C) , 126.0 (C) , 124.6 (CH) , 122.8 (CH) , 118.2 (CH) , 108.8 (CH) , 106.8 (CH) , $60.5 \text{ (CH}_3\text{)}$, 35.5 (C) , 34.7 (C) , $31.6 \text{ (3 x CH}_3\text{)}$, $31.2 \text{ (3 x CH}_3\text{)}$. Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹⁰⁰

Preparation of 2-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole **I-13**

In a two-neck dried round bottom flask under argon was dissolved 1-bromo-2-nitrobenzene ($M = 202.01 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 4.07 \text{ g}$, $n = 0.020 \text{ mmol}$, 1.0 eq) in 200 mL of dry acetonitrile. Cesium carbonate ($M = 325.82 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 13.11 \text{ g}$, $n = 0.040 \text{ mmol}$, 2.0 eq) and pyrrole ($M = 67.09 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 5.43 \text{ g}$, $V = 5.6 \text{ mL}$, $n = 0.081 \text{ mmol}$, 4.0 eq) were added. The resulting mixture was stirred for 3 days under inert atmosphere under reflux. All the volatile

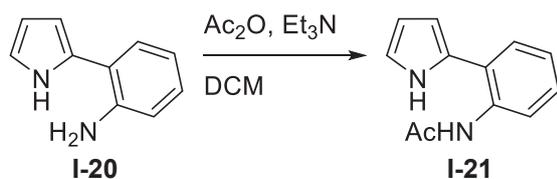
compounds were evaporated under vacuum and the resulting residue was dissolved in Et₂O. The organic phase was washed several times with water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, evaporated under reduced pressure and the product **I-13** was purified by column chromatography (M = 188.19 g.mol⁻¹, n = 0.013 mol, m = 2.41 g, 65% yield, R_f = 0.40 Cy/DCM 1/1) as a brown solid. m.p. = 39-40 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.93 (bs, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.44 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.51 – 6.46 (m, 1H), 6.32 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.1 (C), 132.4 (CH), 130.7 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (C), 126.3 (C), 124.4 (CH), 120.6 (CH), 111.0 (CH), 110.1 (CH). Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹¹⁶

Preparation of 2(2-aminophenyl)-1H-pyrrole **I-20**



Under inert atmosphere were placed 2-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole **I-13** (M = 188.19 g.mol⁻¹, 400 mg, n = 2.13 mmol) and absolute ethanol (20 mL). Palladium on charcoal (Pd/C 10%, M = 106.42 g.mol⁻¹, m = 226 mg, n = 0.21 mmol) were added. After homogenizing during 5 minutes, the mixture was heated under reflux and hydrazine hydrate (M = 50.06 g.mol⁻¹, V = 2 mL, n = 43 mmol) was slowly added. Evolution of gas was rapidly observed. The mixture was stirred for one hour at reflux, then cooled down to room temperature, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in dichloromethane, washed several times with water, dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. Recrystallization of the crude from DCM/Cyclohexane (1/1) afforded the pure product **I-20**. (M = 158.20 g.mol⁻¹, m = 303 mg, n = 1.92 mmol, 90% yield). m.p. = 119-121°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.63 (bs, 1H), 7.26 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 6.48 - 6.41 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (bs, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.4 (C), 129.7 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 119.9 (C), 119.3 (CH), 118.2 (CH), 116.7 (C), 109.5 (CH), 107.5 (CH). Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹⁵⁷

¹⁵⁷ Cadogan, J. I. G.; Clark, B. A. J.; Ford, D.; MacDonald, R. J.; MacPherson, A. D.; McNab, H.; Nicolson, I. S.; Reed, D.; Sommerville, C. C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5173–5183.

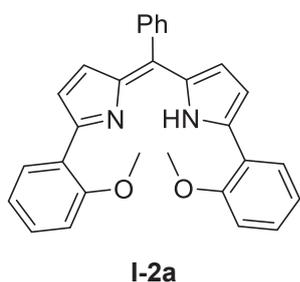
Preparation of 2-(2-acetamidophenyl)-1H-pyrrole

2-(2-aminophenyl)-1H-pyrrole **I-20** ($M = 158.20 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 303 \text{ mg}$, $n = 1.92 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was placed in a schlenk tube under argon. Dichloromethane ($V = 5 \text{ mL}$) and triethylamine ($V = 285 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 1.99 \text{ mmol}$, 1.0 eq) were added and the mixture was stirred for 10 minutes. Acetic anhydride ($M = 102.09 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 230 \text{ mg}$, $n = 2.25 \text{ mmol}$, 1.1 eq) was finally slowly added. The reaction was monitored by TLC (Cyclohexane/DCM 1/1). Upon completion, the reaction mixture was then washed several times with a saturated sodium carbonate solution. The organic phase was dried over sodium sulfate. The organic solvent was partially removed by evaporation under reduced pressure until crystals started to form. At this point, the resulting mixture was cooled in an ice bath. The crystals were filtered and washed with cold cyclohexane and dried under reduced pressure to give the pure product **I-21** ($M = 200.24 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 308 \text{ mg}$, $n = 1.54 \text{ mmol}$, 80% yield, $R_f = 0.24 \text{ Cy/DCM 1/1}$) as a colorless solid. m.p. = 114-121°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.84$ (bs, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.29 (ddd, $J = 6.7, 6.7, 1.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.12 (dd, $J = 7.4, 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.34 (bs, 2H), 2.08 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.0$ (C), 134.8 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (C), 124.6 (CH), 124.3 (C), 122.0 (CH), 119.6 (CH), 109.9 (CH), 108.3 (CH), 24.8 (CH₃). HR-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ C₁₂H₁₂N₂NaO calcd 223.0842 found 223.0834.

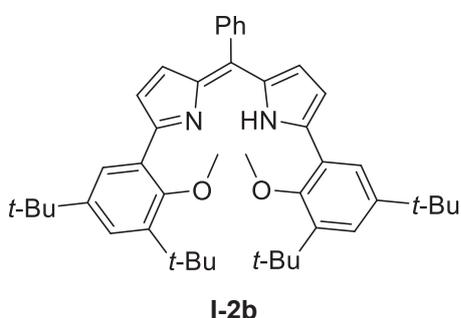
- **General preparation of dipyrromethene**

2-Aryl-1H-pyrrole (2 mmol, 1.0 eq) and the aromatic aldehyde (1 mmol, 0.5 eq) were degassed in a schlenk tube for 5 minutes. 20 mL of degassed anhydrous dichloromethane were then added followed by TFA ($M = 114.02 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.49$, $m = 23 \text{ mg}$, $V = 15 \text{ }\mu\text{L}$, 0.2 mmol, 0.1 eq). The mixture was monitored by TLC: an aliquot was taken from the reaction, oxidized with DDQ and allowed to develop on TLC. After completion of the reaction, DDQ ($M = 227.00 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 227 \text{ mg}$, 1 mmol, 0.5 eq) or *p*-chloranil ($M = 245.88 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 246 \text{ mg}$, 1 mmol, 0.5 eq) was added and the resulting mixture was further stirred at room temperature for 1 hour. The mixture turned red rapidly. The resulting mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and the organic layer was filtered

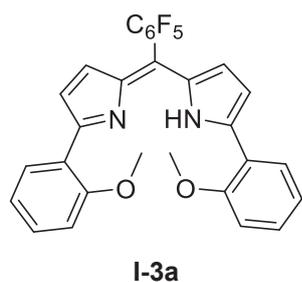
through a short pad of Celite® with DCM. The crude compound was purified by column chromatography on silica gel.



Reaction performed with benzaldehyde ($M = 106.12 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.04$, $m = 106 \text{ mg}$, $V = 102 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 1 \text{ mmol}$, 0.5 eq), 2-(2-methoxyphenyl)-*1H*-pyrrole ($M = 173.21 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 346 \text{ mg}$, $n = 2 \text{ mmol}$, 1.0 eq), 4 hours of reaction and DDQ. The product **I-2a** was purified by column chromatography ($M = 432.52 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 303 \text{ mg}$, $n = 0.7 \text{ mmol}$, 70% yield, $R_f = 0.55 \text{ Cy/AcOEt } 5/3$) as a purple solid. m.p. = $95\text{-}97 \text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.06$ (dd, $J = 7.7$, 1.6 Hz , 2H), $7.59 - 7.51$ (m, 2H), $7.51 - 7.41$ (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 2H), $6.70 - 6.57$ (m, 2H), 3.84 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 157.5 (2 x CH), 154.0 (2 x CH), 140.4 (CH), 130.4 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 126.4 (2 x C), 121.9 (2 x CH), 121.5 (2 x C), 121.0 (2 x CH), 120.6 (2 x C), 119.7 (2 x CH), 111.8 (C), 111.7 (2 x CH), 107.1 (C), 56.0 (2 x CH_3). $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ calcd 433.1911 found 433.1890. Spectroscopic data were identical to previous literature reports.⁹³

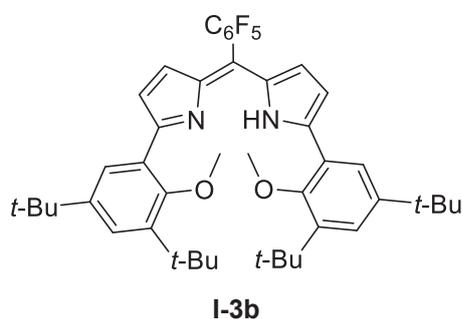


Reaction performed with benzaldehyde ($M = 106.12 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.04$, $m = 106 \text{ mg}$, $V = 102 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 1 \text{ mmol}$, 0.5 eq), 2-(2-methoxy-3,5-di-*tert*-butylphenyl)-*1H*-pyrrole ($M = 285.43 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 571 \text{ mg}$, $n = 2 \text{ mmol}$, 1.0 eq), 4 hours of reaction and *p*-chloranyl. The product **I-2b** was purified by column chromatography ($M = 656.96 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 283 \text{ mg}$, $n = 0.43 \text{ mmol}$, 43% yield, $R_f = 0.22 \text{ Cy/DCM } 5/1$) as a purple solid. m.p. = $220\text{-}222 \text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64 - 7.55$ (m, 2H), $7.56 - 7.42$ (m, 5H), 7.35 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.63 (s, 6H), 1.42 (s, 18H), 1.31 (s, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.1$ (2 x C), 154.2 (2 x C), 145.3 (2 x C), 142.0 (2 x C), 141.1 (2 x C), 138.9 (C), 137.9 (C), 131.0 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.8 (CH), 125.1 (2 x CH), 124.9 (2 x CH), 119.0 (2 x CH), 61.6 (2 x CH_3), 35.3 (2 x C), 34.5 (2 x C), 31.5 (6 x CH_3), 31.0 (6 x CH_3). Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹⁰⁰



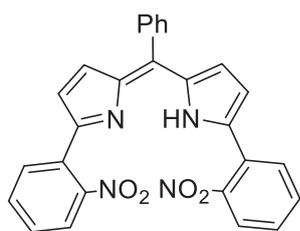
Reaction performed with pentafluorobenzaldehyde ($M = 196.08$ g.mol⁻¹, $m = 196$ mg, $n = 1$ mmol, 0.5 eq), 2-(2-methoxyphenyl)-*1H*-pyrrole ($M = 173.21$ g.mol⁻¹, $m = 346$ mg, $n = 2$ mmol, 1.0 eq), 1 hour of reaction and *p*-chloranil. The product **I-3a** was purified by column chromatography ($M = 522.48$ g.mol⁻¹, $m = 402$ mg, $n = 0.77$ mmol, 77% yield,

$R_f = 0.52$ DCM/AcOEt 5/1) as a purple solid. m.p. = 104-105 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.48$ (bs, 1H), 8.06 (bd, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 1.5$ Hz, 2H), 7.09 – 6.94 (m, 6H), 6.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -138.69$ (dd, $J = 22.0, 6.8$ Hz, 2F), -153.64 (t, $J = 21.0$ Hz, 1F), -161.81 (ddd, $J = 22.1, 22.1, 7.2$ Hz, 2F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.5$ (2 x CH), 154.0 (2 x C), 145.1 (bd, $J = 244.7$ Hz, 2 x C-F), 141.4 (bd, $J = 255.7$ Hz, C-F), 140.4 (2 x C), 137.4 (bd, $J = 253.7$ Hz, 2 x C-F), 130.4 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 126.6 (2 x C), 121.8 (2 x C), 121.0 (2 x CH), 120.5 (C), 119.7 (2 x CH), 112.4 (bt, $J = 19.5$ Hz, C), 111.7 (2 x CH), 55.9 (2 x CH₃). Spectroscopic data were identical to previous literature reports.¹¹³



Reaction performed with pentafluorobenzaldehyde ($M = 196.08$ g.mol⁻¹, $m = 196$ mg, $n = 1$ mmol, 0.5 eq), 2-(2-methoxy-3,5-di-*tert*-butylphenyl)-*1H*-pyrrole ($M = 285.43$ g.mol⁻¹, $m = 571$ mg, $n = 2$ mmol, 1.0 eq), 1 hour of reaction and *p*-chloranil. The product **I-3b** was purified by column chromatography

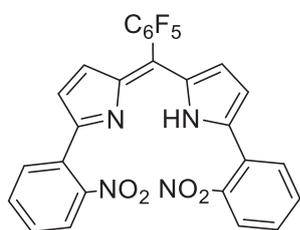
($M = 791.46$ g.mol⁻¹, $m = 396$ mg, $n = 0.5$ mmol, 50% yield, $R_f = 0.41$ Cy/DCM 5/1) as a purple solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.53$ (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 1.43 (s, 18H), 1.32 (s, 18H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -138.82$ (dd, $J = 23.9, 8.3$ Hz, 2F), -153.56 (t, $J = 21.0$ Hz, 1F), -161.79 (ddd, $J = 22.1, 22.1, 7.1$ Hz, 2F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.4$ (2 x C), 155.9 (2 x C), 145.7 (2 x C), 145.1 (2 x C-F), 142.4 (2 x C), 142.2 (C), 140.9 (2 x C), 137.5 (2 x C-F), 126.9 (2 x CH), 126.6 (2 x C), 125.6 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 122.2 (C-F), 120.4 (2 x CH), 113.5 (C), 62.1 (2 x CH₃), 35.5 (2 x C), 34.7 (2 x C), 31.7 (6 x CH₃), 31.2 (6 x CH₃). HR-MS: $[M+H]^+$ C₄₅H₅₂F₅N₂O₂ calcd 747.3949 found 747.3956.

**I-14**

Reaction performed with benzaldehyde ($M = 106.12 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.04$, $m = 106 \text{ mg}$, $V = 102 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 1 \text{ mmol}$, 0.5 eq), 2-(2-nitrophenyl)-*IH*-pyrrole ($M = 188.19 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 376 \text{ mg}$, $n = 2 \text{ mmol}$, 1 eq), 11 hours of reaction and *p*-chloranil. The product **I-14** was purified by column chromatography ($M = 462.46 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 254 \text{ mg}$, $n = 0.55 \text{ mmol}$, $55\% \text{ yield}$, $R_f = 0.25 \text{ DCM/AcOEt } 5/1$) as a red solid. m.p. = $203\text{-}205^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 12.55$ (bs, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.8, 1.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.80 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.68 (ddd, $J = 7.9, 7.9, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 (bs, 5H), 6.74 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.67 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 151.2$ (2 x C), 150.0 (C), 142.8 (2 x C), 142.7 (C), 137.6 (CH), 133.1 (2 x CH), 132.0 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 130.9 (2 x CH), 130.8 (2 x CH), 130.2 (2 x C), 128.8 (2 x CH), 127.3 (2 x C), 124.7 (2 x CH), 118.9 (2 x CH). HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$ calcd 463.1400 found 463.1401.

X-ray diffraction analysis:

Empirical formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$; molecular weight = 463.5 g.mol^{-1} ; crystal system: monoclinic; space group: C2/c; $a = 13.177(1) \text{ \AA}$; $b = 12.3257(7) \text{ \AA}$; $c = 14.932(1) \text{ \AA}$; $\beta = 109.23(1)^\circ$; $V = 2289.9(4) \text{ \AA}^3$; crystal description: cube; crystal color: red; crystal size: $0.288 \times 0.306 \times 0.455 \text{ mm}^3$; $Z = 4$; $T = 293 \text{ K}$; $d = 1.344$; $\mu = 0.093 \text{ mm}^{-1}$; Number of independent reflections: 2686; $R_{\text{int}} = 0.016$; $R(\text{F}) = 0.0439$; $R_w(\text{F}) = 0.0465$; $S = 1.17$; $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.28 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; $\Delta\rho_{\text{max}} = +0.19 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; Number of reflections used: 1774; Number of refined parameters: 161; absorption correction: analytical.

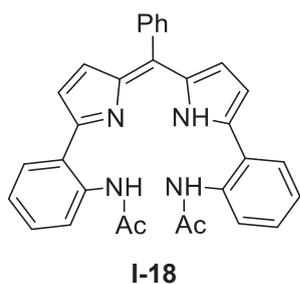
**I-15**

Reaction performed with pentafluorobenzaldehyde ($M = 196.08 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 196 \text{ mg}$, $n = 1 \text{ mmol}$, 0.5 eq), 2-(2-nitrophenyl)-*IH*-pyrrole ($M = 188.19 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 376 \text{ mg}$, $n = 2 \text{ mmol}$, 1 eq), 11 hours of reaction and *p*-chloranil. The product **I-15** was purified by column chromatography ($M = 552.42 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 387 \text{ mg}$, $n = 0.7 \text{ mmol}$, $70\% \text{ yield}$, $R_f = 0.45 \text{ DCM/AcOEt } 5/2$) as a red solid. m.p. = $208\text{-}210^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 12.19$ (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.8, 1.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.82 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.72 (ddd, $J = 7.9, 7.9, 1.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.80 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Acetone- d_6): $\delta = -141.86$ (dd, $J = 21.5, 7.3 \text{ Hz}$, 2F), -156.06 (t, $J = 20.5 \text{ Hz}$, 1F), -164.03 (ddd, $J = 21.2, 21.2, 5.9 \text{ Hz}$, 2F); $^{13}\text{C NMR}$

(101 MHz, Acetone- d_6) : δ = 153.0 (2 x C), 150.0 (2 x C), 145.9 (bd, J = 246.5 Hz, 2 x C-F), 142.9 (bd, J = 252.4 Hz, C-F), 142.4 (2 x C), 138.8 (bd, J = 251.0 Hz, 2 x C-F), 133.2 (2 x CH), 132.2 (2 x CH), 131.3 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 126.7 (2 x C), 124.8 (2 x CH), 124.4 (C), 120.2 (2 x CH), 111.8 (dt, J = 19.7, 4.2 Hz, C). HR-MS: $[M+H]^+$ C₂₇H₁₄F₅N₄O₄ calcd 553.0930 found 553.0931.

X-ray diffraction analysis:

Empirical formula: C₂₇H₁₄F₅N₄O₄; molecular weight = 553.4 g.mol⁻¹; crystal system: monoclinic; space group: C2/c; a = 13.348(2) Å; b = 12.604(2) Å; c = 14.848(4) Å; β = 104.44(2); V = 2419.2(8) Å³; crystal description: cube; crystal color: orange; crystal size: 0.288×0.306×0.455 mm³; Z = 4; T = 293 K; d = 1.519; μ = 0.130 mm⁻¹; Number of independent reflections: 2865; R_{int} = 0.021; R(F) = 0.0488; R_w(F) = 0.0624; S = 1.03; $\Delta\rho_{\min}$ = -0.27 e⁻.Å⁻³; $\Delta\rho_{\max}$ = +0.32 e⁻.Å⁻³; Number of reflections used: 1811; Number of refined parameters: 183; absorption correction: analytical.



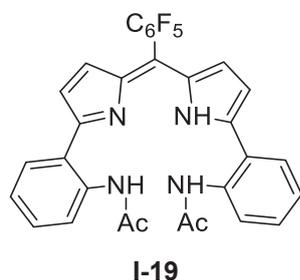
Reaction performed with benzaldehyde (M = 106.12 g.mol⁻¹, d = 1.04, m = 106 mg, V = 102 μ L, n = 1 mmol, 0.5 eq), 2-(2-acetamidophenyl)-1H-pyrrole **I-21** (M = 220.24 g.mol⁻¹, m = 440 mg, n = 2 mmol, 1.0 eq), 11 hours of reaction and *p*-chloranil. The product **I-18** was purified by column chromatography (M = 486.57 g.mol⁻¹, m = 219 mg, n = 0.45 mmol,

45% yield, R_f = 0.26 DCM/MeOH 50/1) as red solid. m.p. = 231-234°C. ¹H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) : δ = 12.17 (s, 1H), 10.43 (s, 2H), 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.60 (s, 5H), 7.39 (dd, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 168.9 (2 x C), 153.3 (2 x C), 141.8 (2 x C), 140.0 (C), 137.1 (C), 136.3 (2 x C), 131.3 (2 x CH), 130.3 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.0 (2 x CH), 124.6 (2 x CH), 124.5 (2 x CH), 122.4 (2 x CH), 122.3 (2 x CH), 118.2 (2 x C), 29.8 (2 x CH₃). HR-MS $[M+H]^+$ C₃₁H₂₇N₄O₂ calcd 487.2129 found 487.2115.

X-ray diffraction analysis:

Empirical formula: C₆₃H₅₆N₈O₅; molecular weight = 1005.19 g.mol⁻¹; crystal system: orthorhombic; space group: P2₁2₁2₁; a = 13.7103(5) Å; b = 19.1284(6) Å; c = 20.7670(8) Å; V = 5446.3(3) Å³; crystal description: needle; crystal color: green; crystal size: 0.120×0.169×0.411 mm³; Z = 4 ; T = 293 K; d = 1.226; μ = 0.079 mm⁻¹; Number of independent reflections: 12749; R_{int} = 0.037; R(F) = 0.0409; R_w(F) = 0.0461; S = 1.11; $\Delta\rho_{\min}$

= $-0.15 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; $\Delta\rho_{\text{max}} = +0.16 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; Number of reflections used: 6853; Number of refined parameters: 686; absorption correction: analytical.



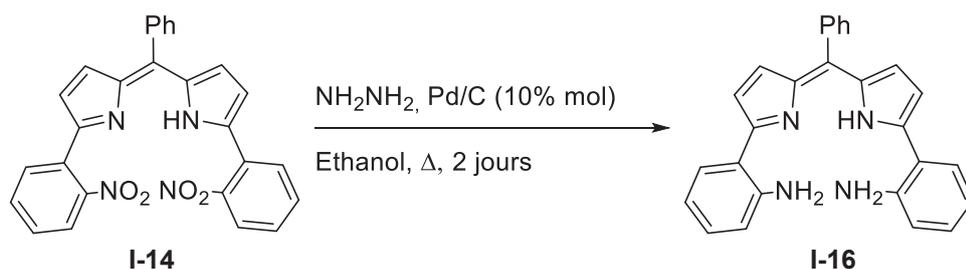
Reaction performed with pentafluorobenzaldehyde ($M = 196.08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 196 \text{ mg}$, $n = 1 \text{ mmol}$, 0.5 eq), 2-(2-acetamidophenyl)-1H-pyrrole **I-21** ($M = 220.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 440 \text{ mg}$, $n = 2 \text{ mmol}$, 1.0 eq), 11 hours of reaction and *p*-chloranil. The product **I-19** was purified by column chromatography ($M = 576.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 288 \text{ mg}$, $n = 0.5 \text{ mmol}$,

50% yield, $R_f = 0.32$ DCM/MeOH 25/1) as a red solid. m.p. = 242-245°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 11.95$ (s, 1H), 10.33 (s, 2H), 8.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.81 (dd, $J = 7.9, 1.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.42 (ddd, $J = 15.6, 7.3, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.23 (ddd, 7.9, 7.9, 1.2, 2H), 7.04 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J = 4.4, 2\text{H}$), 2.09 (s, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Acetone- d_6): $\delta = -100.96$ (dd, $J = 21.9, 6.5 \text{ Hz}$, 2F), -115.38 (t, $J = 20.6 \text{ Hz}$, 1F), $-123.06 - -123.47$ (m, 2F); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 169.4$ (2 x C), 158.6 (bd, $J = 354.5 \text{ Hz}$, 2 x C-F), 146.1 (bd, $J = 245.9 \text{ Hz}$, C-F), 138.8 (bd, $J = 245.8 \text{ Hz}$, 2 x C-F), 138.2 (2 x C), 131.0 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 129.8 (2 x C), 128.9 (2 x CH), 127.8 (C), 127.6 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 125.0 (2 x CH), 124.0 (2 x C), 120.7 (2 x C), 109.4 (C), 24.3 (2 x CH₃). $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ calcd 577.1657 found 577.1659.

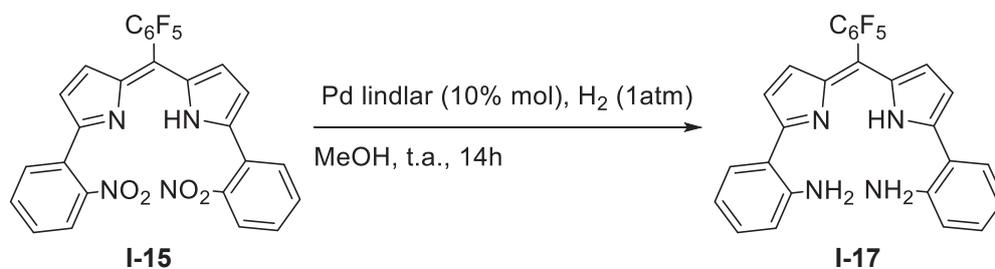
X-ray diffraction analysis:

Empirical formula: $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$; molecular weight = $576.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; crystal system: orthorhombic; space group: $\text{Pna}2_1$; $a = 9.082(2) \text{ \AA}$; $b = 12.980(3) \text{ \AA}$; $c = 22.444(7) \text{ \AA}$; $V = 2645.8(11) \text{ \AA}^3$; crystal description: needle; crystal color: red; crystal size: $0.215 \times 0.246 \times 0.532 \text{ mm}^3$; $Z = 8$; $T = 293 \text{ K}$; $d = 2.894$; $\mu = 0.233 \text{ mm}^{-1}$; Number of independent reflections: 3349; $R_{\text{int}} = 0.026$; $R(\text{F}) = 0.0343$; $R_w(\text{F}) = 0.0498$; $S = 1.08$; $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.15 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; $\Delta\rho_{\text{max}} = +0.18 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; Number of reflections used: 2683; Number of refined parameters: 379; absorption correction: analytical.

- Reduction of nitro compounds



Under inert atmosphere were placed **I-14** ($M = 462.46 \text{ g.mol}^{-1}$, 231.3 mg, $n = 0.5 \text{ mmol}$, 1.0 eq) and absolute ethanol (20 mL). Palladium on charcoal (Pd/C 10%, $M = 106.42 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 53.2 \text{ mg}$, $n = 0.05 \text{ mmol}$, 0.1 eq) were added. After homogenizing for 5 minutes, the mixture was heated under reflux and hydrazine hydrate ($M = 50.06 \text{ g.mol}^{-1}$, $V = 490 \mu\text{L}$, $n = 10 \text{ mmol}$, 20.0 eq) was slowly added. Evolution of gas was rapidly observed. The mixture was stirred for two days under reflux, then cooled down to room temperature, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in dichloromethane, washed several times with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The product **I-16** was purified by column chromatography using cyclohexane / dichloromethane mixture ($M = 402.50 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 157 \text{ mg}$, $n = 0.39 \text{ mmol}$, 78% yield, $R_f = 0.36 \text{ Cy/DCM 1/1}$). ϵ (497 nm) = $27.8 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. Red solid. m.p. = 201 – 207 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 12.24$ (bs, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.55 (bs, 5H), 7.14 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.2, 0.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.74 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 1.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 5.81 (bs, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 147.4$ (2 x C), 141.5 (2 x C), 138.3 (2 x C), 137.1 (2 x C), 131.5 (C), 131.3 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 117.7 (2 x CH), 117.5 (CH), 117.2 (C), 117.0 (2 x CH). HR-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4$ calcd 403.1917 found 403.1908.



Under inert atmosphere were placed **I-15** ($M = 552.42 \text{ g.mol}^{-1}$, 276 mg, $n = 0.50 \text{ mmol}$, 1.0 eq) and anhydrous methanol (20 mL). Palladium on charcoal (lindlar Pd/C 5%,

M = 106.41 g.mol⁻¹, m = 106.4 mg, n = 0.05 mmol, 0.1 eq) was added. After homogenizing for 5 minutes, hydrogen was bubbled in the medium using rubber balloon. The mixture was stirred for 15 hours at room temperature, then filtered and evaporated under reduced pressure. The product **I-17** was purified by column chromatography using cyclohexane/dichloromethane mixture (M = 492.45 g.mol⁻¹, m = 187 mg, n = 0.38 mmol, 76% yield, R_f = 0.35 Cy/DCM 1/1) as a red solid. m.p. = 211 – 215°C. ε (544 nm) = 28.8x10³ L.mol⁻¹.cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 11.99 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.91 (bs, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, Acetone-*d*₆): δ = -100.86 – -101.10 (m, 2F), -115.20 (tt, *J* = 2.0, 20.6 Hz, 1F), -123.04 – -123.28 (m, 2F); ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 153.0 (2 x C), 150.0 (2 x C), 142.4 (2 x C), 133.2 (2 x CH), 132.2 (2 x CH), 131.3 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 126.7 (2 x C), 124.8 (2 x CH), 124.5 (C), 120.2 (2 x CH). HR-MS: [M+H]⁺ C₂₇H₁₈F₅N₄ calcd 493.1446 found 493.1446. Carbons of the pentafluorophenyl group were not visible on the spectrum.

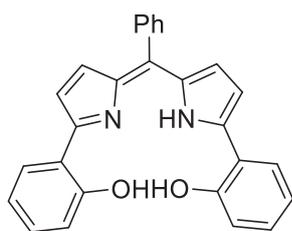
X-ray diffraction analysis:

Empirical formula: C₂₇H₁₇F₅N₄; molecular weight = 492.5 g.mol⁻¹; crystal system: orthorhombic; space group: Pbc_a; a = 45.297(5) Å; b = 10.549(5) Å; c = 9.291(5) Å; V = 4440(3) Å³; crystal description: cube; crystal color: dark purple; crystal size: 0.200×0.241×0.289 mm³; Z = 8; T = 293 K; d = 1.473; μ = 0.118 mm⁻¹; Number of independent reflections: 5290; R_{int} = 0.073; R(F) = 0.0607; R_w(F) = 0.0719; S = 1.10; Δρ_{min} = -0.25 e⁻.Å⁻³; Δρ_{max} = +0.28 e⁻.Å⁻³; Number of reflections used: 1865; Number of refined parameters: 325; absorption correction: multiscan.

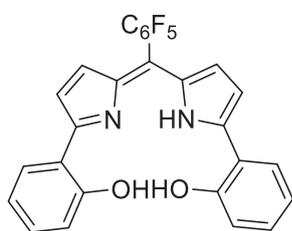
- **Deprotection of arylmethylether**

Deprotection using BBr₃

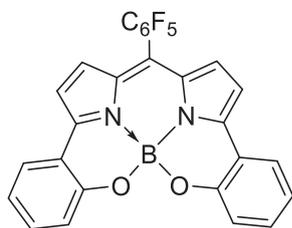
To a stirred solution containing either **I-2a** or **I-3a** (n = 1.0 mmol, 1 eq) in dichloromethane (50 mL) was added BBr₃ (C = 1M in DCM, n = 4.0 mmol, V = 4 mL, 4.0 eq), at 0°C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for the appropriate time, allowed to warm up to room temperature and quenched with methanol (ca. 50 mL). The mixture was evaporated and dissolved again in methanol (50 mL). Concentrated HCl (ca. 5 mL) was then added and the resulting mixture was refluxed for 3 hours. The color changed from red to deep blue. After cooled down, the mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated to dryness and purified by column chromatography using Cyclohexane/DCM mixture.

**I-4a**

Reaction performed starting with **I-2a** ($M = 432.52 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 433 \text{ mg}$, $n = 1.0 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The product **I-4a** was purified by column chromatography ($M = 404.47 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 364 \text{ mg}$, $n = 0.9 \text{ mmol}$, 90% yield, $R_f = 0.25 \text{ Cy/DCM 1/1}$) as a deep blue solid. m.p. = 210-212 °C. ϵ (542 nm) = $41.0 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64\text{-}7.46$ (m, 7H), 6.94 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 6.89 – 6.79 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 7.3, 7.3 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.7$ (C), 154.5 (2 x C), 139.7 (2 x CH), 138.6 (CH), 137.9 (2 x C), 132.2 (2 x CH), 130.5 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 129.5 (2 x C), 127.8 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 119.3 (2 x C), 117.1 (2 x CH), 116.8 (C), 115.1 (2 x CH).

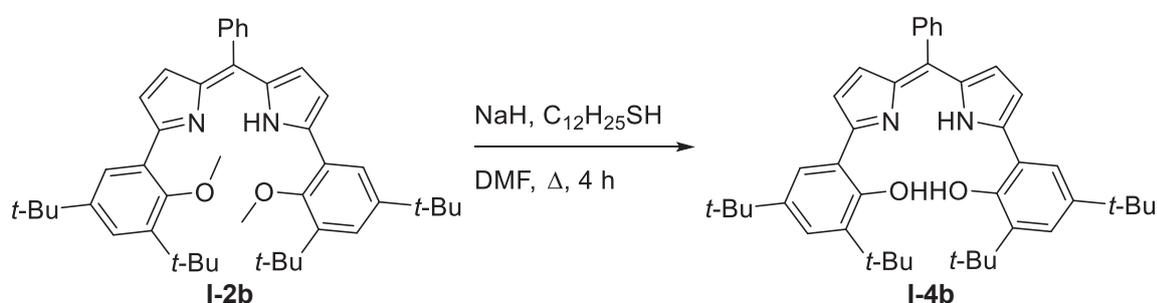
**I-5a**

Reaction performed starting with **I-3a** ($M = 522.48 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 522 \text{ mg}$, $n = 1.0 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The product **I-5a** was purified by column chromatography ($M = 494.42 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 247 \text{ mg}$, $n = 0.50 \text{ mmol}$, 50% yield, $R_f = 0.42 \text{ Cy/DCM 2/1}$) as a purple solid. m.p. = 227-230 °C. ϵ (550 nm) = $50.8 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.12 (dd, $J = 7.4, 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.16 (m, 4H), 6.90 (dd, $J = 7.9, 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -138.86$ (dd, $J = 21.7, 6.6 \text{ Hz}$, 2F), -152.78 (t, $J = 20.8 \text{ Hz}$, 1F), -161.38 (qd, $J = 10.1, 3.5 \text{ Hz}$, 2F); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.3$ (2 x C), 156.0 (2 x C), 138.4 (2 x CH), 130.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 121.1 (C), 120.4 (2 x CH), 117.1 (2 x C), 116.9 (2 x C), 116.8 (2 x CH). Carbons of the pentafluorophenyl group were not visible on the spectrum.

**I-10**

Side-product separated from the previous reaction mixture. The product **I-10** was purified by column chromatography ($M = 502.21 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 226 \text{ mg}$, $n = 0.45 \text{ mmol}$, 45% yield, $R_f = 0.21 \text{ Cy/DCM 2/1}$) as a blue oil. Chemical yield 45%. Blue oil. ϵ (647 nm) = $33.7 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (dd, $J = 7.8, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.38 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.08 (ddd, $J = 7.7, 1.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 0.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.94 (s, 4H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.88$; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -134.59$ (dd, $J = 21.7, 6.6 \text{ Hz}$, 2F), -148.51 (t, $J = 20.8 \text{ Hz}$, 1F), -156.99 – -157.23 (m, 2F); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.3$ (2 x C), 151.6 (2 x C), 134.5 (2 x C), 132.9 (2 x CH), 127.8 (2 x CH),

126.0 (2 x CH), 120.7 (2 x CH), 119.8 (2 x CH), 119.2 (2 x C), 117.1 (2 x CH), 108.3 (C). HR-MS: $[M]^+$ $C_{27}H_{12}BF_5N_2O_2$ calcd 502.0912 found 502.0916. Carbons of the pentafluorophenyl group were not visible on the spectrum.

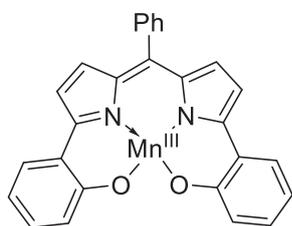


In a dried and inert schlenk was placed sodium hydride ($M = 24.00 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 64.4 \text{ mg}$, $n = 2.68 \text{ mmol}$, 4.0 eq) and DMF. Dodecylthiol ($M = 202.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 543 \text{ mg}$, $n = 2.68 \text{ mmol}$, 4.0 eq) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. Compound **I-2b** ($M = 656.96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 441 \text{ mg}$, $n = 0.67 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was quickly added and the reaction mixture was stirred at 110°C for 4 hours. The reaction was quenched with aqueous saturated sodium hydrogenocarbonate and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The product **I-4b** was purified by column chromatography over silica gel. ($M = 628.90 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 296 \text{ mg}$, $n = 0.47 \text{ mmol}$, 70% yield, $R_f = 0.22$ Cy/DCM 5/1) as an orange solid. m.p. = $218\text{-}221^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.55 – 7.42 (m, 5H), 7.36 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.52 (s, 18H), 1.36 (s, 18H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.7$ (2 x C), 152.8 (2 x C), 141.8 (2 x C), 140.0 (2 x C), 138.7 (C), 138.4 (C), 135.8 (2 x C), 131.4 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 128.7 (CH), 127.5 (2 x CH), 125.3 (2 x CH), 122.9 (2 x CH), 118.0 (2 x C), 116.4 (2 x CH), 34.8 (2 x C), 34.3 (2 x C), 31.5 (6 x CH_3), 30.2 (6 x CH_3). Spectroscopic data were identical to previous literature report.¹⁰⁰

• General procedure of complexation

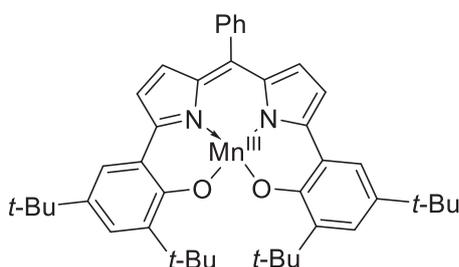
The corresponding ligand ($n = 0.25 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was dissolved in a mixture of $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1/1 V = 10 mL). Manganese (II) acetate ($M = 173.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 47 \text{ mg}$, $n = 0.27 \text{ mmol}$, 1.1 eq) and triethylamine ($M = 101.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 0.750$, $m = 50 \text{ mg}$, $V = 67 \mu\text{L}$, $n = 0.49 \text{ mmol}$, 2.0 eq) were added and the mixture was stirred for 2 hours. The resulting crude was then filtered over Celite®, evaporated under reduced pressure. The

product is purified by column chromatography on alumina gel using dichloromethane and finally with ethyl acetate.



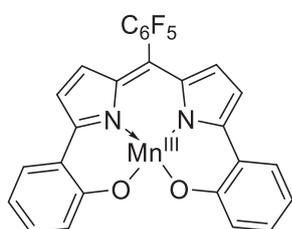
I-11a

Starting from **I-4a** ($M = 404.47 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 101 \text{ mg}$, $n = 0.25 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The product **I-11a** was obtained as a green solid. ($M = 456.38 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 72 \text{ mg}$, $n = 0.16 \text{ mmol}$, 63% yield). HR-MS: $[M]^+$ $C_{27}H_{17}MnN_2O_2$ calcd 456.0665 found 456.0669.



I-11b

Starting from **I-4b** ($M = 628.90 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 157 \text{ mg}$, $n = 0.25 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The product **I-11b** was obtained as a green solid. ($M = 680.82 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 102 \text{ mg}$, $n = 0.16 \text{ mmol}$, 65% yield). HR-MS: $[M]^+$ $C_{43}H_{49}MnN_2O_2$ calcd 680.3169 found 680.3144.



I-11c

Starting from **I-5a** ($M = 494.42 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 122 \text{ mg}$, $n = 0.25 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The product **I-11c** was obtained as a green solid. ($M = 546.34 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 92 \text{ mg}$, $n = 0.168 \text{ mmol}$, 68% yield). HR-MS: $[M]^+$ $C_{27}H_{12}F_5MnN_2O_2$ calcd 546.0199 found 546.0208.

X-ray diffraction analysis:

Empirical formula: $C_{54}H_{24}F_{10}Mn_2N_4O_4$; molecular weight = $1092.65 \text{ g.mol}^{-1}$; crystal system: monoclinic; space group: $P2_1/c$; $a = 11.7563(16) \text{ \AA}$; $b = 11.2145(13) \text{ \AA}$; $c = 15.6509(18) \text{ \AA}$; $\beta = 100.273(4)$; $V = 2030.4(4) \text{ \AA}^3$; crystal description: plate; crystal color: green; crystal size: $0.030 \times 0.120 \times 0.120 \text{ mm}^3$; $Z = 2$; $T = 293 \text{ K}$; $d = 1.787$; $\mu = 0.729 \text{ mm}^{-1}$; Number of independent reflections: 4156; $R_{int} = 0.0975$; $R_w(F) = 0.1217$; $S = 1.00$; $\Delta\rho_{min} = -0.718 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; $\Delta\rho_{max} = +0.495 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; Number of reflections used: 4156; Number of refined parameters: 334; absorption correction: psi-scan.

- **General procedure of catalysis**

In a dried schlenk was placed iodosylbenzene ($M = 220.01 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 40.2 \text{ mg}$, $n = 0.18 \text{ mmol}$, 100 eq), the corresponding manganese complex (on average $m = 1 \text{ mg}$, $n = 0.0018 \text{ mmol}$, 1 eq), diphenylether as internal standart ($M = 170.21 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 30.6 \text{ mg}$, $n = 0.18 \text{ mmol}$, 100 eq) and anhydrous acetonitrile ($V = 1 \text{ mL}$). The corresponding alkene ($n = 1.8 \text{ mmol}$, 1000 eq) was then added and the mixture was stirred for the appropriate time at room temperature. The reaction was followed by G.C. : 0.1 mL is taken out of the reaction mixture, filtered over silica eluting with dichloromethane.

GC Method A : Starting from 90°C to 250°C with 10°C/min.

GC Method B : Starting from 90°C to 140°C with 30°C/min, waiting at this temperature for 5 minutes and increasing to 200°C with 2°C/min.

Compound	Retention time	Compound	Retention time
Cyclooctene ^a	$t_R = 2.47 \text{ min}$	Cyclooctene oxyde ^a	$t_R = 4.07 \text{ min}$
Styrene ^a	$t_R = 2.42 \text{ min}$	Styrene oxyde ^a	$t_R = 3.65 \text{ min}$
<i>cis</i> -stilbene ^a	$t_R = 9.2 \text{ min}$	<i>cis</i> -stilbene oxyde ^a	$t_R = 10.12 \text{ min}$
<i>trans</i> -stilbene ^b	$t_R = 16.83 \text{ min}$	<i>trans</i> -stilbene oxyde ^b	$t_R = 17.00 \text{ min}$

^a : Retention time using Method A
^b : Retention time using Method B

- **Binding studies**

¹H NMR titration experiments

The ligand solution (concentration about $8 \times 10^{-3} \text{ M}$ in acetone-*d*6 unless otherwise stated) was titrated in the NMR tube with a solution of the respective tetrabutylammonium salt (concentration about $4 \times 10^{-1} \text{ M}$ in acetone-*d*6). Aliquots of the tetrabutylammonium solution were added (from 2,5 μL to 50 μL). The binding constants were calculated from the changes in chemical shifts of ligand protons. Nonlinear curve fitting was carried out with Excel and WinEQNMR2¹⁵⁸ Version 2.00 program. The binding constants K' and the asymptotic change in chemical shift $\Delta\delta_{\text{max}}$ were chosen as the free parameters for fitting. The following equation was used to fit experimental data in the case of 1:1 complex:^{153,159}

¹⁵⁸ Hynes, M. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 311–312.

¹⁵⁹ Hirose, K. *J. Incl. Phenom. Macro.* **2001**, 39, 193–209.

$$\Delta\delta_{th} = \Delta\delta_{max} \cdot \frac{\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0\right) - \sqrt{\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0\right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0}}{2 \cdot H_0}$$

G_0 and H_0 respectively represents the concentration of anion and ligand at $t=0$. Values of the binding constants obtained with both programs were in agreement.

¹H NMR Job plot experiments

Usually 0.4 mL of the ligand solution (C about 2×10^{-2} M) was titrated in the NMR tubes with aliquots (usually 50 μ L) of the equimolar solution of the respective tetrabutylammonium salt, to the point of 1:1 ligand:anion ratio. Similarly, the anion solution was titrated with ligand solution. In this way usually 12 points were recorded, and used to obtain the Job plot.

UV titration experiments

The anion receptor was dissolved in freshly distilled acetone at a concentration around 10^{-5} M. The solution of the receptor was placed in a quartz cuvette (2.5 mL) and small volumes (2 – 20 μ L) of the appropriate anion solution were added. After each addition, UV-Vis spectrum was recorded. The titrations were performed at 25 °C.

X-ray Diffraction Analysis of I-4a complexed with tetrabutylammonium chloride

Empirical formula: $C_{43}H_{56}Cl_1N_3O_2$; molecular weight = 682.4 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; crystal system: triclinic; space group: P1; $a = 8.8094(6)$ Å; $b = 10.4348(6)$ Å; $c = 11.2241(8)$ Å; $\alpha = 100.167(5)^\circ$; $\beta = 91.017(5)^\circ$; $\gamma = 102.103(5)^\circ$; $V = 991.39(11)$ Å³; crystal description: plate; crystal color: purple; crystal size: $0.089 \times 0.364 \times 0.472$ mm³; $Z = 1$; $T = 293$ K; $d = 1.143$; $\mu = 0.134$ mm⁻¹; Number of independent reflections: 6373; $R_{\text{int}} = 0.020$; $R(F) = 0.0537$; $R_w(F) = 0.0605$; $S = 1.08$; $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21$ e⁻·Å⁻³; $\Delta\rho_{\text{max}} = +0.37$ e⁻·Å⁻³; Flack parameter: 0.0; Number of reflections used: 4205; Number of refined parameters: 443; absorption correction: analytical.

Chapitre II : Synthèse de phosphines P-chirogéniques

II. 1.	Rappels bibliographiques.....	105
II. 1. 1.	Méthodologies de synthèses utilisant le (-)-menthol.....	110
II. 1. 2.	Divers auxiliaires chiraux.....	117
II. 1. 3.	Formation d'hétérocycle phosphoré.....	120
II. 2.	Résultats et discussions.....	131
II. 2. 1.	Mise au point d'une méthode de synthèse d'oxazaphospholidine et de phosphines P-chirogéniques partant d'un aminoalcool racémique.....	131
II. 2. 2.	Applications aux dérivés trans-2-aminocyclohexanol énantiopurs et aux dérivés de la D-glucosamine.....	143
II. 2. 3.	Synthèse d'oxydes de phosphine secondaires chiraux.....	159
II. 3.	Modélisation moléculaire.....	170
II. 3. 1.	Modélisation préliminaire utilisant l'oxyde de dichlorophénylphosphine.....	171
II. 3. 2.	Modélisation utilisant la copule chirale 2-p-tolylsulfonamidocyclohexanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine.....	179
II. 3. 3.	Modélisation utilisant la copule chirale 2-p-tolylsulfonamidocyclohexanol et la dichlorophénylphosphine.....	184
II. 4.	Conclusion.....	186
II. 5.	Partie expérimentale.....	187

Parmi les ligands les plus utilisés en catalyse, les phosphines occupent une place de choix et sont largement utilisées dans de nombreuses réactions. Parmi celles-ci, on retrouve des réactions de couplage pallado-catalysées, récemment récompensées par un prix Nobel partagé entre R. F. Heck, E. Negishi et A. Suzuki,¹⁶⁰ mais on trouve également des réactions d'hydroformylation, hydrogénation, hydroboration, alkylation allylique, activation C-H... Si les réactions de couplage s'effectuent sur des carbones sp^2 , et ne conduisent généralement pas à la formation de carbones stéréogènes, certains de ces processus, tel que l'hydrogénation ou l'activation C-H, permettent la formation de carbones sp^3 potentiellement stéréogènes.^{161,162} La nécessité d'avoir un accès à des phosphines chirales apparaît alors. A ces fins, de nombreuses structures asymétriques ont été synthétisées :^{163,164}

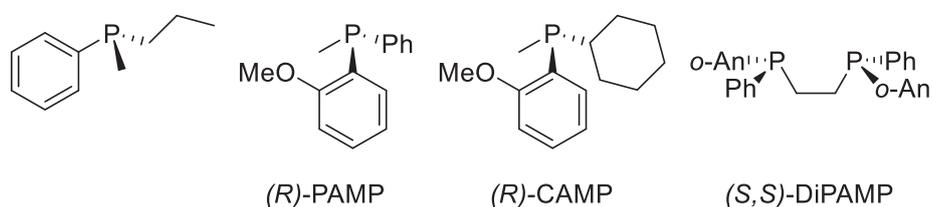


Figure II-1 : Premières phosphines utilisées en hydrogénation asymétrique

Les premières phosphines à avoir trouvé un intérêt en hydrogénation asymétrique ont été les phosphines décrites ci-dessus. Simultanément en 1968, L. Horner *et coll.*¹⁶⁵ et W. S. Knowles *et coll.*¹⁶⁶ ont publié l'utilisation de la (*S*)-méthylpropylphénylphosphine pour l'hydrogénation asymétrique de l'acide α -phénylacrylique avec maximum 15% e.e. Cherchant à développer

¹⁶⁰ Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.

¹⁶¹ Renaudat, A.; Jean-Gérard, L.; Jazsar, R.; Kefalidis, C. E. K.; Clot, E.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261–7265.

¹⁶² Martin, N.; Pierre, C.; Davi, M.; Jazsar, R.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4480–4484.

¹⁶³ Korpium, O.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4784–4786.

¹⁶⁴ Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.

¹⁶⁵ Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942–942.

¹⁶⁶ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.

une méthode de synthèse vers le L-DOPA, ces derniers ont alors optimisé les conditions d'hydrogénation. Ils ont obtenu 90% e.e. et 96% e.e. sur l'hydrogénation de l'acide 2-acétamido-3-phénylacrylique en utilisant la (*R*)-CAMP¹⁶⁷ et la (*S,S*)-DiPAMP^{164,168} comme ligands, respectivement.

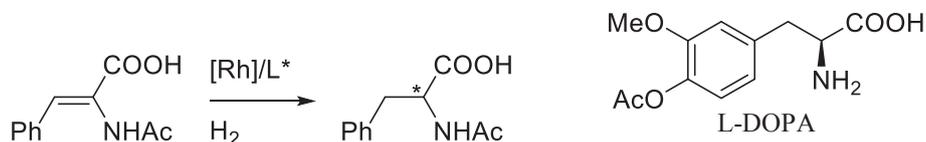


Schéma II-1 : Hydrogénation asymétrique par W. S. Knowles.

Sur ce même substrat, H. Kagan *et coll.*¹⁶⁹ développèrent la (*S,S*)-DIOP (Figure II-2) et obtinrent 83% d'e.e. sur cette réaction. En 1980, R. Noyori *et coll.*¹⁷⁰ ont décrit la synthèse d'une diphosphine chirale par atropoisomérisation : le BINAP. Ce ligand a alors été utilisé dans l'hydrogénation asymétrique d'acide α-(acylamino)acrylique. Finalement, la combinaison de ce ligand avec une diamine chirale pour l'hydrogénation de cétone aromatique catalysée au ruthénium a rendu ce ligand très populaire.¹⁷¹ Pour leurs travaux en réduction asymétrique, R. Noyori¹⁷² et W. S. Knowles¹⁷³ ont alors partagé le prix en Nobel en 2001 avec B. Sharpless.¹⁶

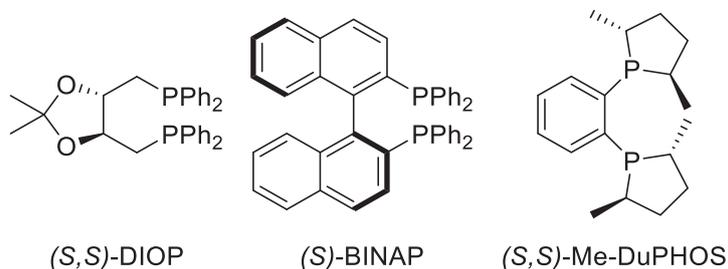


Figure II-2 : Diverses phosphines chirales utilisées en hydrogénation asymétrique.

Ainsi de nombreux ligands atropoisomères (dérivés du BINAP), ou à symétrie C₂ (dérivés de la DIOP) ou portant des groupements bis(phospholane) (dérivés de la DuPHOS) et d'autres

¹⁶⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10–11.

¹⁶⁸ Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.

¹⁶⁹ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481–481.

¹⁷⁰ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.

¹⁷¹ Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676.

¹⁷² Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.

¹⁷³ Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.

encore ont vu le jour.^{174,175} Les structures présentées ci-dessus portent la chiralité principalement au niveau du squelette carboné et sont, en général, plus faciles à synthétiser que les composés décrits dans la Figure II-1. Ainsi, même si les phosphines P-chirogéniques ont été pionnières dans l'hydrogénation asymétrique, les difficultés de synthèse ont retardé la recherche sur ces molécules.

II. 1. Rappels bibliographiques

Les phosphines P-chirogéniques portent trois groupements différents et un doublet non-liant formant alors une géométrie tétraédrique. Ils peuvent donc subir une racémisation par inversion pyramidale de la même manière que les amines.



Schéma II-2 : Inversion pyramidale du phosphore.

Cependant, les barrières d'inversion pour les amines sont beaucoup plus faibles que celles observées pour les phosphines correspondantes. A titre de comparaison, cette barrière d'inversion est de 8,3 kcal/mol pour la triméthylamine¹⁷⁶ contre 47,5 kcal/mol pour la triméthylphosphine.¹⁷⁷ D'une manière générale, les barrières d'inversion pour les phosphines se situent autour de 30-40 kcal/mol¹⁷⁸ et des températures supérieures à 100°C sont nécessaires pour que ce mécanisme intervienne. La stéréochimie de ces composés est donc généralement stable à température ambiante. De plus, la coordination de ces phosphines à des centres métalliques permet encore d'augmenter cette barrière d'inversion.¹⁷⁹

Si la température seule a peu de chance d'isomériser ces produits, certaines phosphines, en particulier les phosphines secondaires ou les chlorophosphines, sont susceptibles de subir une racémisation catalysée par des réactions acides-bases. Ainsi, les phosphines secondaires sont

¹⁷⁴ Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069.

¹⁷⁵ Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119–2176.

¹⁷⁶ Halpern, A. M.; Ondrechen, M. J.; Ziegler, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3907–3912.

¹⁷⁷ Jolly, C. A.; Chan, F.; Marynick, D. S. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *174*, 320–324.

¹⁷⁸ Baechler, R. D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3090–3093.

¹⁷⁹ In *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010; pp. 1–20.

capables de se protoner de manière à former un phosphonium achiral (Schéma II-3) qui peut alors donner l'autre énantiomère.¹⁸⁰

La stabilité des chlorophosphines a été étudiée en DFT par S. Jugé *et coll.*¹⁸¹ (Schéma II-3). Celles-ci sont également sensibles en milieu acide. L'addition d'HCl forme une espèce pentavalente qui, après élimination, conduit alors au produit de racémisation. Finalement, plus récemment, A. T. Radosevich *et coll.*¹⁸² ont montré que la présence d'un oxydant à un électron était capable de catalyser la racémisation de ces composés.

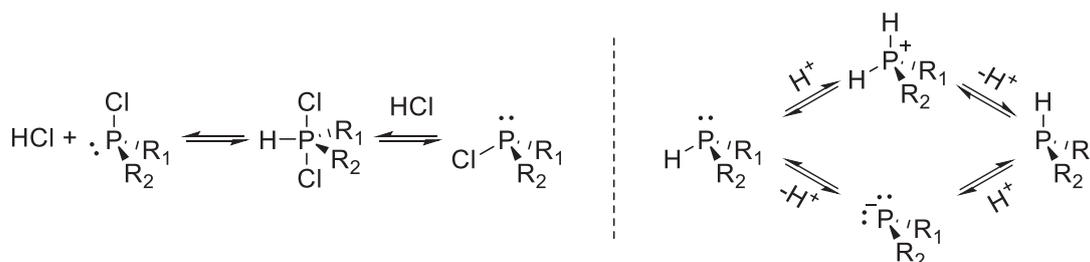


Schéma II-3 : Racémisation des chlorophosphines et des phosphines secondaires.

Les phosphines peuvent être synthétisées sous plusieurs formes : oxyde de phosphine, sulfure de phosphine, complexe phosphine-borane et phosphine libre (Schéma II-4). De plus, de nombreuses méthodes permettent de passer d'une forme à l'autre avec inversion ou rétention de configuration.^{183–185} Les groupements boranes sont de bons groupements complexants des phosphines et empêchent ainsi l'oxydation de ces dernières à l'air. De plus, les faibles polarité et polarisabilité des liaisons phosphines-boranes rendent ces composés extrêmement stables aux hautes températures.¹⁸⁶ Ces produits sont synthétisés facilement par réaction entre $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ou $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ et la phosphine correspondante. Elles peuvent être déprotégées par traitement avec de l'éthanol¹⁸⁷ ou un excès d'amine basique telle que la diéthylamine¹⁸⁸ ou le DABCO.¹⁸⁹ Les phosphines très basiques, comme les trialkylphosphines, ne sont pas complètement déprotégées par les amines. En revanche, l'utilisation d'un acide fort, tel que l'acide trifluorométhanesulfonique¹⁹⁰ ou tétrafluoroborique,^{191,192} permet de couper le

¹⁸⁰ Bader, A.; Nullmeyers, T.; Pabel, M.; Salem, G.; Willis, A. C.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 384–389.

¹⁸¹ Humbel, S.; Bertrand, C.; Darcel, C.; Bauduin, C.; Jugé, S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 420–427.

¹⁸² Reichl, K. D.; Ess, D. H.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9354–9357.

¹⁸³ Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375–1411.

¹⁸⁴ Ohff, M.; Holz, J.; Quirnbach, M.; Börner, A. *Synthesis* **1998**, 1391–1415.

¹⁸⁵ Crépy, K. V. L.; Imamoto, T. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 1–40.

¹⁸⁶ Brunel, J. M.; Faure, B.; Maffei, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 665–698.

¹⁸⁷ Moulin, D.; Bago, S.; Bauduin, C.; Darcel, C.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3939–3956.

¹⁸⁸ Juge, S.; Stephan, M.; Laffite, J. A.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357–6360.

¹⁸⁹ Brisset, H.; Gourdel, Y.; Pellon, P.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4523–4526.

¹⁹⁰ Hamada, T.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 999–1001.

¹⁹¹ McKinstry, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9319–9322.

¹⁹² McKinstry, L.; Overberg, J. J.; Soubra-Ghaoui, C.; Walsh, D. S.; Robins, K. A.; Toto, T. T.; Toto, J. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2261–2263.

complexe phosphine-borane. Chacun de ces processus s'effectue sans perte de l'information chirale. Ainsi, la synthèse de phosphine P-chirogénique borane présente un grand intérêt. Des méthodes de réduction des sulfures et oxydes de phosphines ont également été développées, permettant d'accéder aux phosphines P(III) avec inversion ou rétention de configuration. Les oxydes de phosphines ont souvent été réduites, avec une quasi-complète rétention, par les trichlorosilanes^{167,193,194} ou plus récemment par du polyméthylhydrosiloxane (PMHS) en présence de tétra(*iso*-propylate) de titane.^{195,196} L'utilisation de triflate de méthyle sur un oxyde de phosphine permet de former le méthoxyphosphonium correspondant qui est ensuite réduit par LiAlH₄ avec une complète inversion de configuration.¹⁹⁷

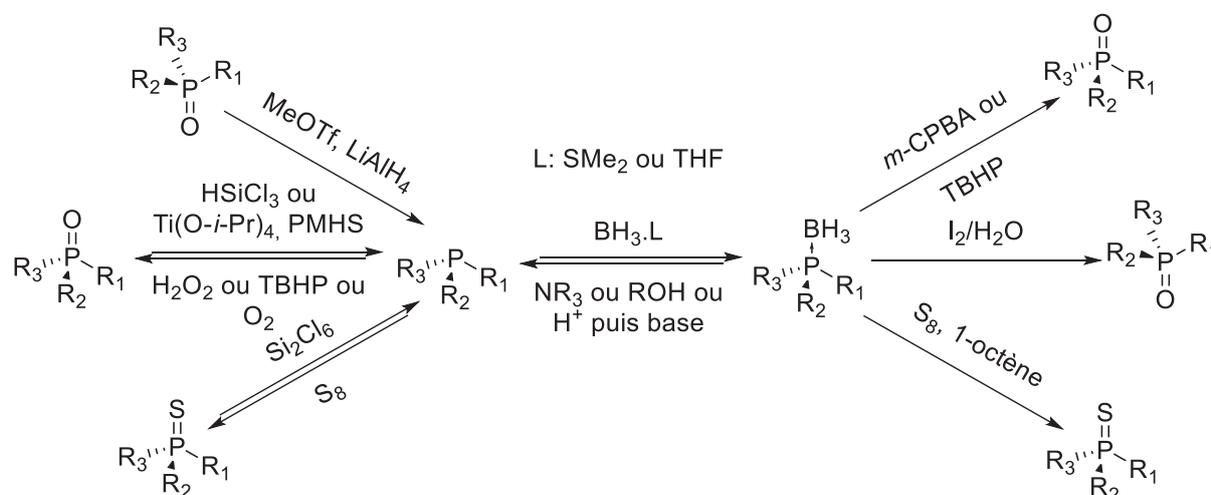


Schéma II-4 : Interconversion entre les oxydes, sulfures et phosphines-boranes.

En 1911, J. Meisenheimer et L. Lichtenstadt ont réussi pour la première fois à obtenir l'oxyde d'éthylméthylphénylphosphine optiquement actif par recristallisation du produit racémique avec l'acide camphorsulfonique.¹⁹⁸ De nos jours, de nombreuses méthodes sont disponibles pour obtenir des phosphines P-chirogéniques et ont fait l'objet de nombreuses revues.^{183–185,199–203}

¹⁹³ Horner, L.; Balzer, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 1157–1162.

¹⁹⁴ Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4675–4678.

¹⁹⁵ Coumbe, T.; Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 625–628.

¹⁹⁶ Duclos, M.-C.; Singjunla, Y.; Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Jeanneau, E.; Popowycz, F.; Métay, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5984–5986.

¹⁹⁷ Imamoto, T.; Kikuchi, S. -i.; Miura, T.; Wada, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 87–90.

¹⁹⁸ Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 356–359.

¹⁹⁹ Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1279–1332.

²⁰⁰ Glueck, D. S. *Synlett* **2007**, 2627–2634.

²⁰¹ Grabulosa, A.; Granell, J.; Muller, G. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 25–90.

²⁰² Harvey, J. S.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7477–7485.

²⁰³ Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1–46.

Parmi les méthodes les plus courantes, on retrouve l'utilisation de la (-)-spartéine pour la déprotonation énantiosélective de dérivés achiraux. Ainsi, l'utilisation conjointe de *sec*-BuLi et de (-)-spartéine permet de désymétriser la phosphine achirale de départ.^{204,205}

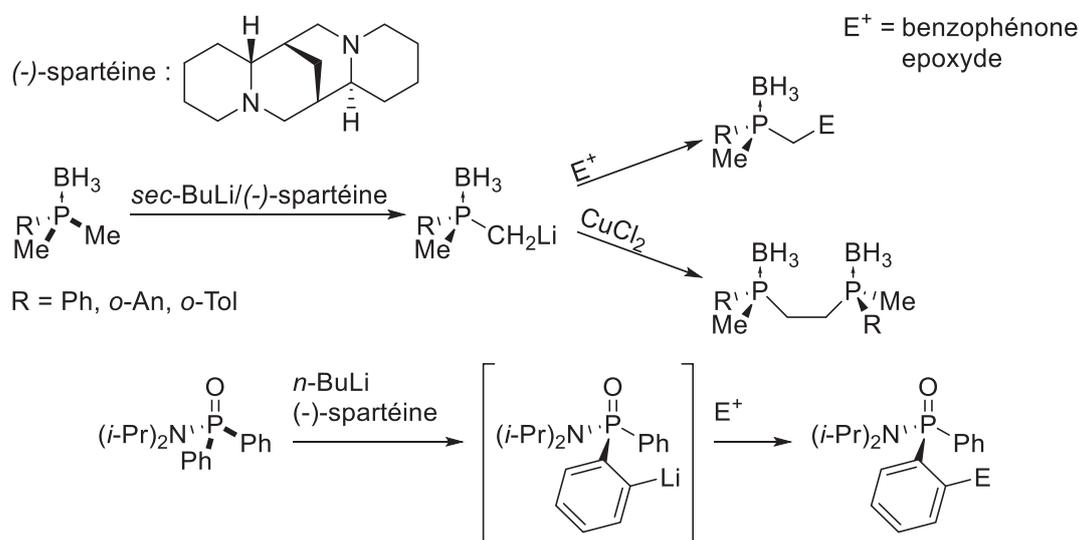


Schéma II-5 : Déprotonation énantiosélective par la (-)-spartéine.

Les phosphines peuvent alors être traitées avec divers électrophiles (benzophénone, dichlorodiméthylsilane, halogénure d'alkyle...) ou engagées dans un couplage oxydant au cuivre pour donner la diphosphine correspondante. Les excès énantiomériques sont d'environ 80% pour la première méthode. Cette réaction a même pu être rendue catalytique en (-)-spartéine par P. O'Brien *et coll.*²⁰⁶ L'amine chirale vient former une base lithiée qui réagit donc plus rapidement que le lithien de départ et permet son utilisation en quantité substœchiométrique. Malgré tout, de modestes excès (50%) sont obtenus en utilisant seulement 0,2 équivalent de (-)-spartéine. Ces mêmes auteurs ont également montré que l'utilisation d'un analogue de la (+)-spartéine permettait finalement d'obtenir l'autre énantiomère avec un bon excès (92% e.e. avec 1,2 équivalents de base azotée). Le couplage oxydant, quant à lui, permet d'obtenir la diphosphine correspondante avec de très bons excès énantiomériques (jusqu'à 99%) ainsi que 15 à 20% du produit *méso*. Finalement, la désymétrisation des deux phényles avec la (-)-spartéine donne des excès plus modestes (50-63%).

²⁰⁴ Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075–9076.

²⁰⁵ Popovici, C.; Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Rocas, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; Ortiz, F. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 428–431.

²⁰⁶ Genet, C.; Canipa, S. J.; O'Brien, P.; Taylor, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9336–9337.

La (-)-spartéine a également été utilisée par T. Livinghouse *et coll.*²⁰⁷ pour le dédoublement cinétique dynamique d'un complexe phosphine-borane secondaire. Celle-ci, déprotonée par le *n*-BuLi, racémise à température ambiante pour former sélectivement un complexe chiral avec la (-)-spartéine. Cet intermédiaire peut alors être alkylé par l'iodure de méthyle ou divers halogénures d'alkyles.

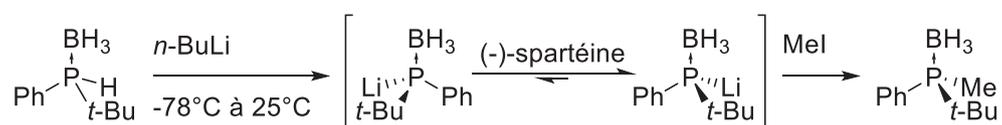


Schéma II-6 : Dédoublement cinétique dynamique d'un complexe phosphine-borane secondaire utilisant la (-)-spartéine.

Suivant le même principe, d'autres méthodes de dédoublement cinétique dynamique utilisant des métaux de transitions^{200,202} ont également été développées, notamment par D. S. Glueck *et coll.*²⁰⁸ La stratégie requiert cette fois une phosphine secondaire non protégée qui effectue une réaction de substitution sur un complexe chiral de palladium. L'hydrogène de la phosphine est ensuite déprotoné pour donner deux complexes diastéréoisomères intermédiaires. Ces derniers s'isomérisent avec une préférence pour la phosphine (*R*) qui, après élimination réductrice, conduit à la phosphine tertiaire (*S*) correspondante. A titre d'exemple, la phosphine ci-dessous a été obtenue avec 78% e.e.

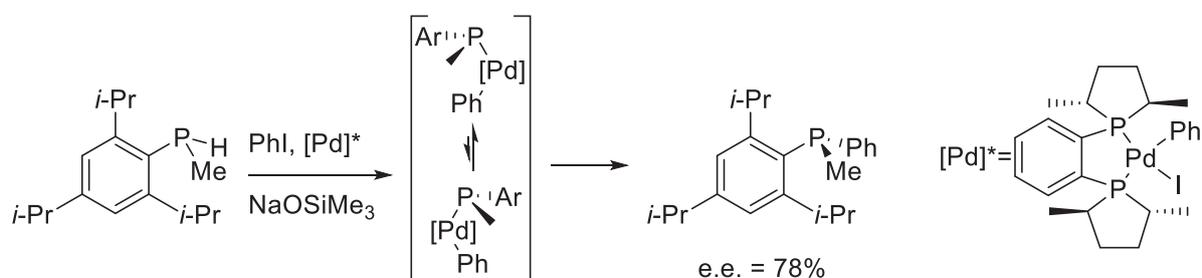


Schéma II-7 : Dédoublement cinétique dynamique de phosphine secondaire utilisant un complexe chiral de palladium.

²⁰⁷ Wolfe, B.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116–5117.

²⁰⁸ Moncarz, J. R.; Laritcheva, N. F.; Glueck, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13356–13357.

II. 1. 1. Méthodologies de synthèses utilisant le (-)-menthol

Dans la synthèse de phosphines P-chirogéniques, le menthol occupe une place de choix et de nombreuses méthodes employant ce réactif ont été développées. Récemment, D. G. Gilheany *et coll.*^{209–213} ont mis au point une nouvelle méthode de dédoublement cinétique de phosphine ou d'oxyde de phosphine. Le principe découle de la réaction d'Appel²¹⁴ : un alcool (énantiopur), mis à réagir avec un agent chlorant (hexachloroacétone ou tétrachlorure de carbone) et de la triphénylphosphine est alors converti en dérivé chloré avec inversion de configuration. Du point de vue des auteurs, il s'agit d'une oxydation de phosphine pouvant faire intervenir un alcool potentiellement chiral.²⁰⁹ La réaction entre une phosphine P(III) et l'agent chlorant permet de former le chlorophosphonium correspondant qui réagit alors dans une deuxième étape avec l'alcool pour donner l'alkoxyphosphonium chiral (Schéma II-8). Les mêmes auteurs remarquèrent également que le chlorophosphonium intermédiaire est également accessible par l'action du chlorure d'oxalyle sur un oxyde de phosphine.²¹¹ L'ajout d'un alcool chiral conduit alors à la formation d'une espèce alkoxyphosphonium énantiomériquement enrichi. Le menthol donne alors les meilleures sélectivités pour ces deux processus. L'alkoxyphosphonium est finalement capable de subir une réaction de type Arbuzov pour donner l'oxyde de phosphine avec rétention de configuration et un chlorure d'alkyle.²⁰⁹ Mais l'alkoxyphosphonium peut également réagir avec divers nucléophiles conduisant ainsi à la formation de phosphines avec inversion de configuration. Ainsi, l'action de LiAlH_4 et de NaBH_4 permet la réduction en phosphines libres et en complexes phosphines boranes, respectivement.²¹⁰ Finalement, l'addition d'hydroxyde de tétrabutylammonium sur le phosphonium permet également de produire des oxydes de phosphine de configuration opposée aux produits issus de la réaction d'Arbuzov.²¹³ Avec cette dernière méthode, des excès énantiomériques de l'ordre de 94% sont maintenant accessibles.

²⁰⁹ Bergin, E.; O'Connor, C. T.; Robinson, S. B.; McGarrigle, E. M.; O'Mahony, C. P.; Gilheany, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9566–9567.

²¹⁰ Rajendran, K. V.; Kudavalli, J. S.; Dunne, K. S.; Gilheany, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2720–2723.

²¹¹ Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10040–10042.

²¹² Rajendran, K. V.; Kennedy, L.; O'Connor, C. T.; Bergin, E.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7009–7012.

²¹³ Nikitin, K.; Rajendran, K. V.; Müller-Bunz, H.; Gilheany, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 1937–1940.

²¹⁴ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.

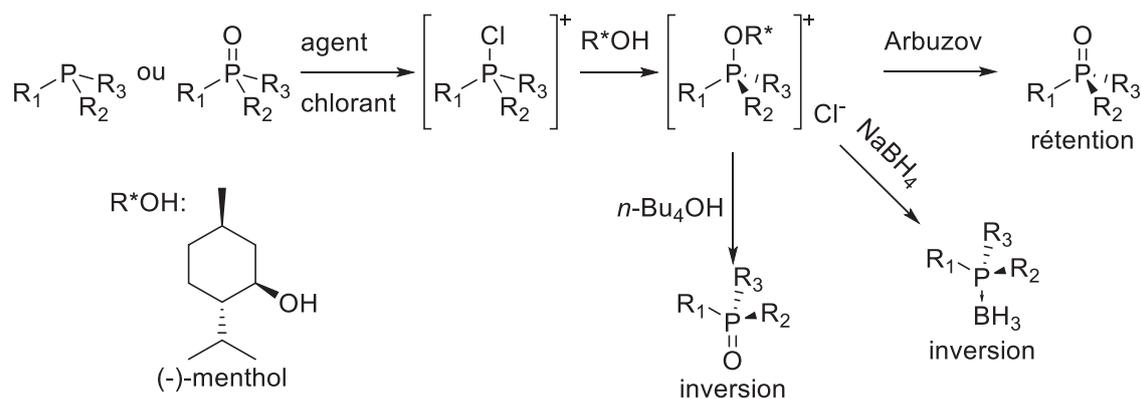


Schéma II-8 : Réduction ou oxydation asymétrique de phosphines.

Le mécanisme initialement proposé faisait intervenir la formation d'un intermédiaire pentavalent (Schéma II-9), capable de s'isomériser par pseudorotation pour donner finalement le sel d'alkoxyphosphonium.²⁰⁹ Finalement, l'épimérisation a bien lieu mais selon un mécanisme différent : le chlorophosphonium s'isomérisé simplement par action d'ions chlorures présents dans le milieu. L'attaque du menthol sur ce dernier constitue donc l'étape limitante et responsable de la diastéréosélectivité observée.^{211,212}

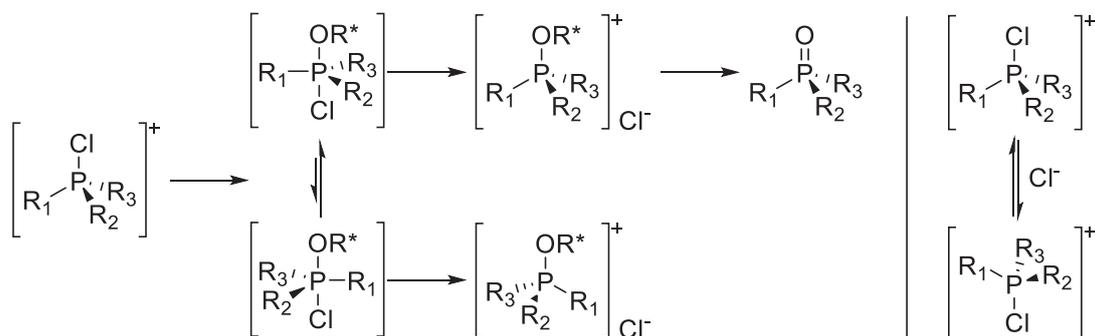


Schéma II-9 : Mécanisme d'épimérisation des chlorophosphoniums.

Le menthol est plus généralement utilisé comme auxiliaire chiral dans la synthèse de phosphines P-chirogéniques. Les menthoxyphosphines obtenues se présentent alors sous la forme de deux diastéréoisomères qu'il conviendra de séparer. Historiquement, la première grande avancée dans la synthèse de ces phosphines a été apportée par K. Mislow *et coll.*^{163,215} Elle se base sur la séparation de dérivés du (-)-menthol par recristallisation (Schéma II-10). La stratégie passe par la synthèse de l'oxyde de chlorométhylphénylphosphine. Ce dernier réagit alors avec le (-)-menthol pour former le méthylphénylphosphinate de (-)-menthyle. Un

²¹⁵ Korpiun, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842–4846.

mélange des deux épimères est obtenu et est purifié par recristallisation dans l'hexane. Le diastéréoisomère pur cristallisé est alors mis à réagir avec des réactifs de type organomagnésiens de manière à donner l'oxyde de phosphine correspondant.

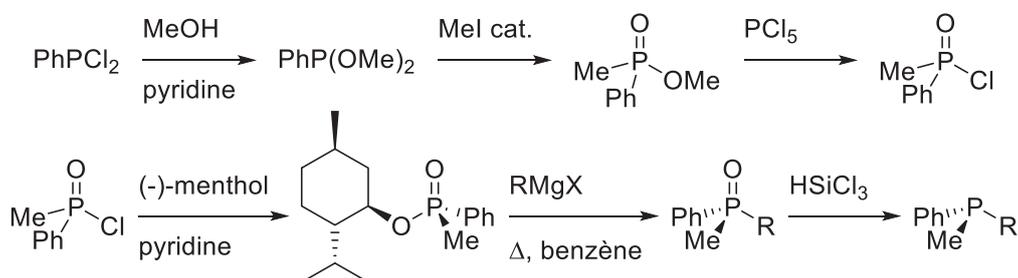


Schéma II-10 : Synthèse asymétrique de phosphinate de (-)-menthyle et coupure de la liaison P-(O-menthyle) par substitution nucléophile.

Plus de 20 ans plus tard, T. Imamoto *et coll.*²¹⁶ ont complété cette méthode en apportant de la stéréodivergence. La réaction d'un organométallique avec les phosphinates dérivés du (-)-menthol s'accompagne d'une inversion de configuration au niveau du phosphore. En revanche, si ce même phosphinate est mis à réagir avec un réducteur monoélectronique, la coupure de la liaison P-(O-menthyle) conduit à un phosphore qui réagira dans une seconde étape avec un électrophile pour donner le produit d'alkylation correspondant avec rétention de configuration. Plusieurs réducteurs à un électron ont été testés et il a été trouvé que le lithium 4,4'-di-*tert*-butylbiphénylure (LiDBB) permettait d'obtenir de bons rendements (60-70%) ainsi que de bons excès énantiomériques (juqu'à 95% e.e.).

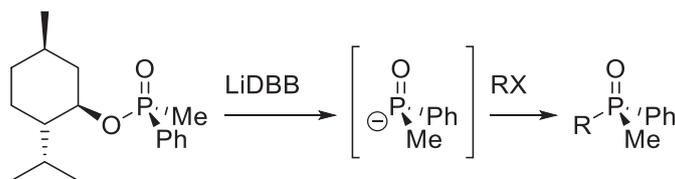


Schéma II-11 : Clivage de la liaison P-(O-menthyle) par réduction utilisant du LiDBB.

En 1990, Imamoto *et coll.*^{217,218} ont repris les mêmes stratégies mais en utilisant des phosphines boranes. Partant du complexe méthylphénylphosphinite borane de (-)-menthyle, les deux stratégies précédentes peuvent être appliquées (Schéma II-12).

²¹⁶ Koide, Y.; Sakamoto, A.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3375–3376.

²¹⁷ Oshiki, T.; Imamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 3719–3721.

²¹⁸ Oshiki, T.; Hikosaka, T.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3371–3374.

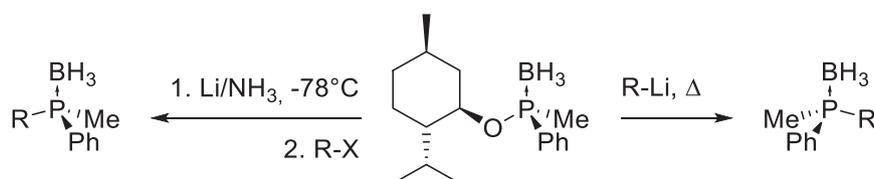


Schéma II-12 : Clivage de la liaison P-(O-menthyle) par réduction utilisant les conditions de Birch et par substitution nucléophile.

Des différences de réactivité entre les oxydes de phosphine et les complexes phosphine-boranes sont alors observées. D'une manière générale, les organomagnésiens réagissent mieux avec les oxydes de phosphines alors que les lithiens sont plutôt utilisés avec les complexes phosphine-boranes.²¹⁹ De plus, ces réactifs sont sensibles à l'encombrement stérique apporté par le menthol. Ainsi, dans les deux cas, les réactions ne sont possibles qu'à relativement haute température (80°C) et l'encombrement, soit de la phosphine, soit du réactif organométallique, est souvent un facteur limitant.

Les phosphines secondaires sont également des intermédiaires utiles dans la synthèse de phosphines P-chirogéniques (Schéma II-13). A partir du (-)-menthol, la réaction avec la dichlorophénylphosphine produit la chlorophosphine correspondante qui peut alors, soit être hydrolysée, conduisant ainsi à l'oxyde de phosphine secondaire,²²⁰ soit être protégée par un borane et réduite par du LiAlH₄.²²¹ Ces produits sont purifiés par plusieurs recristallisations dans l'hexane. Ils peuvent alors être alkylés stéréospécifiquement par l'iodure de méthyle.

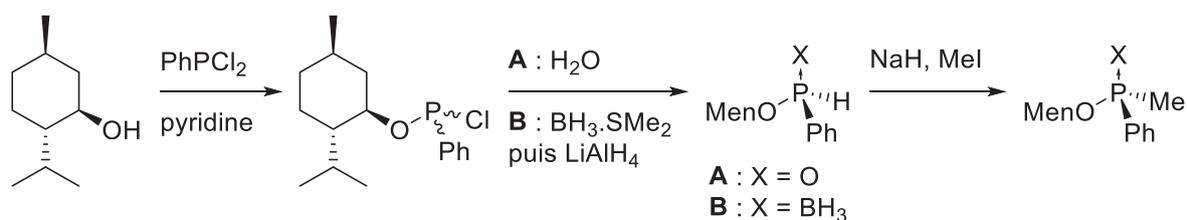


Schéma II-13 : Synthèse asymétrique de phosphine secondaire dérivé du (-)-menthyle et alkylation par de l'iodure de méthyle.

En 1992, T. Imamoto *et coll.*²²² publient un exemple particulièrement intéressant d'arylation de phosphines secondaires pallado-catalysées. Selon le solvant choisi, la réaction s'effectue avec rétention (dans l'acétonitrile) ou inversion de configuration (dans le THF et autres

²¹⁹ In *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010; pp. 21–113.

²²⁰ Farnham, W. B.; Murray, R. K.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5809–5810.

²²¹ Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244–5252.

²²² Oshiki, T.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3975–3977.

solvants éthers). Curieusement, la chiralité portée par le groupement menthoxy n'affecte pas le résultat de la réaction puisque les mêmes caractéristiques sont observées partant, soit de l'autre épimère énantio-pur, soit d'un mélange légèrement enrichi. En conséquence, un mélange enrichi à 38% d.e. conduit au produit d'arylation avec le même rapport diastéréoisomérique.

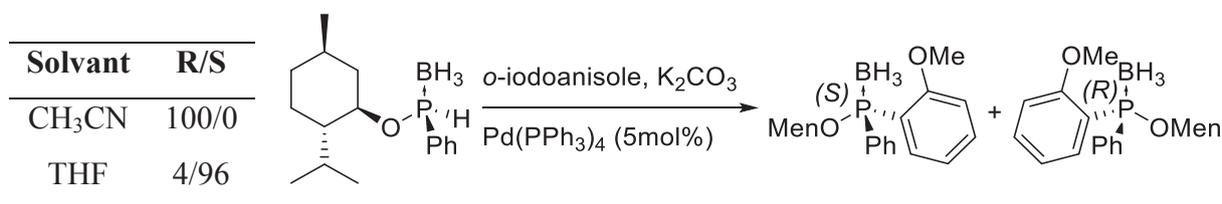


Schéma II-14 : Synthèse asymétrique de phosphinate de (-)-menthyle par couplage palladocatalysé.

En 1970, K. Mislow *et coll.*²²⁰ ont décrit première la synthèse d'oxydes de phosphines secondaires dérivés du (-)-menthol. Plus récemment, G. Buono *et coll.*^{223,224}, ainsi que L.-B. Han *et coll.*^{225,226} ont publié la synthèse et la purification d'oxydes de phosphines secondaires dérivés du (-)-menthol. La réaction de la dichlorophénylphosphine avec le (-)-menthol, suivie de l'hydrolyse, permet de former un mélange quasi-équimolaire des deux diastéréoisomères du phénylphosphinate de menthyle. Plusieurs recristallisations dans l'hexane à basse température (-30°C voire -78°C) sont alors nécessaires pour isoler la phosphine (*R*) avec un ratio diastéréoisomérique supérieur à 99/1. Celle-ci réagit alors avec des réactifs lithiés pour donner la phosphine secondaire correspondante avec inversion de configuration. Ici, les lithiens permettent d'obtenir généralement des excès énantiomériques supérieurs à 90% e.e..

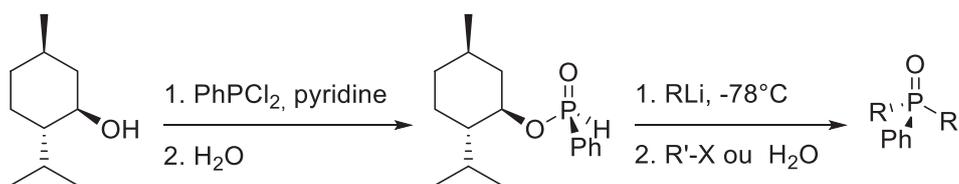


Schéma II-15 : Synthèse asymétrique d'oxyde de phosphine secondaire dérivé du (-)-menthyle et coupure de la liaison P-(O-menthyle) par substitution nucléophile.

L'utilisation de réactifs de type organomagnésiens pour effectuer la substitution nucléophile s'accompagne souvent de l'épimérisation du produit. Par exemple, l'utilisation du chlorure de

²²³ Leyris, A.; Bigeault, J.; Nuel, D.; Giordano, L.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5247–5250.

²²⁴ Gatineau, D.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728–10731.

²²⁵ Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648–12655.

²²⁶ Han, L.-B.; Xu, Q. Process for Production of Optically Active Phosphorous Compound. U.S. Patent 2010,174,079/A1, July 8, 2010.

tert-butylmagnesium forme l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine racémique, alors que le *tert*-butyllithium donne un excès de 86% dans les mêmes conditions.²²³ Les phosphines secondaires sont donc bien moins sensibles à l'encombrement stérique et peuvent réagir à froid. Le mécanisme de cette substitution a été étudié par L.-B. Han *et coll.*²²⁵ et deux mécanismes différents ont été proposés :

- La substitution nucléophile de l'alkoxy par l'organométallique en une seule étape (Schéma II-16, **voie a**)
- La déprotonation de l'H-phosphinate suivi de la substitution nucléophile (Schéma II-16, **voie b**)

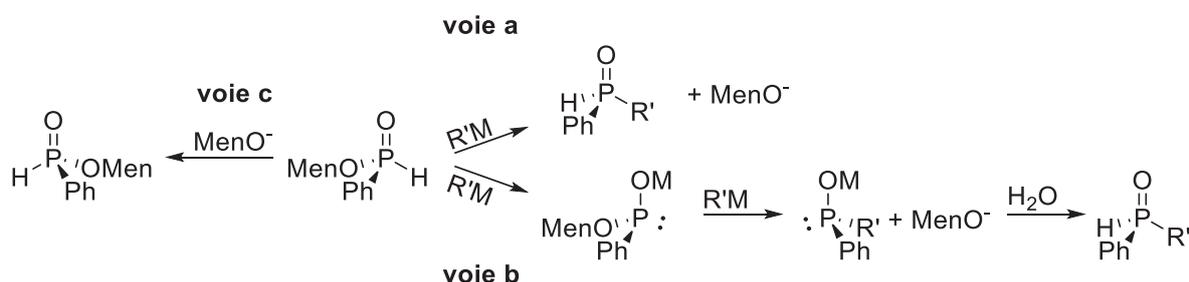


Schéma II-16 : Déprotonation versus substitution nucléophile sur les oxydes de phosphines secondaires dérivés du (-)-menthol.

Globalement, ces deux mécanismes conduisent à la formation du même produit avec inversion de configuration mais les intermédiaires sont différents et il convient de vérifier leurs stabilités. Les auteurs ont alors montré que, contrairement à ce qui est couramment accepté, les phosphures de lithium intermédiaires (Schéma II-16, **voie b**) ne racémisent pas à -78°C .²²⁵ Les phosphures de magnésium sont au contraire certainement beaucoup moins stables et conduisent généralement au produit racémique.²²³ Finalement, les alcoolates éliminés pendant la réaction sont capables de réagir avec le phosphinate de départ pour donner l'inversion de stéréochimie au niveau du phosphore (Schéma II-16, **voie c**).

Les oxydes de phosphines secondaires existent sous deux formes tautomères : la forme oxyde de phosphine et la forme hydroxyphosphine. La déprotonation de l'oxyde de phosphine secondaire favorise alors la forme hydroxyphosphine et l'ajout de borane permet alors un accès facile aux composés complexés correspondants (Schéma II-17).²²⁴

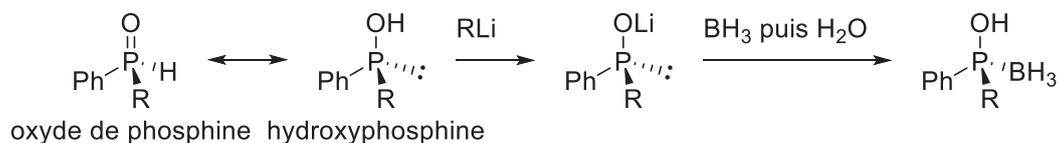


Schéma II-17 : Conversion directe d'oxyde de phosphine secondaire en complexe phosphine-borane.

L'ajout direct de borane sur l'intermédiaire déprotoné permet l'obtention de bons excès énantiomériques (60 à 98% e.e.)²²⁷ mais la procédure décrite ci-dessous a généralement donné de meilleurs résultats. Le phosphore est protégé par du TMSCl puis complexé avec le borane et finalement désilylé soit par HCl aqueux, soit par l'action de TBAF. Ces trois étapes *one-pot* s'effectuent alors sans racémisation et donnent accès, après méthylation et réduction, aux complexes phosphine-boranes correspondants.

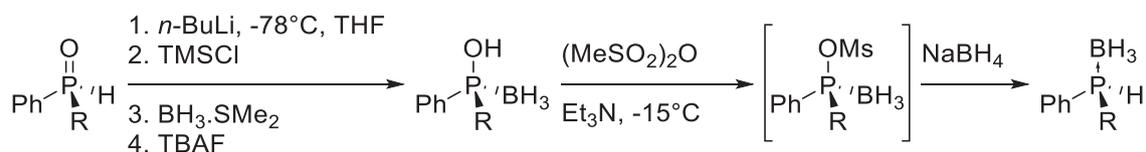


Schéma II-18 : Conversion d'oxyde de phosphine secondaire en complexe phosphine-borane par silylation.

Très récemment, J. L. Montchamp *et coll.*^{228,229} ont développé une méthodologie de synthèse de phénylphosphinate de menthyle à partir d'un réactif plus simple à manipuler que les chlorophosphines : l'acide hypophosphoreux.

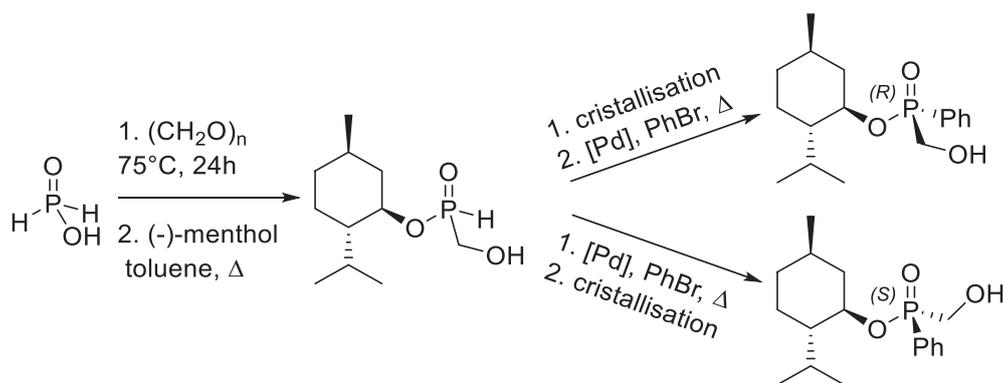


Schéma II-19 : Synthèse de phosphinates de (-)-menthyle chiraux à partir d'acide hypophosphoreux.

La réaction de l'acide hypophosphoreux avec le paraformaldéhyde suivie de l'ajout du (-)-menthol permet de former les isomères (*R*) et (*S*) de l'hydroxyméthylphosphinate de menthyle. Ces phosphines secondaires peuvent alors être soumises à des conditions d'arylation formant ainsi le phénylphosphinate correspondant de même configuration. Ainsi, lors de la première étape, l'énantiomère (*R*) de la phosphine secondaire cristallise avec 9% de

²²⁷ Moraleda, D.; Gatineau, D.; Martin, D.; Giordano, L.; Buono, G. *Chem. Commun.* **2008**, 3031–3033.

²²⁸ Berger, O.; Montchamp, J.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11377–11380.

²²⁹ Montchamp, J.-L.; Berger, O. Synthesis of P-Chiral Compounds. U.S. Patent 2013,331,594/A1, December 12, 2013.

rendement et fournit le phénylphosphinate (*R*) après arylation. En revanche, si les eaux mères de la cristallisation précédente sont engagées dans la réaction d'arylation, le produit (*S*) peut être cristallisé en fin de réaction. Finalement, le groupement hydroxyméthyle peut facilement être utilisé pour convertir le produit en phosphine secondaire dans une réaction d'oxydation de Corey-Kim.²³⁰

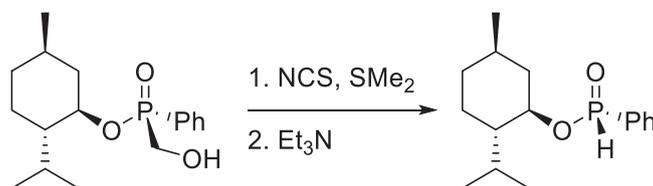


Schéma II-20 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par oxydation de Corey-Kim à partir d'hydroxyméthylphosphine.

L'oxydation de l'alcool en aldéhyde conduit à un composé instable qui se dégrade finalement en phosphine secondaire. Les deux épimères de cette phosphine sont alors accessibles par cette stratégie. Combinés aux réactions d'alkylation et d'arylation précédentes, de nombreux oxydes de phosphines peuvent alors être synthétisés *via* cet intermédiaire.

II. 1. 2. Divers auxiliaires chiraux

D'autres auxiliaires que le menthol ont également été utilisés avec des méthodologies similaires. Par exemple, le (*S*)-bornéol a été employé avec succès dans une méthodologie similaire à celle décrite Schéma II-10, p. 112.²³¹ Cette fois-ci, l'intermédiaire méthylphénylphosphinate est obtenu avec un léger excès (d.r. \approx 20/80). Le produit (*R*) majoritaire est purifié, difficilement, par colonne sur gel de silice. La réaction avec le bromure d'*o*-anisylmagnésium permet finalement d'obtenir l'oxyde d'*o*-anisylméthylphénylphosphine avec un e.e. de 97% (Schéma II-21).

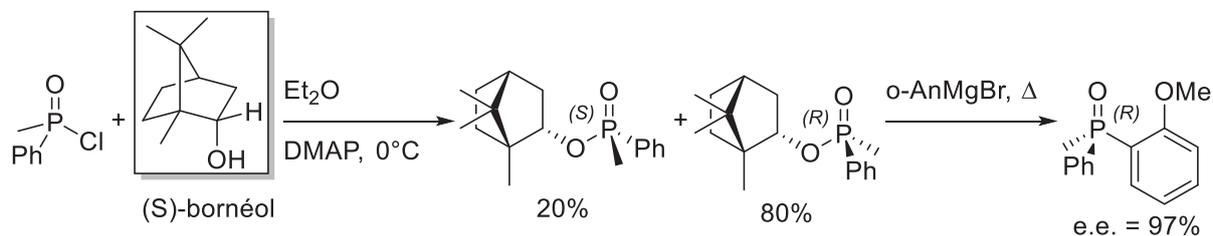


Schéma II-21 : Synthèse asymétrique de phosphinate dérivé du (*S*)-bornéol.

²³⁰ Berger, O.; Gavara, L.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3404–3407.

²³¹ Schmidt, U.; Riedl, B.; Griesser, H.; Fitz, C. *Synthesis* **1991**, 655–657.

Similairement, un dérivé du glucose (Schéma II-22) a également été utilisé comme inducteur asymétrique sur le même précurseur de phosphore²³² : avec cet inducteur chiral, la base a un effet crucial sur la stéréochimie du produit obtenu. En effet, l'addition de 10 équivalents de triéthylamine (0 °C dans le toluène pendant 7h) dans la réaction permet d'obtenir le produit (*S*) sur le phosphore avec un très bon d.r. de 97/3. Plus surprenant, si la triéthylamine est remplacée par de la pyridine (0 °C dans le THF pendant 24h), le produit (*R*) est maintenant formé majoritairement.

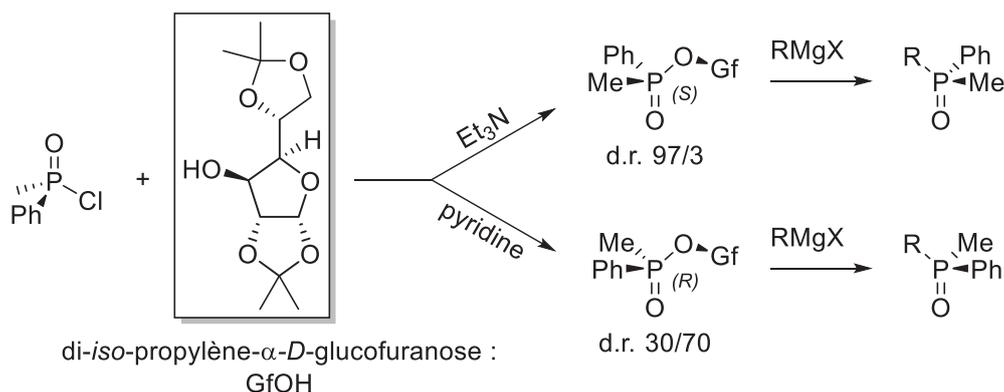


Schéma II-22 : Synthèse asymétrique de phosphinates dérivés du di-iso-propylène- α -D-glucofuranose.

En changeant les acétonides utilisés comme protection du glucose par des groupements cyclohexyles, les phosphinates obtenus sont alors plus facilement séparables par colonne sur gel de silice, permettant ainsi l'utilisation des deux diastéréoisomères dans la réaction suivante avec l'organomagnésien. Avec cet inducteur et en changeant le précurseur phosphoré, K. K. Hii *et coll.*²³³ ont également étendu le champ d'application de cette réaction. Ainsi divers phosphinates portant un ou deux groupements aromatiques ont été synthétisés.

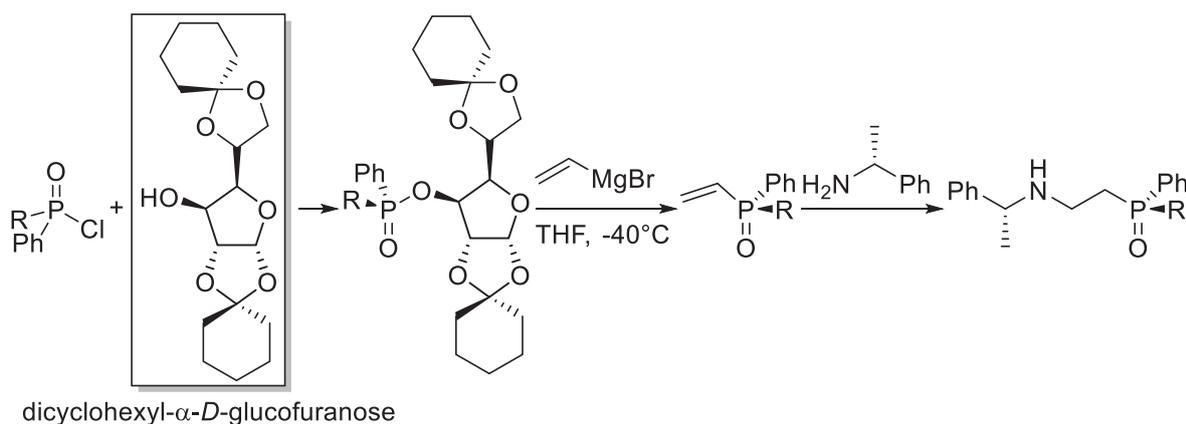


Schéma II-23 : Synthèse asymétrique de phosphinate dérivé du dicyclohexyl- α -D-glucofuranose.

²³² Benabra, A.; Alcudia, A.; Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3353–3356.

²³³ Oliana, M.; King, F.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Hii, K. K. (Mimi) *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2472–2479.

La réaction ne permet cependant pas de discriminer deux groupements aromatiques et des mélanges quasi-équimolaires des deux diastéréoisomères sont obtenus pour R = *o*-anisyl ou 1-naphtyl. Finalement, les phosphinates ainsi séparés sont mis à réagir avec du bromure de vinylmagnésium permettant l'obtention des oxydes de vinylphosphines correspondants avec des excès énantiomériques supérieurs à 90%. Ceux-ci sont alors engagés dans une réaction de Michael avec une amine chirale ou non. Après réduction des oxydes de phosphine obtenues par du trichlorosilane, les aminophosphines sont alors utilisées dans une réaction de transfert d'hydrogène asymétrique avec des excès énantiomériques montant jusqu'à 96%.

Les oxazolidinones, bien connues en synthèse asymétrique, ont également été utilisées pour la synthèse de divers oxydes de méthylphénylphosphine.²³⁴ La synthèse de la *N*-oxazolidinométhylphénylphosphine avec des bases fortes telles que *n*-BuLi ou LiHMDS n'a donné qu'une faible conversion (Schéma II-24, <10%) et un excès diastéréoisomérique correct (d.e. 78%). En revanche, les auteurs ont trouvé que l'utilisation de la triéthylamine avec un équivalent de chlorure de lithium permettait de former le produit désiré avec un d.r. supérieur à 95/5. Le modèle proposé fait intervenir une pseudorotation entre deux intermédiaires pentavalents. La présence de lithium permet de former un cycle à 6 chaînons par complexation avec l'oxazolidinone et l'oxygène de l'oxyde de phosphine. Dans cette conformation, un des deux groupements du phosphore est en interaction avec le groupement *iso*-propyle de l'oxazolidinone. La configuration la plus stable est donc celle où le phényle se situe sur la face la moins encombrée par l'oxazolidinone. La phosphine ainsi obtenue réagit avec des organomagnésiens pour donner l'oxyde de phosphine avec des rendements de l'ordre de 80% voire quantitatifs et des excès énantiomériques généralement supérieurs à 96%.

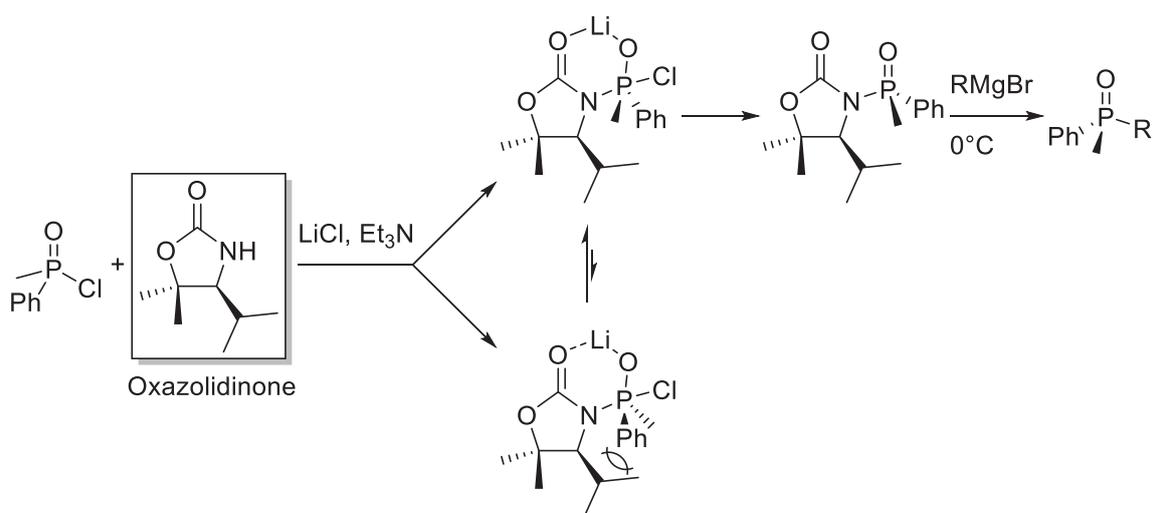


Schéma II-24 : Synthèse asymétrique d'aminophosphine dérivé d'oxazolidinone.

²³⁴ Adams, H.; Collins, R. C.; Jones, S.; Warner, C. J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6576–6579.

Finalement, les réactions de chimie classique (telles que la réaction d'Appel, Schéma II-8, p. 111) faisant intervenir du phosphore sont souvent revues pour élaborer des méthodes de synthèse ou de séparation de phosphines P-chirogéniques. Dans l'exemple ci-après, diverses phosphines P(III) racémiques sont mises à réagir avec un dérivé du camphre portant un groupement sulfonlazoture dans une réaction de Staudinger.^{235,236} Les iminophosphoranes formés sont alors séparés soit par cristallisation, soit par colonne sur gel de silice. Les oxydes de phosphine correspondants sont obtenus après traitement avec de l'acide sulfurique.

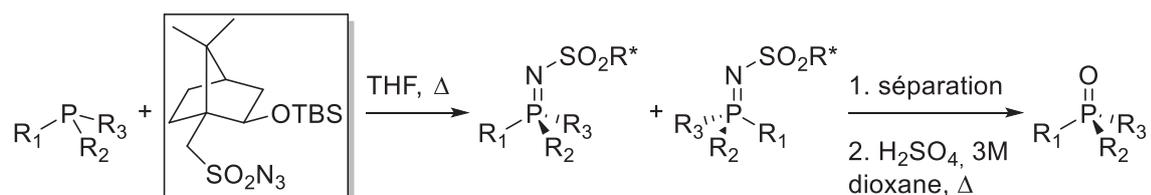


Schéma II-25 : Synthèse asymétrique d'imino-phosphorane dérivé du camphre.

II. 1. 3. Formation d'hétérocycle phosphoré

Les approches précédentes reposent principalement sur la désymétrisation de phosphine prochirale, le dédoublement dynamique d'un mélange racémique et la séparation de mélange de diastéréoisomères. Les approches suivantes font intervenir la formation d'un hétérocycle énantiopur à 5 ou 6 chaînons qui sera ensuite ouvert, soit par une réaction d'Arbuzov, soit par ajout de réactifs organométalliques. La phosphine finale est ensuite libérée dans une dernière étape selon le schéma général suivant.

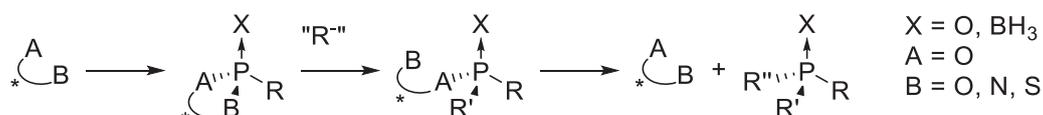


Schéma II-26 : Synthèse générale d'hétérocycle chiral, ouverture et libération de la phosphine P-chirogénique.

²³⁵ Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2009–2011.

²³⁶ Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7478–7486.

Selon cette approche, T. D. Inch *et coll.*²³⁷ ont utilisé un dérivé du β -glucose pour former le phosphonate cyclique à 6 chaînons correspondant avec un ratio diastéréoisomérique de 80/20.

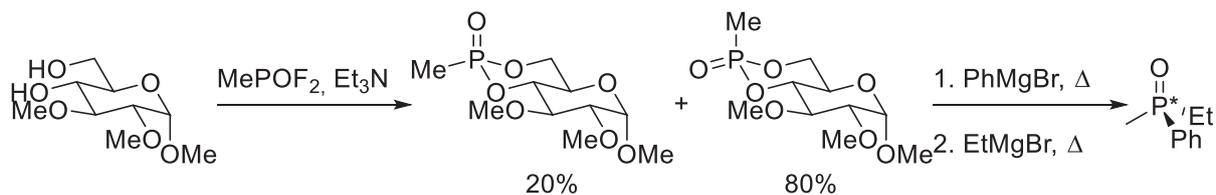


Schéma II-27 : Synthèse de phosphonate cyclique dérivé du α -D-glucofuranose.

Si le brut réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2 jours, le milieu s'équilibre en donnant un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères. Ceux-ci peuvent alors être séparés par colonne et les réactions successives avec le bromure de phénylmagnésium et le bromure d'éthylmagnésium permettent de former l'oxyde d'éthylméthylphénylphosphine. La réaction d'ouverture est diastéréosélective et la liaison avec l'alcool primaire est rompue préférentiellement à celle de l'alcool secondaire.

Ces mêmes auteurs ont également montré que la stéréochimie du sucre utilisé était importante pour la réactivité du phosphonate. Ainsi, l'utilisation du galactose à la place du glucose induit une jonction de cycle *cis*. Dans les deux cas, le groupement méthyle se place en position axiale, mais, le dérivé du galactose est complètement inerte à l'action des organomagnésiens.

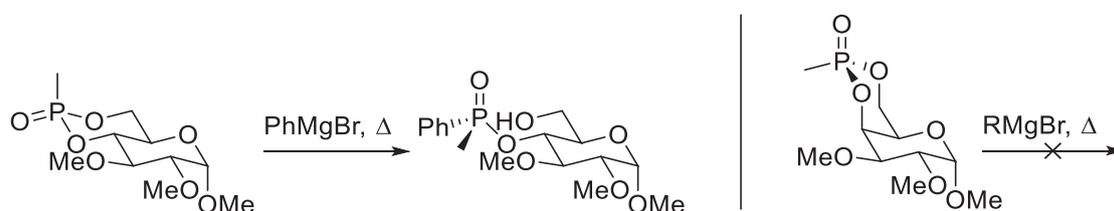


Schéma II-28 : Ouverture de phosphonate cyclique issu d' α -D-glucofuranose ou d' α -D-galactofuranose.

En 1983, S. Suga *et coll.*²³⁸ se sont également intéressés à la synthèse de phosphonite cyclique à partir du (*S*)-butane-1,3-diol ou de dérivés d'1,4-butanediol chiraux.²³⁹ Par traitement avec la dichlorophénylphosphine, le cycle à 6 chaînons est formé et purifié par distillation sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Ce dérivé cyclique peut alors être ouvert par une réaction

²³⁷ Cooper, D. B.; Inch, T. D.; Lewis, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1043–1048.

²³⁸ Segi, M.; Nakamura, Y.; Nakajima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 913–916.

²³⁹ Kato, T.; Kobayashi, K.; Masuda, S.; Segi, M.; Nakajima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.* **1987**, 16, 1915–1918.

d'Arbuzov et la liaison avec l'alcool primaire est encore coupée préférentiellement avec des rendements corrects (de 52% à 86%).

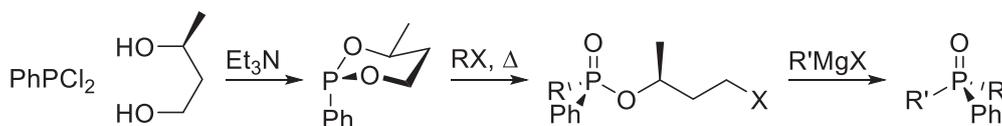


Schéma II-29 : Formation de phosphonite cyclique dérivé du (*S*)-butane-1,3-diol.

L'iodure de méthyle réagit quasi-instantanément à température ambiante mais le passage à des halogénures d'alkyles plus encombrés ralentit fortement la réaction (1h à 60°C pour l'iodure d'éthyle). Finalement, les halogénures secondaires et tertiaires ne réagissent pas. La dernière réaction fait encore intervenir l'ajout d'un organomagnésien sur le dérivé acyclique. Les oxydes de phosphine tertiaires sont alors obtenus avec des excès énantiomériques allant de 77 à 100% et des rendements faibles à corrects.

De meilleurs résultats ont été obtenus en employant deux hétéroatomes différents pour la synthèse de l'hétérocycle. S. Jugé et J. P. Genet²⁴⁰ ainsi que J. M. Brown *et coll.*²⁴¹ ont utilisé l'éphédrine comme inducteur chiral. E. J. Corey *et coll.*²⁴² ont utilisé un dérivé du camphre de manière à produire le sulfure d'1,3,2-oxathiaphospholidine correspondant. Les sulfures de (*S*)-PAMP et de (*S,S*)-DiPAMP sont alors synthétisés avec de très bons excès énantiomériques (>99%).

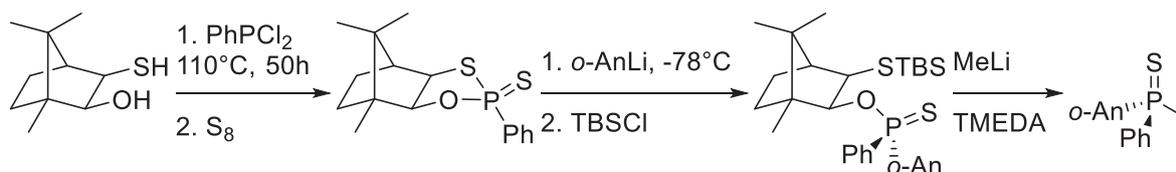


Schéma II-30 : Synthèse d'1,3,2-oxathiaphospholidine dérivé de camphre.

Les acides aminés ont également attiré l'attention pour la synthèse d'oxazaphospholidine chirale. Ainsi W. H. Hersch *et coll.*²⁴³⁻²⁴⁵ ont utilisé différents acides aminés et la meilleure

²⁴⁰ Jugé, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2783–2786.

²⁴¹ Carey, J. V.; Barker, M. D.; Brown, J. M.; Russell, M. J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 831–839.

²⁴² Corey, E. J.; Chen, Z.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11000–11001.

²⁴³ Hersh, W. H.; Xu, P.; Simpson, C. K.; Wood, T.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 384–385.

²⁴⁴ Hersh, W. H.; Xu, P.; Simpson, C. K.; Grob, J.; Bickford, B.; Hamdani, M. S.; Wood, T.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2153–2163.

²⁴⁵ Hersh, W. H.; Klein, L.; Todaro, L. J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7355–7358.

induction asymétrique a été trouvée lorsque $R = iso\text{-propyle}$ (d.r. = 9/1). Curieusement, le phényle de la phosphine se place avec une stéréochimie *cis* par rapport au groupement R. L'*iso*-propyle est donc en interaction avec le groupement tosylé repoussant ensuite le noyau aromatique de la phosphine.²⁴³ L'hétérocycle, très électrodéficient, est stable plusieurs semaines à température ambiante à l'état solide. En revanche, ces composés épimérisent et se décomposent facilement en solution.²⁴⁴

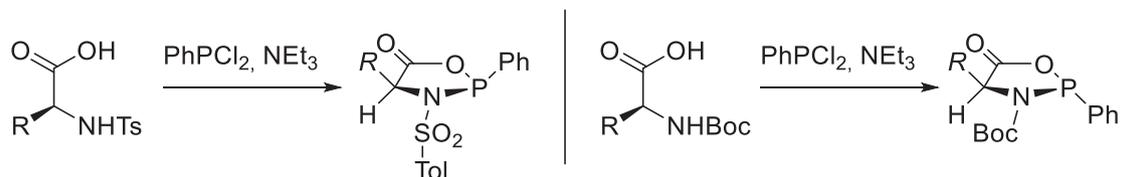
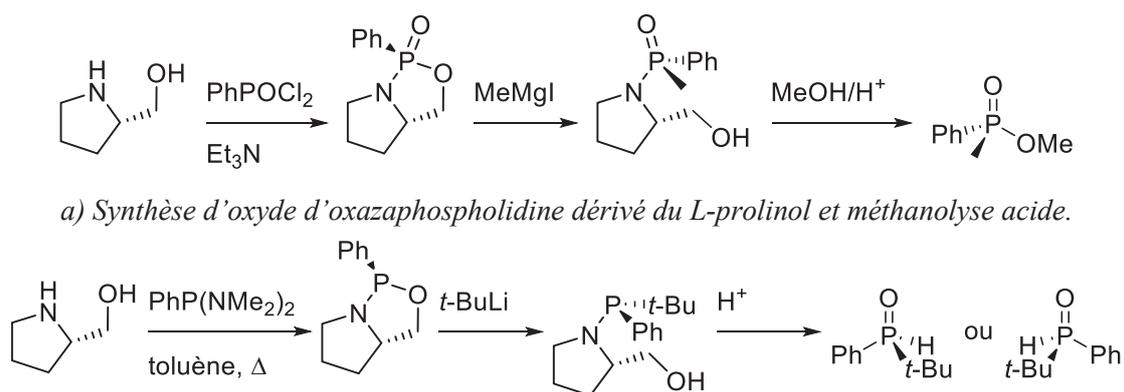


Schéma II-31 : Synthèse d'oxazaphospholidine dérivée d'acide aminé N-tosylé.

Le *L*-prolinol a également été employé par T. Koizumi *et coll.*^{246,247} et plus récemment par G. Buono *et coll.*²⁴⁸ Les oxazaphospholidines sont synthétisées à partir de PhPOCl_2 en mélange avec la triéthylamine²⁴⁶ et de $\text{PhP}(\text{NMe}_2)_2$ à reflux dans le toluène²⁴⁹ respectivement. Dans les deux cas, la même stéréochimie au niveau du phosphore est observée bien que la deuxième méthode fournisse de meilleures diastéréosélectivités (de 4/1 à 2/1 contre 97/3). Ainsi, Koizumi *et coll.*²⁴⁷ ont montré que sur les dérivés d'oxyde de phosphine, l'ouverture s'effectue avec inversion de configuration. Au contraire, l'ajout de *tert*-butyllithium sur le dérivé P(III) donne la phosphine correspondante avec rétention de configuration.²⁴⁸ En fonction des conditions acides utilisées dans l'étape suivante, la phosphine secondaire (*R*) ou (*S*) peut être obtenue.



b) Synthèse d'oxazaphospholidine et formation d'oxyde de phosphine secondaire par hydrolyse acide.
Schéma II-32 : Synthèse et ouverture d'oxazaphospholidine dérivé du *L*-prolinol.

²⁴⁶ Koizumi, T.; Yanada, R.; Takagi, H.; Hirai, H.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 477–480.

²⁴⁷ Koizumi, T.; Yanada, R.; Takagi, H.; Hirai, H.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 571–572.

²⁴⁸ Leyris, A.; Nuel, D.; Giordano, L.; Achard, M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8677–8680.

²⁴⁹ Richter, W. J. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 2328–2336.

La stéréochimie d'ouverture de ces hétérocycles n'est donc pas systématiquement prévisible. Un autre exemple marquant concerne le cas des 1,3,2-dioxaphosphinanes décrits ci-dessous. Leur traitement par de l'iodure de méthylmagnésium donne le produit d'ouverture avec soit rétention, soit inversion de configuration dépendant de la stéréochimie de départ.²⁵⁰

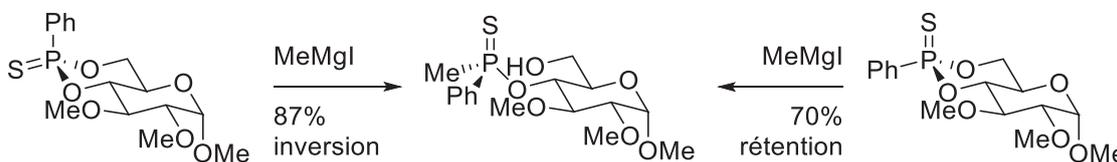


Schéma II-33 : Ouverture d'oxazaphospholidine dérivée de l' α -D-glucofuranose avec inversion ou rétention de configuration.

Néanmoins, la stratégie la plus versatile et la plus utilisée est celle développée par S. Jugé et J.-P. Genêt.²⁴⁰ A l'origine, la synthèse faisait intervenir la synthèse de l'oxazaphospholidine dérivée de l'éphédrine et son ouverture par une réaction d'Arbuzov (Schéma II-34). La réaction à reflux du composé chiral avec le précurseur phosphoré bis(diéthylamino)phénylphosphine conduit à la formation de l'hétérocycle énantiopur qui cristallise en refroidissant. La configuration du phosphore de l'hétérocycle semble dépendre principalement de la stéréochimie de l'alcool présent dans l'éphédrine. En effet, la réaction de la (+)-pseudoéphédrine (configuration inversée au niveau de l'alcool) dans les mêmes conditions conduit à la même stéréochimie au niveau du phosphore.²⁵¹ La réaction d'Arbuzov consécutive entraîne la rupture de la liaison P-O sélectivement par rapport à la liaison P-N avec de bons rendements (80 à 90%) et des diastéréosélectivités de l'ordre de 80%. Contrairement aux stratégies précédentes, l'étape suivante ne fait pas intervenir de réactif organométallique mais une méthanolyse acide de manière à former le phosphinate correspondant avec inversion de configuration et un e.e. supérieur à 96%. Ce dernier est alors réactif vis-à-vis de réactifs magnésiens pour fournir la phosphine P-chirogénique correspondante.

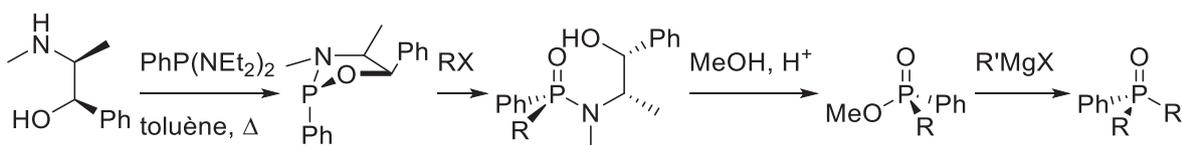


Schéma II-34 : Synthèse et ouverture d'oxazaphospholidine dérivée de la (-)-éphédrine par réaction d'Arbuzov.

²⁵⁰ Cooper, D. B.; Harrison, J. M.; Inch, T. D.; Lewis, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1058–1068.

²⁵¹ Rippert, A. J.; Linden, A.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 311–321.

L'utilisation de borane comme groupement protecteur a permis de rendre la stratégie d'autant plus attractive.¹⁸⁸ Le schéma de synthèse change alors légèrement : l'hétérocycle est formé et protégé dans une première étape. La réaction d'Arbuzov n'est donc plus possible et l'oxazaphospholidine est ouverte par addition d'un organolithien à -78°C avec des ratios diastéréoisomériques supérieurs à 98/2. Cette fois encore, la réaction est régiosélective et la liaison P-O est coupée pour donner l'aminophosphine avec rétention de configuration.

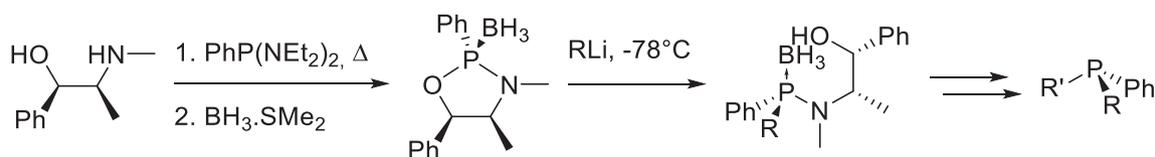


Schéma II-35 : Synthèse de complexe oxazaphospholidine borane dérivé de la (-)-éphédrine.

La suite de la synthèse est similaire à ce qui précède (Schéma II-34) : le produit d'ouverture subit alors une méthanolyse acide (permettant de récupérer l'éphédrine de départ et de former le phosphinite de méthyle) et la phosphine-borane finale est obtenue par réaction avec un organolithien à -20°C. Contrairement aux méthodologies précédentes, un seul équivalent (ou deux si R = Me) de lithien seulement est requis dans la dernière étape et la réaction s'effectue à froid. L'ouverture de l'oxazaphospholidine permet, en général, de synthétiser les aminophosphines optiquement pures après colonne chromatographique ou recristallisation.

Entrée	R	Rendement (%)	d.r.	Références
1	Méthyle	80-90	>99/1	188,252,253
2	<i>t</i> -Butyle	9-67	>99/1	254,255
3	Cyclohexyle	74	>99/1	252
4	Allyle	77	80/20	256
5	<i>o</i> -Anisyle	97	>99/1	188,251
6	2,4,6-diméthoxybenzyle	0-24	>99/1	254,257
7	Mésityle	0-57	>99/1	254,257

Tableau II-1 : Influence de l'organolithiens sur l'ouverture du complexe éphédrinophosphine-borane.

²⁵² Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E. B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293–4301.

²⁵³ Kaloun, K., E. B.; Merdès, R.; Genêt, J.-P.; Uziel, J.; Jugé, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 455–463.

²⁵⁴ Maienza, F.; Spindler, F.; Thommen, M.; Pugin, B.; Malan, C.; Mezzetti, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5239–5249.

²⁵⁵ Moulin, D.; Darcel, C.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4729–4743.

²⁵⁶ Schuman, M.; Trevitt, M.; Redd, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2491–2493.

²⁵⁷ Stephan, M. (Massoud S.); Šterk, D.; Modéc, B.; Mohar, B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8010–8018.

En revanche, l'addition de lithiens encombrés sur l'oxazaphospholidine requiert souvent des conditions plus dures (température plus élevée, excès d'organolithien, temps de réaction allant jusqu'à quelques jours...).^{254,257} Ces conditions entraînent une réaction secondaire : l'attaque de l'organométallique sur le proton benzylique formant l'alcène (*Z*) correspondant après élimination.

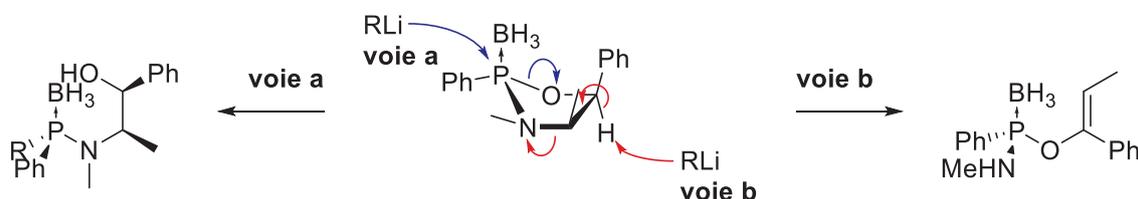


Schéma II-36 : Réaction secondaire de l'attaque de lithien sur la (-)-oxazaphospholidine.

Par ailleurs, les aminophosphines résultantes sont peu réactives vis-à-vis de la méthanolyse acide. Par exemple, le complexe (*N*-éphédrino)(*tert*-butyl)phénylphosphine-borane s'est avéré non réactif.²⁵⁴ D'une manière générale, la meilleure stratégie à adopter, en terme de rendement et d'excès énantiomérique, est de retarder au maximum l'introduction du groupement encombré.²⁵⁸

S. Jugé *et coll.*²⁵⁹ ont expliqué la stéréochimie de l'ouverture par la formation d'un intermédiaire pentavalent qui s'isomérise de manière à former préférentiellement l'intermédiaire le moins encombré.

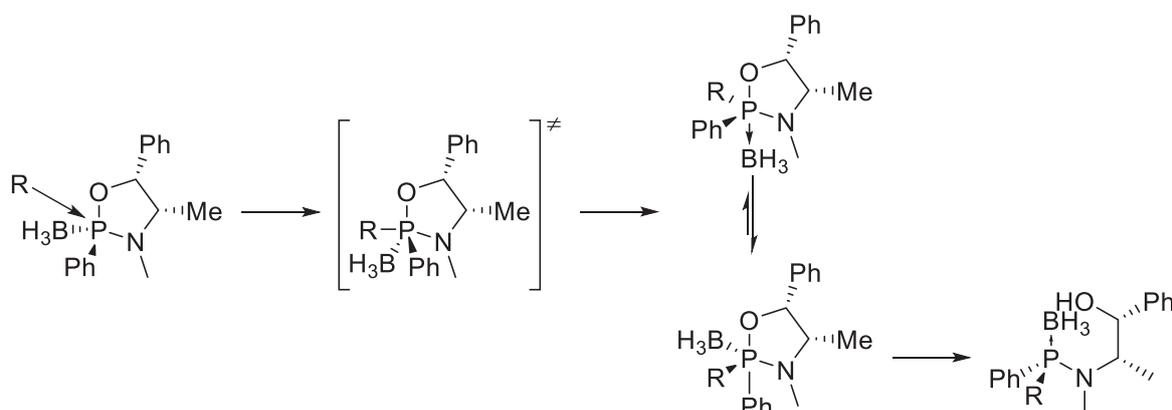


Schéma II-37 : Mécanisme de coupure de la liaison P-(*O*-éphédrine) et isomérisation de l'intermédiaire pentavalent.

²⁵⁸ Brown, J. M.; Laing, J. C. P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 435–444.

²⁵⁹ Jugé, S.; Stephan, M.; Merdès, R.; Genet, J. P.; Halut-Desportes, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 531–533.

L'attaque du nucléophile s'effectue sur la face la moins encombrée opposée à la liaison P-N. La rupture de la liaison P-O est alors suffisamment lente pour permettre à la (ou aux) pseudorotation(s) d'avoir lieu. La stéréochimie du produit d'ouverture est alors déterminée par la propension des substituants à occuper la position axiale. Ainsi, l'addition de groupement encombré s'effectue au détriment des diastéréosélectivités. Ainsi, lors de la synthèse du 1,1'-bis(méthylphénylphosphino)ferrocène, de faibles diastéréosélectivités ont été obtenues lors de l'ouverture de l'oxazaphospholidine par le dilithien.²⁵³

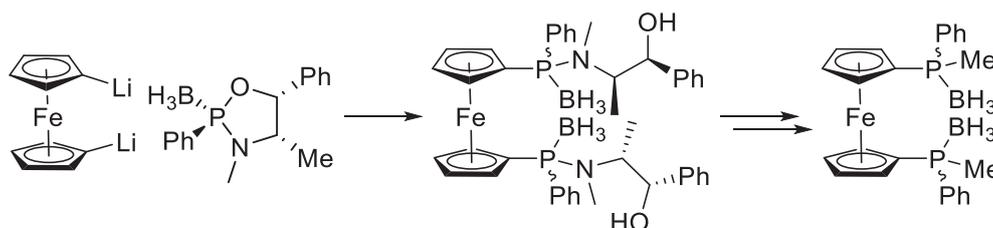


Schéma II-38 : Synthèse de diphosphine à partir du ferrocène.

L'ouverture de l'hétérocycle passe par l'intermédiaire pentavalent discuté précédemment et, dans ce cas-ci, le ferrocène, plus encombrant, tend à se placer en position axiale. Ce problème a malgré tout été contourné par l'utilisation de chlorophosphine.²⁵³ Le groupement méthyle est donc introduit en première étape donnant le produit d'ouverture diastéréoisomériquement pur. Celui-ci est alors mis à réagir avec de l'acide chlorhydrique dans le toluène anhydre pour former la chlorophosphine correspondante. Le sel d'éphédrine précipite dans cette étape et peut ainsi être facilement récupéré. La chlorophosphine n'est pas isolée mais utilisée directement dans l'étape suivante pour fournir le dérivé cyclopentadiényle correspondant avec 85% e.e..

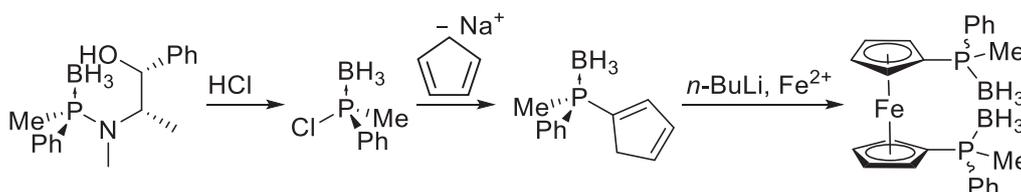


Schéma II-39 : Synthèse asymétrique de chlorophosphine dérivée de la (-)-éphédrine.

Finalement, l'éphédrine permet l'accès à diverses phosphines boranes selon plusieurs méthodologies. La première étape fait toujours intervenir l'action d'un organolithien sur l'oxazaphospholidine. La coupure de la liaison P-N peut alors s'effectuer soit par méthanolyse acide donnant le phosphinate correspondant, soit par acidolyse donnant alors une chlorophosphine.^{187,252,255} Cette dernière peut alors être mise à réagir avec un

organométallique produisant alors le produit de substitution avec inversion de configuration. Alternativement, un échange halogène-métal est également possible donnant ainsi le phosphore qui intervient dans une réaction d'alkylation avec rétention de configuration.²⁶⁰

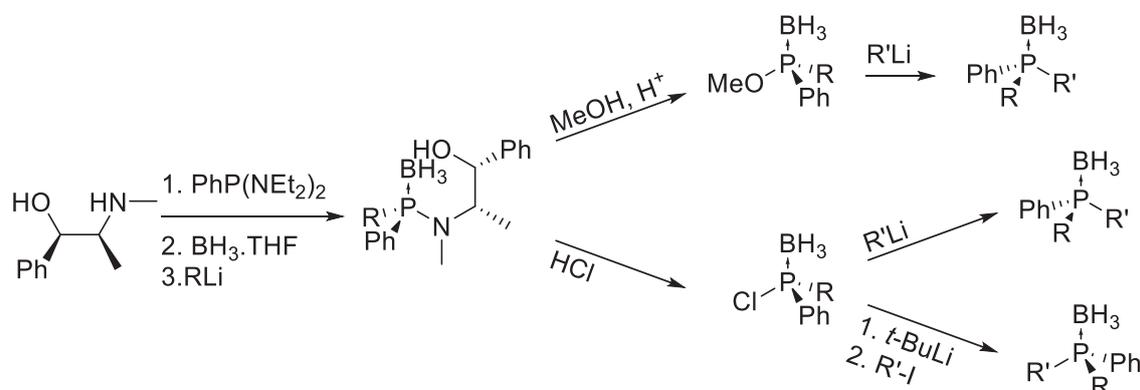


Schéma II-40 : Synthèse énantiodivergente de complexes phosphine-boranes utilisant la (-)-éphédrine.

D'autres auxiliaires chiraux ont également été développés pour permettre la synthèse de phosphines chirales encombrées. Récemment, dans une stratégie relativement similaire à celle qui précède, le *cis* 1-amino-2-indanol a été utilisé pour synthétiser des aminophosphines particulièrement encombrées.²⁶¹ La synthèse de l'oxazaphospholidine fait intervenir cette fois la chlorodiéthylamino-*tert*-butylphosphine. A reflux dans le THF, le produit de cyclisation est obtenu avec un rendement de 78% et une très bonne diastéréosélectivité (18/1). Le groupement *tert*-butyle est introduit directement avec la phosphine. Puis, l'hétérocycle est ouvert par traitement à 100°C avec un organomagnésien donnant alors de très bonnes diastéréosélectivités et une inversion de la configuration.

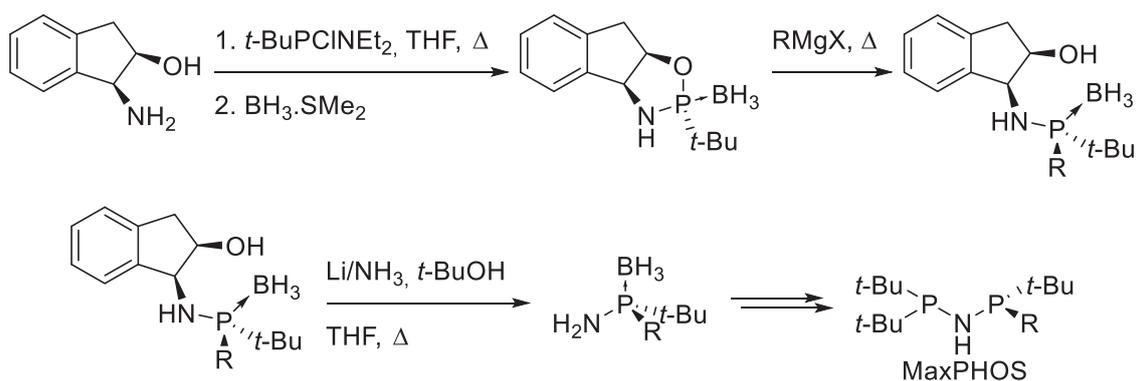


Schéma II-41 : Synthèse d'oxazaphospholidine encombrée dérivée du *cis*-1-amino-2-indanol.

²⁶⁰ Chaux, F.; Frynas, S.; Laureano, H.; Salomon, C.; Morata, G.; Auclair, M.-L.; Stephan, M. (Massoud S.); Merdès, R.; Richard, P.; Ondel-Eymin, M.-J.; Henry, J.-C.; Bayardon, J.; Darcel, C.; Jugé, S. *Comptes Rendus Chimie* **2010**, *13*, 1213–1226.

²⁶¹ León, T.; Riera, A.; Verdaguer, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740–5743.

Les auteurs remarquèrent cependant plusieurs caractéristiques intrigantes dans la réaction d'ouverture. Lorsque l'amine de l'oxazaphospholidine *tert*-butylée est protégée par un méthyle (Schéma II-42), les organomagnésiens ne réagissent plus. De plus, sur la 2-phényloxazaphospholidine, moins encombrée que la précédente, les lithiens réagissent avec inversion de configuration si l'amine est libre mais la stéréochimie inverse est observée si l'amine est méthylée.²⁶²

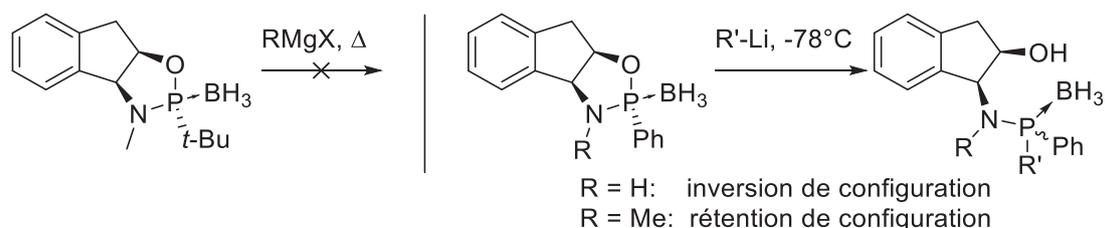


Schéma II-42 : Ouverture d'oxazaphospholidine avec rétention ou inversion de configuration selon la protection du *cis*-1-amino-2-indanol

Ces résultats ont fait l'objet d'une étude DFT qui montra que l'approche du réactif organométallique dépend fortement de la nature de l'amine. La déprotonation de celle-ci permet alors de faciliter l'approche du réactif organométallique.²⁶²

Très récemment, Z. S. Han *et coll.*²⁶³ ont résolu les problèmes d'introduction de groupements encombrés pour la synthèse d'oxydes de phosphine. Ainsi, un dérivé *N*-tosylé du (*R*)-2-(1-aminoéthyl)-4-chlorophénol a été utilisé. La formation du produit cyclisé s'effectue avec un très bon rendement (85%) et un seul diastéréoisomère est obtenu.

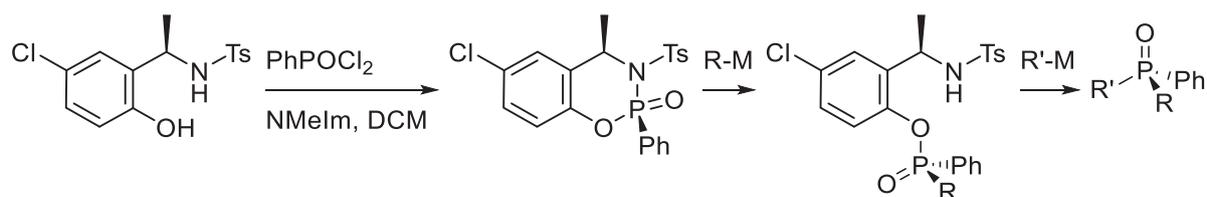


Schéma II-43 : Synthèse asymétrique d'1,3,2-oxazaphosphinane *N*-tosylé et ouverture.

L'utilisation de la tosylamine permet d'affaiblir grandement la liaison P-N qui est alors coupée dans une première étape avec inversion de configuration. De même, l'utilisation d'un *para*-chlorophénol, meilleur groupement partant que les alcools secondaires présentés

²⁶² Zijlstra, H.; Leon, T.; de Cózar, A.; Guerra, C. F.; Byrom, D.; Riera, A.; Verdaguer, X.; Bickelhaupt, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 4483–4491.

²⁶³ Han, Z. S.; Goyal, N.; Herbage, M. A.; Sieber, J. D.; Qu, B.; Xu, Y.; Li, Z.; Reeves, J. T.; Desrosiers, J.-N.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Mangunuru, H. P. R.; Zhang, Y.; Krishnamurthy, D.; Lu, B. Z.; Song, J. J.; Wang, G.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2474–2477.

auparavant, permet de rendre la liaison P-O relativement labile. Ainsi, l'addition d'un deuxième réactif organométallique sur le produit d'ouverture conduit facilement à la formation de l'oxyde de phosphine P-chirogénique. Cette stratégie permet alors l'introduction de *tert*-butyle en dernière étape de synthèse avec des énantiosélectivités généralement supérieures à 96%.

De nombreuses méthodologies permettent l'accès aux phosphines P-chirogéniques. Parmi celles-ci, l'utilisation d'auxiliaires bi-fonctionnels représente l'approche la plus générale pour la synthèse de phosphine P-chirogénique P(III) ou P(V). Actuellement, l'éphédrine est l'inducteur chiral permettant l'accès au plus grand nombre de complexes phosphine-boranes P-chirogéniques. Malheureusement, cette méthodologie souffre de plusieurs limitations : les phosphines encombrées sont difficilement accessibles et l'éphédrine est de plus en plus difficile à obtenir. En effet, cette substance fait l'objet de restrictions à l'achat du fait de son utilisation dans la synthèse de méthamphétamine et de ses dérivés. En conséquence, l'éphédrine, ainsi que la pseudo-éphédrine, retiennent beaucoup d'attention de la part de l'OICS (**O**rganisation **I**nternational de **C**ontrôle des **S**tupéfiants) dont la France fait également partie. Ces composés sont inscrits au Tableau I des substances contrôlées de la Convention des Nations de Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988.^{264,265}

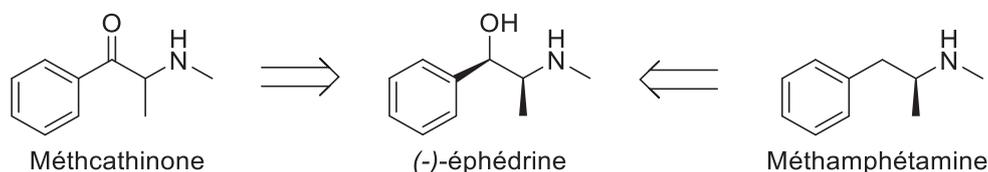


Schéma II-44 : Ephédrine, précurseurs de composés psychotropes.

L'objectif de notre projet était donc de trouver une voie alternative à l'éphédrine pour la synthèse de phosphines P-chirogéniques de type oxyde ou complexe phosphine-borane. On a cherché alors à utiliser un autre aminoalcool issu de la biomasse tel que la D-glucosamine. En effet, celle-ci présente la particularité d'avoir une fonction alcool et amine en position *trans*. Les oxazaphospholidines bicycliques de jonction de cycle *trans* étant très peu représentées dans la littérature, la D-glucosamine nous permettra alors d'étudier cette stéréochimie. Une fois la synthèse de l'oxazaphospholidine terminée, elle sera ensuite ouverte et substituée avec

²⁶⁴ O.I.C.S. Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes <http://www.incb.org/incb/en/precursors/1988-convention.html> (accessed Jul 3, 2014).

²⁶⁵ D.G.C.I.S. Précurseurs de drogues http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/precursseurs-chimiques-drogues/brochure-precursseurs.pdf (accessed Jul 3, 2014).

une stratégie similaire à celle utilisée avec l'éphédrine, de manière à former la phosphine P-chirogénique correspondante. On a également cherché un moyen de synthétiser des phosphines encombrées.

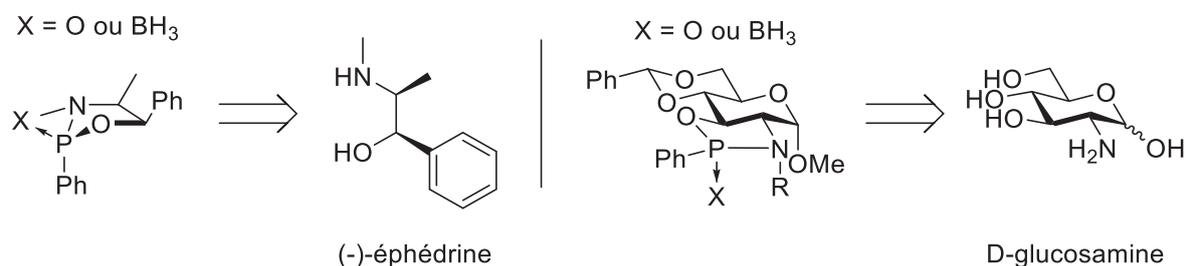


Schéma II-45 : Synthèse d'oxazaphospholidine dérivé de la D-glucosamine.

II. 2. Résultats et discussions

Une étude préliminaire sur l'utilisation de la D-glucosamine a été menée mais au vu des résultats obtenus, nous avons envisagé dans un premier temps un modèle plus simple : le *trans*-2-aminocyclohexanol (\pm)-II-2, molécule déjà étudiée au laboratoire.

II. 2. 1. Mise au point d'une méthode de synthèse d'oxazaphospholidine et de phosphines P-chirogéniques partant d'un aminoalcool racémique

Le *trans*-2-aminocyclohexanol racémique (\pm)-II-2 est facilement accessible à partir de l'oxyde de cyclooctène II-1. L'époxyde est alors ouvert par de l'ammoniaque dans le méthanol. L'ainoalcool ainsi synthétisé est normalement distillé sous 1 mbar à 75 °C²⁶⁶ mais son point de fusion étant de 60°C, il peut être facilement purifié par sublimation (0.3 mbar, 60°C) avec 77% de rendement. De la même manière, le *trans*-2-*N*-méthylaminocyclohexanol (\pm)-II-3 est synthétisé avec 93% de rendement, sans purification, par ouverture de II-1 avec la méthylamine.

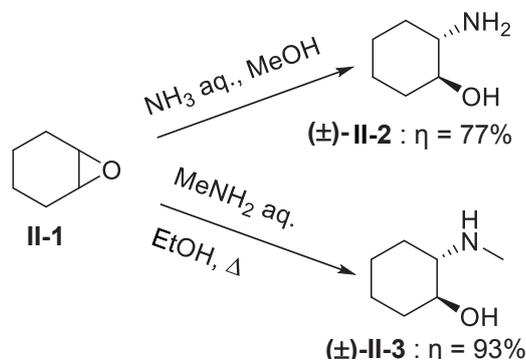


Schéma II-46 : Synthèse d'ainoalcool à partir de l'oxyde de cyclohexène.

²⁶⁶ Guangyou, Z.; Yuqing, L.; Zhaohui, W.; Nohira, H.; Hirose, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3297–3300.

Ces produits, analogues aux dérivés de la D-glucosamine, sont alors mis en jeu dans des réactions de cyclisation en espérant obtenir des milieux réactionnels plus faciles à séparer et à interpréter que ceux obtenus avec les aminosucres. On regardera en particulier les signaux RMN des protons et des carbones en position α des hétéroatomes qui devraient présenter des couplages supplémentaires du fait de la proximité de l'atome de phosphore.

• Synthèse d'oxazaphospholidine racémique

La littérature montre trois jeux de conditions principales pour la formation de l'oxazaphospholidine. La bis(diéthylamino)phénylphosphine¹⁸⁸ dans le toluène à reflux (Schéma II-47, conditions A), ainsi que les dichlorophosphines avec deux équivalents de triéthylamine ont été utilisées avec l'éphédrine (Schéma II-47, conditions B).²⁶⁷ La phosphine mixte chlorodiéthylamino-*tert*-butylphosphine en présence d'un équivalent de triéthylamine a donné les meilleurs résultats avec le *cis*-2-aminoindanol (Schéma II-47, conditions C).²⁶¹

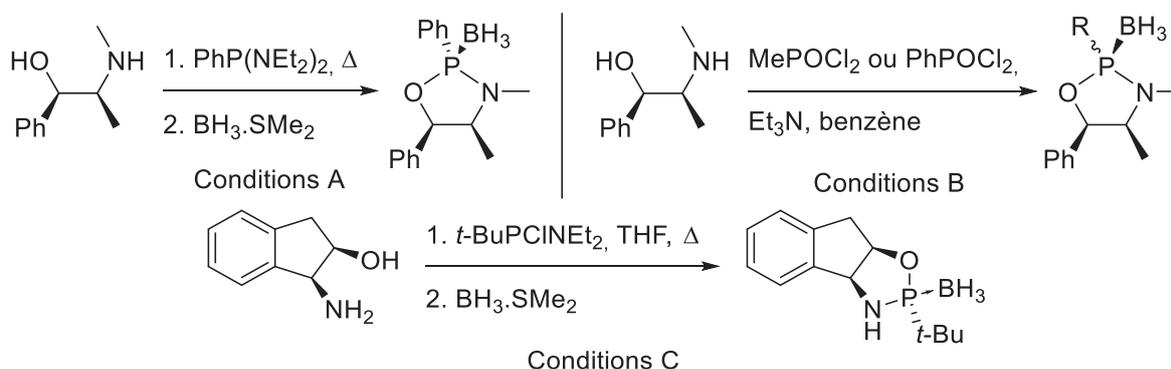
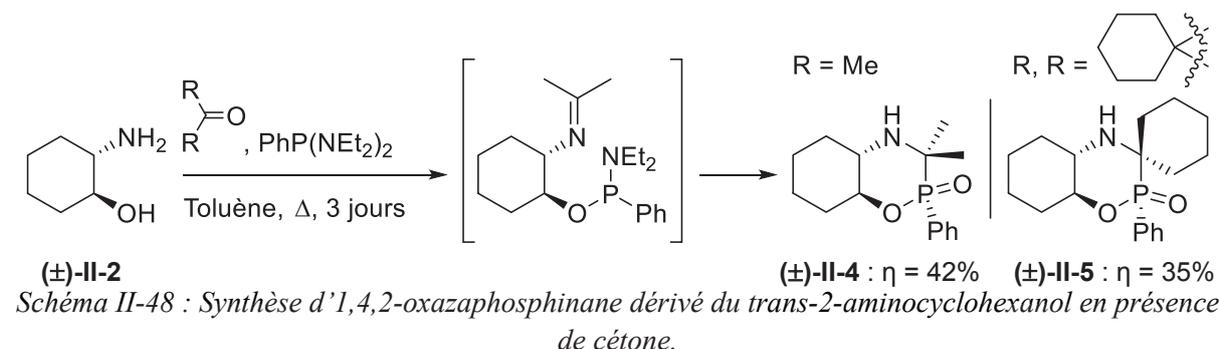


Schéma II-47 : Synthèse d'oxazaphospholidine à partir d'aminophosphine, de dichlorophosphine ou de chloroaminophosphine.

Ainsi, la phosphine mixte chlorodiéthylaminephénylphosphine en présence de triéthylamine à température ambiante n'a pas permis d'obtenir le produit de cyclisation. La même réaction portée à reflux du THF n'apporta pas plus de succès (conditions C utilisées par X. Verdaguer *et coll.*²⁶², Schéma II-47). Les chlorophosphines, telles que la dichlorophénylphosphine et l'oxyde correspondant, ont également été testées dans le dichlorométhane avec 2 équivalents de triéthylamine. Malheureusement l'oxazaphospholidine n'est pas détectée et la formation d'oligomères est suspectée. Les mêmes réactions ont été tentées à différentes dilutions (2M, 0.2M, 0.02M en aminoalcool) mais, dans les trois cas, le produit de cyclisation n'a pas pu être identifié. Finalement, la bis(diéthylamino)phénylphosphine a été employée à reflux dans le toluène sans succès. Cependant, lors d'une expérience utilisant la phosphine précédente, des

²⁶⁷ Cooper, D. B.; Hall, C. R.; Harrison, J. M.; Inch, T. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1969–1980.

traces d'acétone présentes dans le solvant ont conduit à la formation du produit inattendu (\pm)-II-4 avec 42% de rendement. La structure trouvée correspond à un oxyde de 1,4,2-oxazaphosphinane. La réaction passe certainement par la formation d'un intermédiaire imine phosphoré qui cyclise pour donner le cycle à 6 correspondant. Un seul diastéréoisomère a été trouvé et la réaction fonctionne également en remplaçant l'acétone par 3 équivalents de cyclohexanone.



L'analyse des constantes de couplage a permis de déterminer la stéréochimie portée par le phosphore. Le signal du proton H₆ (Figure II-3) peut être résolu ($\delta = 4.33$ ppm (dddd, $J = 11.7, 10.0, 4.5, 2.5$ Hz, 1H)). Connaissant les constantes de couplage associées aux protons du cyclohexyle ($^3J \approx 10-12$ Hz pour les protons en position *trans* et $^3J \approx 2-5$ Hz pour les protons en position *cis*) et par analogie avec l'aminoalcool de départ, il est possible d'attribuer la constante de 2.5Hz au couplage entre le phosphore et le proton H₆. Cette valeur est cohérente avec une stéréochimie *cis* entre la liaison P=O et la liaison C₆-H₆.²³⁷

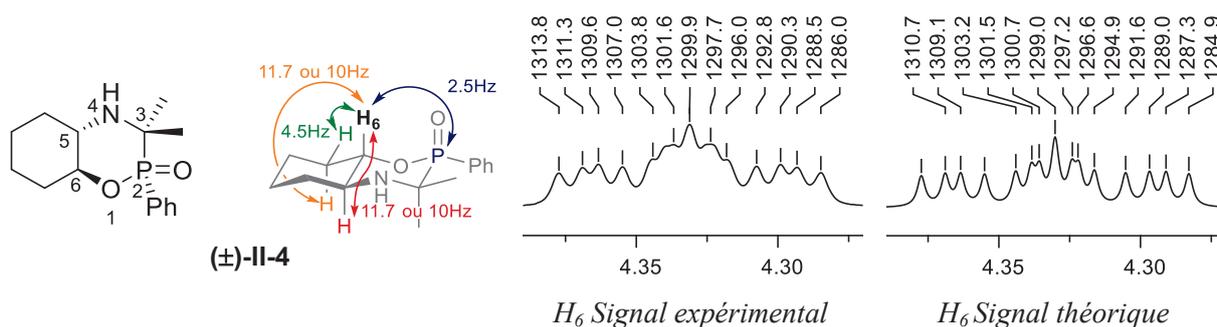


Figure II-3 : Détermination des constantes de couplage et stéréochimie de l'1,4,2-oxazaphosphinane (\pm)-II-4 par analyse RMN ¹H.

Le mélange racémique de ce composé a également pu être cristallisé par évaporation lente d'une solution dans le toluène. Un seul énantiomère sur les deux est présent dans cette structure et la maille cristalline comporte deux groupes de molécules liés deux à deux par

liaisons hydrogène. Chaque oxygène de l'oxyde de phosphine forme donc une liaison intermoléculaire avec l'amine d'une deuxième molécule.

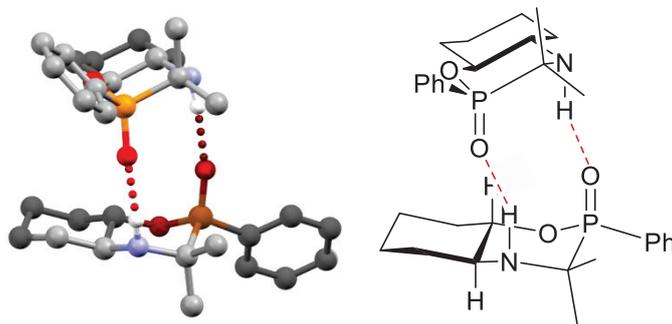


Figure II-4 : Structure X du composé (±)-II-4.

Sans cétone dans le milieu, l'utilisation de la bis(diéthylamine)phénylphosphine à reflux dans le toluène n'a pas permis d'observer le produit de cyclisation. De plus, le seul produit détecté dans le brut réactionnel est un mélange des deux diastéréoisomères ($\approx 1/10$) d'un oxyde de phosphine secondaire. Celui-ci résulte vraisemblablement de l'hydrolyse de l'aminophosphine²⁶⁸ avec un rendement inférieur à 10% (Schéma II-49). Le *trans*-2-*N*-méthylaminocyclohexanol (±)-II-3 n'a également pas permis d'isoler un produit de cyclisation.

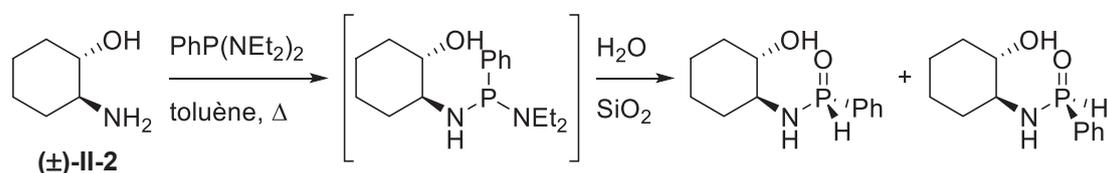


Schéma II-49 : Hydrolyse de l'aminophosphine et formation d'oxyde de phosphine secondaire.

La cyclisation est donc difficile avec ces composés et la stéréochimie *trans* de l'aminoalcool est certainement un facteur aggravant. Avec les chlorophosphines, beaucoup plus réactives que les diamminophosphines, les produits tendent à oligomériser plutôt qu'à cycliser même lorsqu'une forte dilution est utilisée. La cinétique de fermeture de cycle est alors beaucoup plus faible que la cinétique de polymérisation. Cependant, la grande réactivité des chlorophosphines est certainement un critère nécessaire à la formation de cet oxazaphospholidine contrainte. On tentera alors de contrôler la réactivité des chlorophosphines vis-à-vis de la polymérisation en modérant la nucléophilie de l'amine. A ces fins, l'acétamide racémique (±)-II-6 a été synthétisé par réaction du chlorure d'acétyle et

²⁶⁸ Wei, C.-H.; Wu, C.-E.; Huang, Y.-L.; Kultyshev, R. G.; Hong, F.-E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1583–1593.

de la triéthylamine dans le dichlorométhane avec 74% de rendement (Schéma II-50). De plus, pendant notre étude, Z. S. Han *et coll.*²⁶³ ont publié l'utilisation de groupement sulfonamide pour la synthèse d'1,3,2-oxazaphosphinane (Schéma II-43, p. 129). Le dérivé 2-tolylsulfonamido (\pm)-II-7 est alors obtenu par ouverture de l'oxyde de cyclohexène par le *para*-toluènesulfonamide à reflux dans le dioxane pendant trois jours avec 90% de rendement.²⁶⁹ De manière surprenante, soumis aux conditions de cyclisation, (oxyde de dichlorophénylphosphine en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane), seul le dérivé (\pm)-II-7 a permis l'obtention de l'oxyde d'oxazaphospholidine (\pm)-II-8. La réaction ne nécessite qu'une demi-heure de réaction et l'hétérocycle est obtenu avec 75% de rendement sous la forme d'un mélange 45/55 des deux diastéréoisomères.

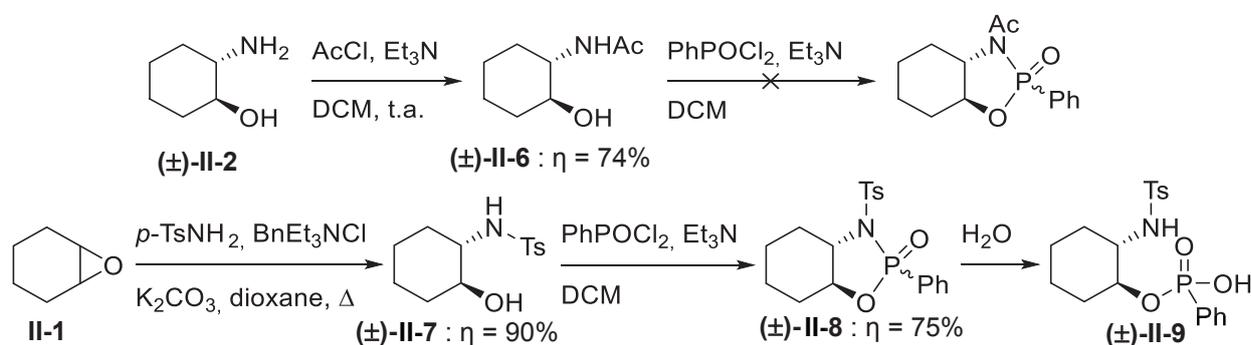
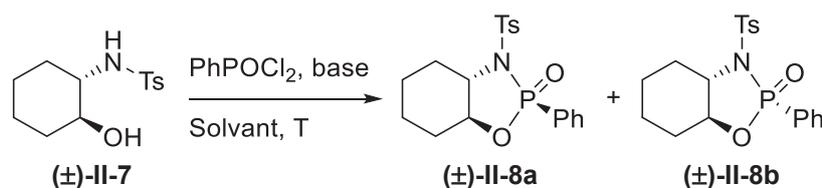


Schéma II-50 : Synthèse d'oxazaphospholidine à partir de dérivés de *trans*-2-aminocyclohexanol désactivés.

L'oxazaphospholidine (\pm)-II-8 n'a malheureusement pas pu être séparée sur gel de silice. En effet, ce produit se dégrade rapidement lors de la purification. Il est également sensible à l'hydrolyse et l'extraction liquide-liquide nécessaire pour séparer les sels formés dans la réaction entraîne la décomposition de l'hétérocycle (on forme alors l'acide phosphinique correspondant (\pm)-II-9). Ceci est relativement surprenant au vu des résultats de la littérature. En effet, Z. S. Han *et coll.*²⁶³ purifient leur 1,3,2-oxazaphosphinane (Schéma II-43, p. 129) en traitant le milieu réactionnel successivement avec de l'eau, une solution diluée d'acide chlorhydrique et finalement avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium. Le même protocole appliqué à notre molécule la décompose complètement. Encore une fois, le cycle à 5 et la jonction de cycle *trans* sont certainement responsables de l'instabilité de ce composé. On a alors cherché à améliorer la diastéréosélectivité et le rendement de la réaction, après quoi une méthode de purification a été développée.

²⁶⁹ Huang, J.; O'Brien, P. *Synthesis* **2006**, 425–434.

Comme dans le cas du glucofuranose²³² (Schéma II-22, p. 118), les effets de la base, du solvant et de la température ont été étudiés sur la cyclisation. Le passage du toluène au dichlorométhane (Tableau II-2, entrées 1 et 2) n'a que peu d'influence sur le rapport des deux diastéréoisomères. En revanche, l'utilisation d'une base plus forte, telle que la DBU (Tableau II-2, entrée 4), inverse complètement la diastéréosélectivité observée et un ratio diastéréoisomérique de 80/20 est obtenu. L'utilisation de la pyridine ne permet pas d'améliorer ce ratio (Tableau II-2, entrée 5). Finalement, à température ambiante, le meilleur résultat est obtenu pour le *N*-méthylimidazole dans le dichlorométhane (Tableau II-2, entrée 7). On obtient alors un mélange des deux diastéréoisomères dans un rapport 91/9 avec un rendement quantitatif. Ces conditions sont analogues à celles développées par Z. S. Han *et coll.*²⁶³ (Schéma II-43). D'autres solvants, tels que le toluène ou le THF n'ont pas permis d'améliorer le ratio des deux diastéréoisomères (Tableau II-2, entrées 9 et 10). En revanche, l'abaissement de la température de réaction à -78°C permet d'obtenir finalement un diastéréoisomère avec un ratio de l'ordre de 99/1 (Tableau II-2, entrée 13).



Entrée	Base	Solvant	T (°C)	d.r. (±)-II-8 (a/b) ^a	Rendement ^b
1	Et ₃ N	DCM	25°C	45/55	75%
2	Et ₃ N	Toluène	25°C	40/60	96%
3	Et ₃ N	THF	25°C	70/30	49%
4	DBU	DCM	25°C	80/20	24%
5	Pyridine	DCM	25°C	78/22	22%
6	/	DCM	25°C	/	/
7	<i>N</i>-MeIm	DCM	25°C	91/9	100%
8	<i>N</i> -MeIm + DMAP	DCM	25°C	90/10	91%
9	<i>N</i> -MeIm	Toluène	25°C	83/17	88%
10	<i>N</i> -MeIm	THF	25°C	82/18	100%
11	<i>N</i> -MeIm	DCM	0°C	91/9	100%
12	<i>N</i> -MeIm	DCM	-20°C	94/6	100%
13	<i>N</i>-MeIm	DCM	-78°C	99/1	100%

^a: Valeur déterminée par ³¹P RMN

^b: Valeur déterminée par ³¹P RMN : rapport des intégrations de (±)-II-8 sur la somme des intégrations

Tableau II-2 : Influence de la base, du solvant et de la température sur la formation de l'oxazaphospholidine.

La concentration joue également un rôle important dans le résultat de la cyclisation du produit. En effet, si la concentration dépasse 0,5 mol/L, un sous-produit est observé avec des rendements variables. La spectrométrie de masse indique la formation du dimère (\pm)-II-10 (Schéma II-51). En ^1H RMN, celui-ci possède deux groupes de signaux correspondants aux protons en α du phosphonate et de la tosylamine. Deux structures II-10a et (\pm)-II-10b sont envisageables selon que les deux mêmes énantiomères de (\pm)-II-7 ou que les deux énantiomères opposés réagissent, avec l'oxyde de dichlorophénylphosphine. Le phosphore du composé (\pm)-II-10b (Schéma II-51) n'est pas stéréogène et on s'attend alors à n'observer que deux signaux correspondant au phosphonate et à l'amine. D'un autre côté, le composé II-10a est *méso*, deux signaux seulement sont également attendus. Il n'est donc, à priori, pas possible de différencier les deux molécules par RMN.

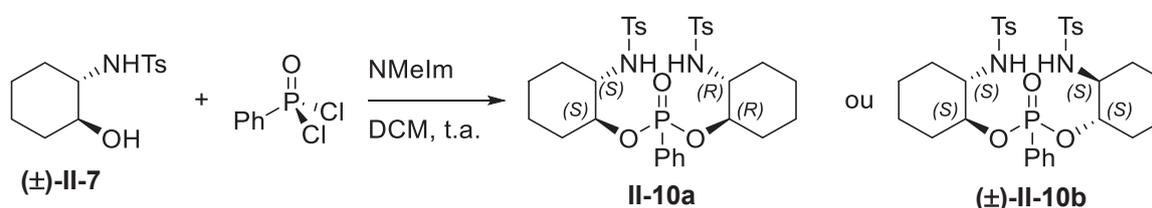


Schéma II-51 : Synthèse de phénylphosphonate de trans-2-p-tolylsulfonamidocyclohexyle.

La structure exacte du composé a pu être déterminée par diffraction des rayons X. En effet, des monocristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé dans le toluène. Le phosphonate obtenu correspond donc à la structure (\pm)-II-10b et chaque énantiomère cristallise dans la même maille cristalline. Une liaison hydrogène, observée entre l'hydrogène d'une tosylamine et l'oxygène de l'oxyde de phosphine rigidifie la molécule. Ainsi, les deux groupements cyclohexyles ne sont plus équivalents en ^1H RMN.

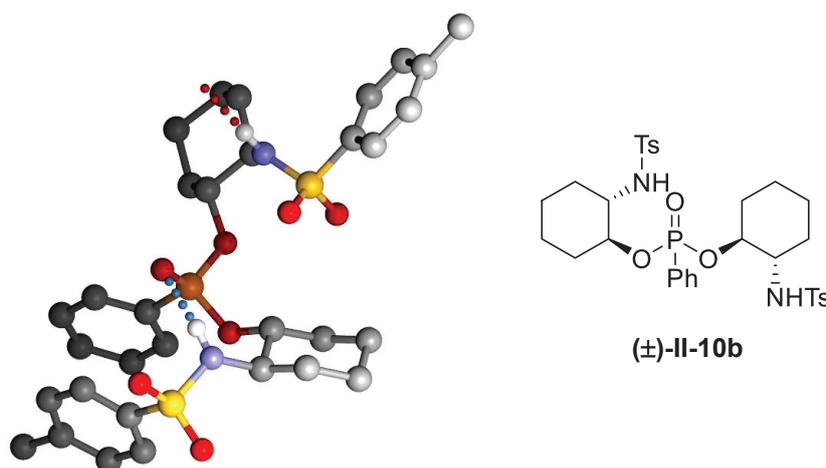


Figure II-5 : Structure X du composé (\pm)-II-10b.

De manière à éviter des températures cryogéniques, l'influence de l'encombrement stérique du groupement sulfonamide sur la diastéréosélectivité de la réaction a également été étudiée. Ainsi, les dérivés 2-méthylsulfonamido- (\pm)-II-11 et 2-mésitylsulfonamidocyclohexanol (\pm)-II-12 ont été synthétisés par réaction entre le chlorure de sulfonyle correspondant et le *trans*-2-aminocyclohexanol (\pm)-II-2. A température ambiante et avec le meilleur mélange de solvant et de base trouvé auparavant, l'utilisation du groupement méthylsulfonamide (\pm)-II-11, moins encombré, ne donne qu'un ratio diastéréoisomérique de 80/20. Similairement, le mésitylsulfonamide (\pm)-II-12 fournit un d.r. légèrement meilleur (87/13) qu'avec le composé (\pm)-II-11 mais reste malgré tout inférieur à celui obtenu avec le groupement tolylsulfonamide.

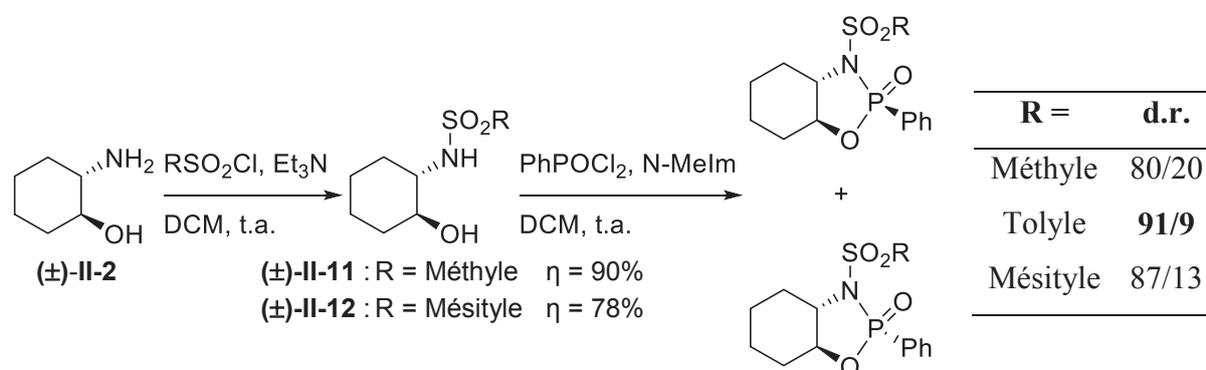


Schéma II-52 : Influence de l'encombrement du sulfonamide sur la synthèse d'oxazaphospholidine.

Les conditions présentées dans le Tableau II-2, entrée 13 (p. 136) constituent donc les conditions qui permettent l'obtention de l'hétérocycle avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité. Ce produit, sensible à l'eau, a finalement pu être purifié par filtration rapide sur gel de silice (chloroforme/acétate d'éthyle 4/1) afin d'éliminer le chlorure de *N*-méthylimidazolium formé. Le chloroforme est alors évaporé jusqu'à ce que le produit, insoluble dans l'acétate d'éthyle comme beaucoup d'oxydes de phosphines, commence à cristalliser. La solution est alors refroidie et les cristaux obtenus sont filtrés. Ceux-ci sont alors redissous dans le même mélange de solvant que précédemment et le produit est recristallisé de la même manière. Le produit (\pm)-II-8 pur est obtenu avec un rendement modéré de 42% et a pu être caractérisé. Comme pour l'oxazaphosphinane (\pm)-II-4, il est possible de retrouver les constantes de couplage associées aux protons H₁ et H₂ (Figure II-6).

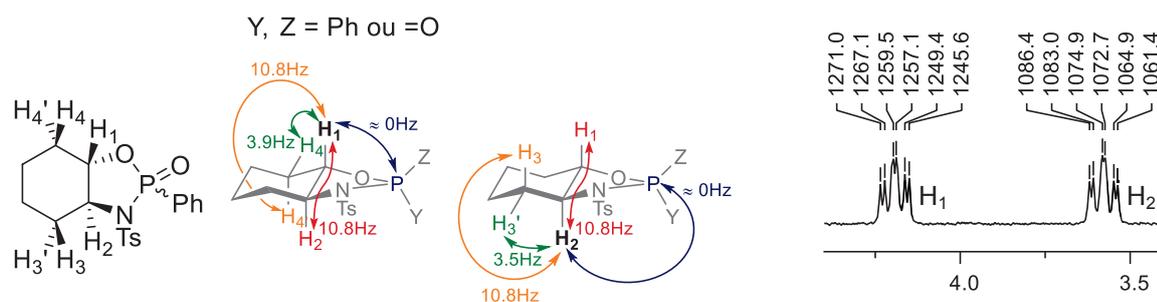


Figure II-6 : Constantes de couplage et stéréochimie de l'oxazaphospholidine (\pm)-II-8.

Les signaux correspondants à H₁ et H₂ sont particulièrement bien résolus, symétriques (ils apparaissent sous la forme d'un ddd, $^3J = 10.8$, $\approx 4\text{Hz}$). Le cyclohexane adopte alors une conformation chaise, rigidifiée par la présence de l'hétérocycle phosphoré. De manière inattendue, aucune constante de couplage n'est observée entre H₁ ou H₂ et le phosphore. Ceci implique des angles dièdres similaires entre la double liaison P=O et C₁-H₁/C₂-H₂. L'hétérocycle à 5 chaînons se trouve alors dans une conformation enveloppe parfaitement symétrique.²⁷⁰ On ne peut donc pas déterminer la configuration du phosphore de cette manière. En revanche, la conformation étant bloquée par la structure bicyclique, la position du groupement phényle induit un effet NOE, soit entre H₁ et H_{Ar}, soit entre H₂ et H_{Ar} selon la configuration portée par le phosphore. Le spectre NOE montre alors clairement une absence d'interaction entre H₁ et H_{Ar} et un effet NOE entre H₂ et H_{Ar}. Le groupement phényle se place donc en position *cis* par rapport C₂-H₂ et le diastéréoisomère majoritaire est donc (\pm)-II-8a.

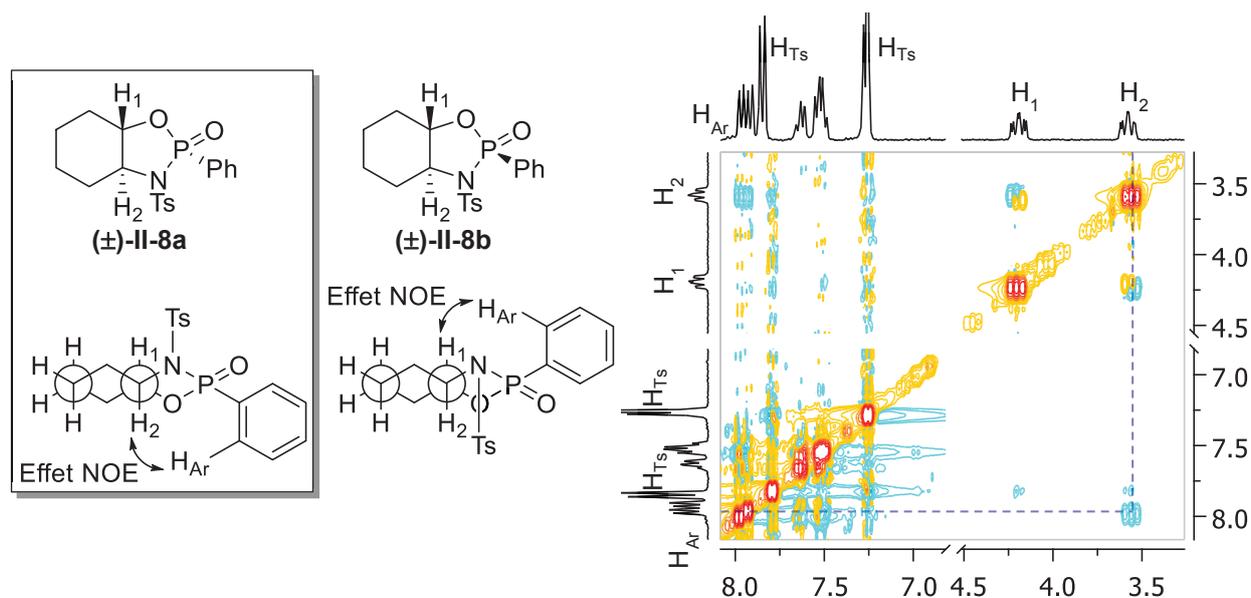


Figure II-7 : Spectre NOE et stéréochimie du composé (\pm)-II-8a.

²⁷⁰ Setzer, W. N.; Black, B. G.; Hovanes, B. A.; Hubbard, J. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1709–1713.

La recristallisation, effectuée dans le mélange chloroforme/acétate d'éthyle, n'a pas permis de former des monocristaux appropriés pour la diffraction des rayons X. En revanche, la diffusion de vapeur de pentane dans une solution de la molécule dans le chloroforme, plus lente, a entraîné la formation de plus gros cristaux. Les deux énantiomères du mélange racémique du composé (\pm)-II-8 cristallisent alors en formant des liaisons hydrogènes avec le chloroforme. A l'état solide, on retrouve alors la conformation proposée en solution. De plus, les deux groupements aromatiques (celui porté par le phosphore et celui faisant partie de la tosylamine) se situent de part et d'autre du plan médian du cyclohexane. Le chloroforme forme une liaison hydrogène avec l'oxygène de l'oxyde de phosphine. Finalement, celui-ci se trouve en *cis* de liaison C₁-H₁ conformément à ce qui a été proposé par l'étude RMN.

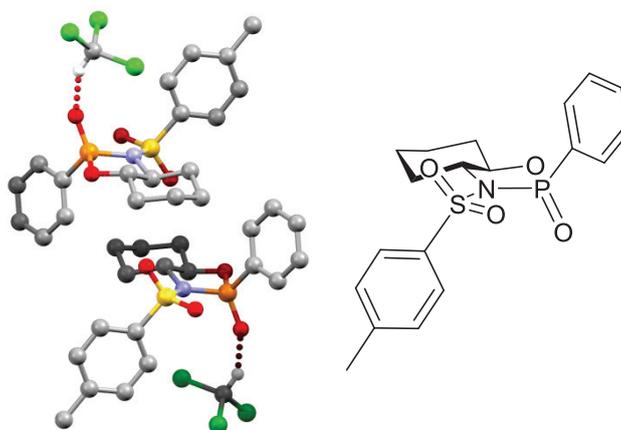


Figure II-8 : Structure X du composé (\pm)-II-8.

- **Synthèse de phosphinate par coupure de la liaison P-(N-tosyle)**

L'étape suivante consiste en l'ouverture de cet hétérocycle par l'action d'un réactif organométallique. Au vu des difficultés de purification de ce composé et du faible rendement obtenu par cristallisation, il ne sera pas isolé mais utilisé directement *in situ*. On se contentera alors d'évaporer le solvant, de le remplacer par le THF anhydre puis d'ajouter le réactif organométallique. Avec cette procédure, l'hétérocycle est ouvert par trois équivalents de réactif de type organomagnésien dans le THF. Ce protocole a été trouvé peu reproductible, en terme de diastéréosélectivité et de rendement. En effet, à -78°C, le milieu n'est pas complètement homogène et devient très visqueux. De plus, les sels d'imidazolium sont solubles dans le dichlorométhane mais ne se redissolvent pas dans le THF après évaporation. De manière à pallier ces problèmes, le milieu a été légèrement dilué (0,2M contre 0,5M précédemment) et le « Grignard » sera directement ajouté à la solution dans le dichlorométhane.

A température ambiante, la réaction conduit au produit d'ouverture sous la forme de deux diastéréoisomères en proportion équimolaire. En revanche, à -78°C , un seul diastéréoisomère est observé dans le brut réactionnel. La liaison P-N est donc coupée sélectivement et le phosphinate (\pm)-II-13 est alors obtenu avec un très bon rendement de 98%.

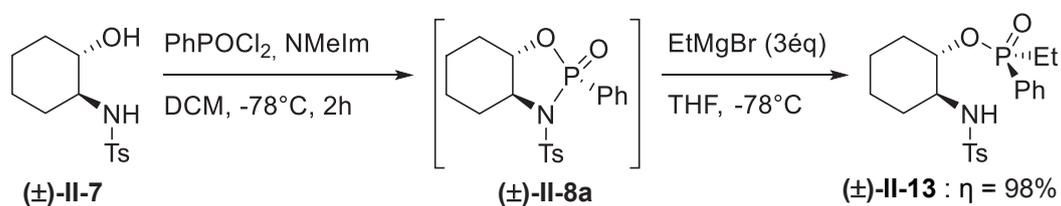


Schéma II-53 : Synthèse d'éthylphosphinate par ouverture du composé (\pm)-II-7.

Cette fois-ci, la recristallisation du phosphinate formé dans l'acétate d'éthyle a conduit à la formation de monocristaux appropriés pour la diffraction des rayons X. Comme dans le cas de l'oxazaphosphinane (\pm)-II-4, les deux énantiomères du produit co-cristallisent dans la même maille. L'hydrogène labile du groupement tolylsulfonamide est alors impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'oxygène de l'oxyde de phosphine, formant un cycle à sept chaînons. Finalement, comme dans le cas décrit par Z. S. Han *et coll.*,²⁶³ l'ouverture de cycle s'effectue clairement avec inversion de configuration au niveau du phosphore. L'attaque du magnésien se fait selon la liaison P-N, du côté le moins encombré par le groupement tosylo.

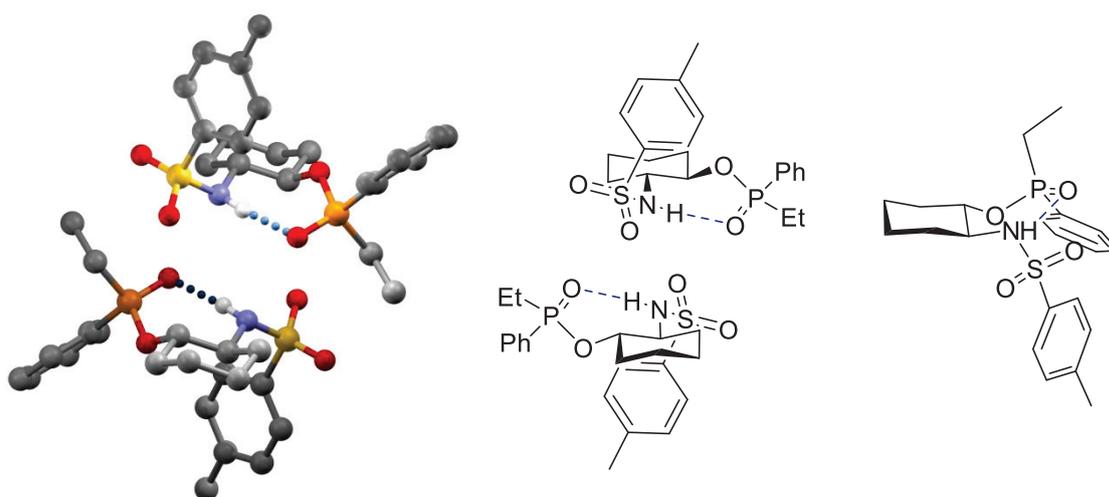


Figure II-9 : Structure X du composé (\pm)-II-13.

• **Synthèse d'oxyde de phosphine tertiaire par coupure de liaison P-O**

La dernière étape de la synthèse consiste en la coupure de la liaison P-O par ajout d'un deuxième réactif organométallique. Pour ce faire, on utilisera le diphenylphosphinate de *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexyle (\pm)-II-14 qui est obtenu avec 96% de rendement par ouverture avec le bromure de phénylmagnésium. Ce même réactif est alors utilisé pour couper la liaison P-O et donner l'oxyde de triphénylphosphine. Cette réaction nécessite cependant des conditions relativement dures (6 équivalents d'organomagnésien à reflux du THF anhydre pendant deux heures).

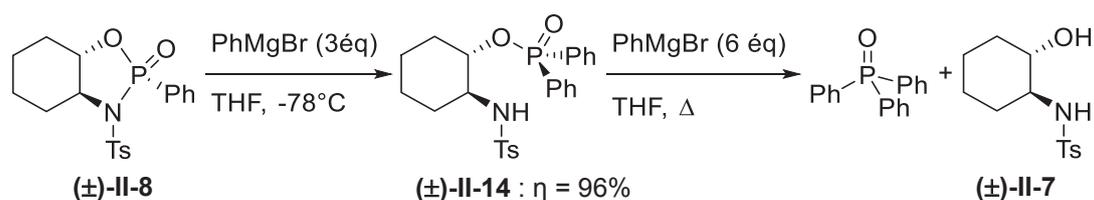


Schéma II-54 : Synthèse d'oxyde de phosphine par coupure de la liaison P-O et récupération de la copule chirale.

A titre d'exemple, les conditions développées par S. Jugé *et coll.*²⁶⁰ pour la coupure du complexe borane phosphinite de méthyle (Schéma II-35, p. 125) requièrent 2 équivalents d'organolithien à 0°C ou à température ambiante dans le THF. La liaison P-O des dérivés alkylphosphinates de menthyle^{163,215} (Schéma II-10, p. 112), est coupée avec 4 à 5 équivalents d'organomagnésien à reflux dans le benzène.

Dans notre cas, aucune réaction n'est observée lorsque le phényllithium ou le méthyllithium sont utilisés à 0°C. De plus, à température ambiante pendant 10h, six équivalents de méthyllithium convertissent le phosphinate de départ mais, à peine 16% des signaux intégrés en ³¹P RMN correspondent au produit désiré. A température ambiante pendant 12 heures, les organomagnésiens ne réagissent pas, y compris lorsque 10 équivalents sont utilisés. A reflux du THF, 4 équivalents de bromure de phénylmagnésium ne donnent qu'un rendement de 58% en oxyde de triphénylphosphine. Finalement, 6 équivalents d'organomagnésien sont requis pour convertir quantitativement le phosphinate initial en seulement deux heures au reflux du THF. Seul le pic d'oxyde de triphénylphosphine est observé en ³¹P RMN et la copule chirale n'est pas dégradée.

Il sera alors possible d'appliquer la méthode de synthèse suivante aux molécules énantiopures qui seront synthétisées. L'oxazaphospholidine sera préparée quantitativement dans une première étape par réaction entre l'oxyde de dichlorophénylphosphine et le *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol en présence de *N*-méthylimidazole à -78°C. Celle-ci, instable vis-à-vis de l'eau, sera donc utilisée *in situ*, directement après sa synthèse, dans une

réaction d'ouverture de cycle avec un organomagnésien à -78°C également. Le phosphinate obtenu sera ensuite engagé dans une réaction avec un excès d'organomagnésien à chaud dans le THF de manière à libérer l'oxyde de phosphine tertiaire correspondant et à récupérer la copule chirale utilisée.

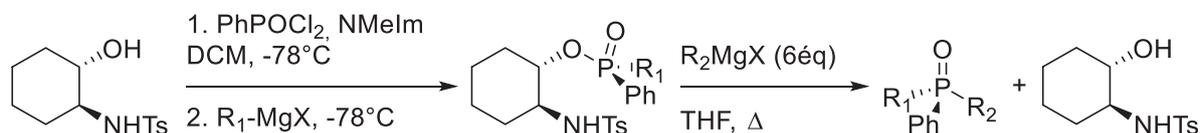


Schéma II-55 : Méthode générale de synthèse d'oxyde de phosphine P-chirogénique.

II. 2. 2. Applications aux dérivés *trans*-2-aminocyclohexanol énantiopurs et aux dérivés de la D-glucosamine

• Synthèse d'oxazaphospholidine chirale

Nous pouvons maintenant appliquer cette méthode avec un aminoalcool énantiopur et évaluer la synthèse d'oxyde de phosphine chirale. Le *trans*-2-aminocyclohexanol énantiopur est un produit commercial mais coûte cher (44.20 € pour 250 mg chez Sigma-Aldrich® pour le produit (*R*)) et les méthodes d'obtention par ouverture énantiosélective de l'époxyde de départ par un azoture ne permettent pas d'obtenir de bons excès énantiomériques.²⁷¹ Récemment, E. Jacobsen *et coll.*²⁷² ont développé une méthode d'ouverture énantiosélective de l'époxyde par un carbamate catalysée par un salen de cobalt polymérique avec de très bonnes énantiosélectivités (>99% e.e.). D'autres méthodes de dédoublement d' aminoalcool utilisant des acides chiraux existent également. Parmi celles-ci, l'acide déhydroabiétique (DAA)²⁶⁶ ou l'acide mandélique²⁷³ ont été utilisés pour séparer les deux énantiomères.

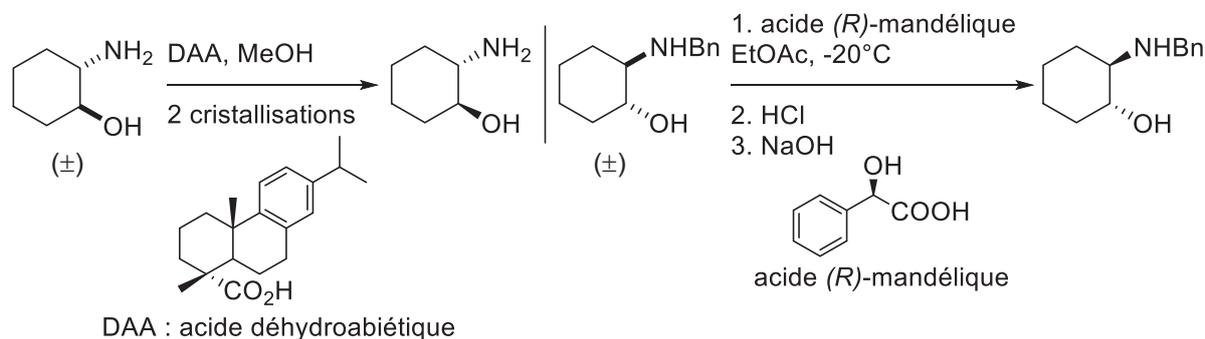


Schéma II-56 : Dédoublage d' aminoalcool racémique par des acides carboxyliques chiraux.

²⁷¹ Emziane, M.; Sutowardoyo, K. I.; Sinou, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346, C7–C10.

²⁷² Birrell, J. A.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2895–2897.

²⁷³ Schiffers, I.; Rantanen, T.; Schmidt, F.; Bergmans, W.; Zani, L.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2320–2331.

Néanmoins, pour cette étape, nous avons préféré utiliser une méthode déjà employée au laboratoire, à savoir l'ouverture de l'époxyde **II-1** par la (*R*)-1-phényléthan-1-amine, suivant la procédure décrite par S. Sugai *et coll.*²⁷⁴ Les deux diastéréoisomères sont facilement séparables par colonne chromatographique sur gel de silice. Les dérivés (-)-**II-15** et (+)-**II-16** sont obtenus énantiomériquement purs avec 45% et 37% de rendement sous la forme d'une huile et d'un solide blanc, respectivement (Schéma II-57).

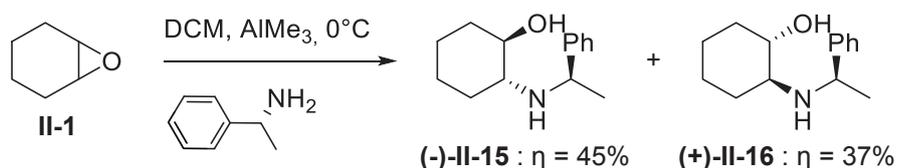


Schéma II-57 : Ouverture de l'oxyde de cyclohexène par la (*R*)-1-phényléthan-1-amine.

Le produit (+)-**II-16** peut alors être hydrogéné selon plusieurs méthodes. La première fait intervenir l'utilisation de 10% palladium sur charbon dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène.²⁷⁵ Cette méthode donne quantitativement l'aminoalcool désiré mais nécessite 3 jours de réaction. On préférera alors utiliser la méthode décrite par S. Sugai *et coll.*²⁷⁴ : six équivalents de formiate d'ammonium en présence de 10% de palladium sur charbon dans le DMF à 115°C pendant 4h produisent alors le *trans*-2-aminocyclohexanol énantiopur. Celui-ci est directement engagé dans la réaction avec le chlorure de tosylyle en présence de triéthylamine. Le *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (+)-**II-7** est alors obtenu avec 75% de rendement sur les deux étapes. La pureté optique du produit final ne dépendant que de la pureté de l'aminoalcool (+)-**II-16** utilisé, (+)-**II-7** est obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99% (déterminé par le pouvoir rotatoire).

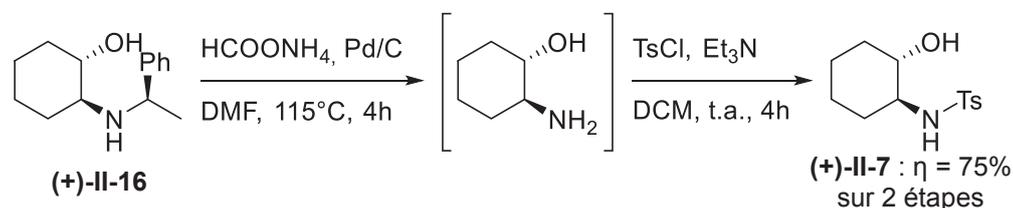


Schéma II-58 : Synthèse asymétrique du (*1S,2S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol.

²⁷⁴ Overman, L. E.; Sugai, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4154–4155.

²⁷⁵ Nishida, A.; Shirato, F.; Nakagawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3789–3805.

- **Synthèse de phosphinate par coupure de la liaison P-(N-tosyle)**

Avec cette molécule chirale, la méthode mise au point précédemment est reprise pour la synthèse de phosphines chirales. La procédure est la suivante : l'aminoolcool est dissous dans le dichlorométhane avec le *N*-méthylimidazole puis refroidi à -78°C . L'oxyde de dichlorophénylphosphine (1,1équivalent) est alors ajouté et le milieu est agité pendant deux heures avant de laisser la température remonter à 25°C et laissé à réagir pendant une heure supplémentaire. La RMN du phosphore ne montre alors que la présence de l'hétérocycle avec un ratio diastéréoisomérique de 99/1 et environ 10% d'oxyde de dichlorophénylphosphine, correspondant à l'excès utilisé au début de la réaction. L'oxazaphospholidine **II-8** n'est pas purifiée mais à nouveau refroidie à -78°C et le réactif organométallique est ajouté (3,3 équivalents). Après traitement du milieu réactionnel, le ratio diastéréoisomérique est déterminé par RMN du phosphore.

L'oxazaphospholidine énantiopure **II-8** est donc ouverte par une série de réactifs organométalliques. La réaction présente généralement de bonnes diastéréosélectivités (d.r. allant de 76/24 à 99/1) et les produits d'ouvertures sont obtenus avec de bons rendements (31% à quasi-quantitatif).

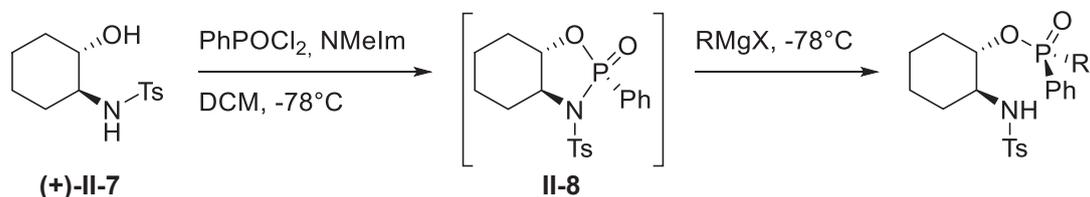


Schéma II-59 : Ouverture diastéréosélective de l'oxazaphospholidine par des réactifs organométalliques.

Les alkylmagnésiens de petites tailles tels que le méthyle et l'éthyle réagissent avec de très bonnes diastéréosélectivités (Tableau II-3, entrées 2 et 3, d.r. = 95/5 et 99/1, respectivement). Les deux diastéréoisomères du produit (+)-**II-18**, possédant une polarité très similaire, n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. En revanche, ils peuvent être purifiés par une recristallisation dans le THF. (+)-**II-18** est ainsi obtenu avec 81% de rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

Entrée	R-M	d.r. brut ^a	Rendement isolé	d.r. isolé ^a	Produit
1	<i>o</i> -AnMgBr	99/1	97%	>99/1	(-)-II-17
2	MeMgCl	95/5	81%	>99/1	(+)-II-18
3	EtMgBr	99/1	98%	>99/1	(+)-II-13
4	<i>i</i> -PrMgCl	90/10	60%	96/4	(+)-II-19
5	CyMgBr	76/24	50%	>99/1	(-)-II-20
6	<i>t</i> -BuLi ^b	82/18	31%	97/3	(+)-II-21
7	MesMgBr	80/20	35%	>99/1	(-)-II-22
8	FcLi ^b	99/1	60%	>99/1	(-)-II-23
9	<i>o</i> -BiPhMgBr	99/1	65%	>99/1	(-)-II-24
10	vinylMgCl	99/1	67%	>99/1	(-)-II-25

^a: Valeur déterminée en ³¹P RMN

^b: Un organolithien a été utilisé. L'organomagnésien correspondant ne réagit pas. Le dichlorométhane est donc évaporé et remplacé par du THF anhydre.

Tableau II-3 : Ouverture diastéréosélective de l'oxazaphospholidine par des réactifs organométalliques.

Les réactifs encombrés sont également capables de réagir et, ainsi, les groupements *iso*-propyle, cyclohexyle et mésityle peuvent être introduits avec des diastéréosélectivités diminuant avec l'encombrement du réactif organométallique (Tableau II-3, entrées 4, 5 et 7, d.r. = 90/10, 76/24 et 80/20, respectivement). Une recristallisation dans un mélange dichlorométhane/cyclohexane (pour le phényl-*iso*-propylphosphinate (+)-II-19) ou dans l'éther (pour le mésitylphénylphosphinate (-)-II-22) a permis d'obtenir le produit d'ouverture avec un ratio diastéréoisomérique supérieur à 95/5. Contrairement aux produits précédents, les deux diastéréoisomères du composé cyclohexylphénylphosphinate (-)-II-20 possèdent une polarité suffisamment différente pour pouvoir séparer le diastéréoisomère majoritaire par chromatographie sur gel de silice. Par ailleurs, les réactifs de type organomagnésien comportant des groupements très encombrés tels que le groupement *tert*-butyle ou le groupement ferrocényle ne réagissent pas sur l'hétérocycle. Les lithiens, plus réactifs, permettent alors d'accomplir cette réaction. Comme précédemment, la réaction avec le *tert*-butyllithium s'accompagne d'une perte de la diastéréosélectivité (Tableau II-3, entrée 6). La métallation directe du ferrocène par du *tert*-butyllithium et son utilisation dans l'ouverture de l'oxazaphospholidine n'a pas permis d'isoler le produit (-)-II-23 désiré. A la place, un mélange complexe de produits résultant certainement de la monolithiation et de la dilithiation du ferrocène est obtenu. Par contre, si le ferrocène est monobromé dans une première étape,

puis mis à réagir dans une réaction d'échange halogène-métal avec un équivalent de *sec*-butyllithium, il est possible d'isoler le produit (-)-**II-23** avec 60% de rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Tableau II-3, entrée 8).

Similairement, les noyaux aromatiques *ortho*-substitués (*o*-anisyle et 2-biphényle, entrées 1 et 9, respectivement) donnent d'excellentes diastéréosélectivités (99/1) et des bons rendements (65% et 97%, respectivement). Le produit (-)-**II-17** a également pu être purifié par simple recristallisation dans l'acétate d'éthyle. La structure X démontre la même stéréochimie que celle observée avec l'ajout du bromure d'éthylmagnésium sur (\pm)-**II-8** (Figure II-9). Comme observé avec ce composé, une liaison hydrogène est formée entre l'hydrogène labile du groupement tolylsulfonamido et l'oxygène de l'oxyde de phosphine. La tosylamine et le groupement phényle ne sont pas tout à fait parallèles et forment un angle de 31°. Aucun effet de π -stacking n'est donc observé.

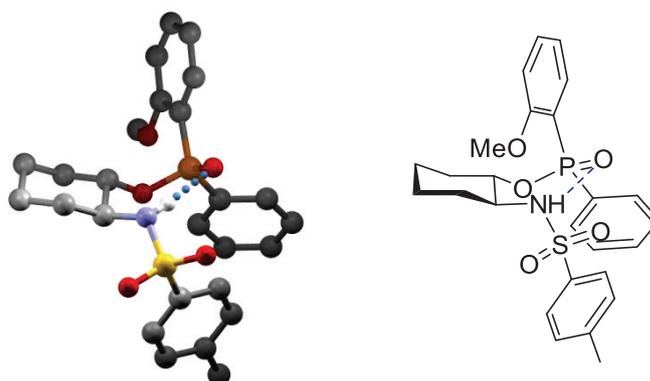


Figure II-10 : Structure X du composé (-)-**II-17**.

Les produits (-)-**II-17**, (+)-**II-18** et (-)-**II-24** ont également pu être synthétisés à l'échelle du gramme avec 81%, 54% et 64% de rendement, respectivement, avec des diastéréosélectivités supérieures à 99/1.

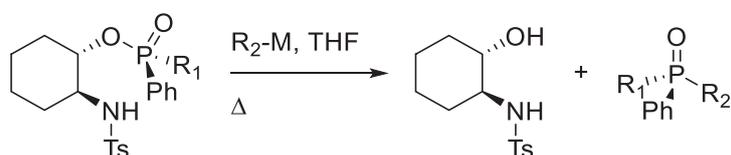
- **Synthèse d'oxyde de phosphine tertiaire par coupure de liaison P-O**

La dernière étape de la méthode fait intervenir la réaction d'un organométallique sur les produits d'ouverture précédents (Tableau II-4, p. 149). Les réactifs lithiés ne réagissent pas à froid et, à plus haute température, ils conduisent généralement à la dégradation du phosphinate. Avec les organomagnésiens, moins nucléophiles, cette réaction reste difficile et nécessite des conditions relativement dures. Ainsi, initialement, le phosphinate était dilué à 1.0 M dans le THF, puis le réactif organométallique était ajouté (Tableau II-4, entrée 1). La

réaction du bromure d'éthylmagnésium avec le (*S*)-phényl-*o*-anisylphosphinate (-)-II-17 donne alors l'oxyde de phosphine tertiaire correspondant (-)-II-26 avec 61% de rendement et un ratio énantiomérique modéré (86/14). Comme attendu, la réaction du phosphinate avec un organomagnésien coupe donc la liaison P-O avec inversion de configuration. De manière à pouvoir baisser la température, garder une cinétique de réaction appréciable et augmenter l'excès énantiomérique obtenu, la réaction sera effectuée dans un milieu plus concentré. Pratiquement, la solution commerciale du réactif (concentration comprise entre 1 M et 3 M selon le réactif) est ajoutée directement sur le phosphinate pur sous atmosphère d'argon. Le mélange est alors homogénéisé puis chauffé à la température indiquée pendant 10h. Ainsi, à 40°C, l'oxyde de phosphine (-)-II-26 peut être obtenu avec 60% de rendement et une énantiosélectivité supérieure à 95/5 (Tableau II-4, entrée 2). Le chlorure de méthylmagnésium réagit également à 40°C pour donner l'oxyde de la (*S*)-PAMP (-)-II-27 avec un ratio de 90/10 (Tableau II-4, entrée 3). Le chlorure d'*iso*-propylmagnésium réagit également avec le phosphinate (-)-II-17 mais donne un mélange complexe indéterminé (Tableau II-4, entrée 4). L'oxyde de phosphine correspondant n'a pas pu être isolé de cette réaction. Quelles que soient les conditions utilisées (variations du nombre d'équivalent de réactif organométallique, variation de la température et utilisation d'organolithien à la place d'organomagnésien) la phosphine désirée n'a pas pu être isolée. L'utilisation du turbo Grignard n'apporta pas plus de succès.

En partant d'un phosphinate moins encombré, tel que le (*R*)-méthylphénylphosphinate (+)-II-18, les réactions donnent de meilleurs rendements. L'*o*-anisyle réagit donc avec la même sélectivité (93/7), donnant maintenant la (+)-PAMP (+)-II-27, à 40°C ou à reflux du THF mais le rendement passe de 60% à 98%, respectivement (Tableau II-4, entrées 5 et 6). Les réactifs de type alkyle-Grignard réagissent également avec (+)-II-18 de manière à former l'oxyde de phosphine (-)-II-28 ainsi que le produit (-)-II-29 avec une excellente énantiosélectivité (Tableau II-4, entrées 8 et 9). La réaction du chlorure de cyclohexylmagnésium sur le méthylphénylphosphinate (+)-II-18 conduit également à la dégradation du réactif. Finalement, le (2-biphényl)phénylphosphinate (-)-II-24 réagit avec le chlorure de méthylmagnésium pour donner la phosphine (-)-II-30 (Tableau II-4, entrée 11). Les lithiens, certainement trop basiques, conduisent régulièrement à la dégradation des phosphinates. De plus, cette réaction est très sensible à l'encombrement stérique du phosphinate ou du réactif organométallique. Ainsi les composés (*tert*-

butyl)phénylphosphinate et ferrocénylphénylphosphinate ne réagissent pas avec le chlorure de méthylmagnésien, y compris lorsque plus de 10 équivalents sont utilisés.



Entrée	R ¹	R ² -M	Température	Produit	Rendement isolé	e.r. ^a
1 ^b	<i>o</i> -An	EtMgBr	66°C	(-)-II-26	61%	86/14
2	<i>o</i> -An	EtMgBr	40°C	(-)-II-26	60%	97/3
3	<i>o</i> -An	MeMgCl	40°C	(-)-II-27	95%	90/10 ^c
4	<i>o</i> -An	<i>i</i> -PrMgCl	66°C	/	Dégradation	
5	Me	<i>o</i> -AnMgBr	40°C	(+)-II-27	60%	93/7 ^c
6	Me	<i>o</i> -AnMgBr	66°C	(+)-II-27	98%	93/7
7	Me	<i>o</i> -AnMgBr	r.t.	/	Pas de réaction	
8	Me	EtMgBr	40°C	(-)-II-28	82%	>99/1
9	Me	<i>i</i> -PrMgCl	40°C	(-)-II-29	50%	>99/1 ^c
10	Me	CyMgCl	66°C	/	Dégradation	
11	<i>o</i> -BiPh	MeMgCl	40°C	(-)-II-30	78%	96/4 ^b

^a : Valeur déterminée par HPLC

^b : La solution d'EtMgBr (3M dans Et₂O) est ajoutée sur une solution du phosphinate (-)-II-17 (1M dans le THF)

^c : Les réactions ont été doublées. L'énantiosélectivité est identique pour les deux batches.

Tableau II-4 : Influence du réactif organométallique sur la coupure de la liaison P-O.

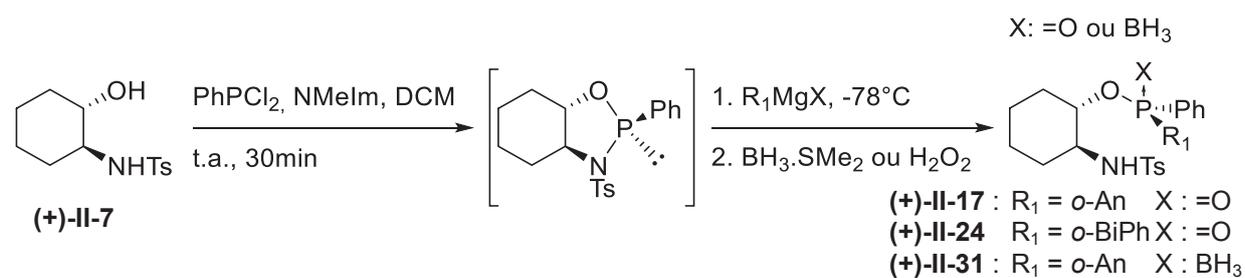
• Application de la méthodologie au phosphore (III)

De manière analogue au phosphore (V), le phosphore P(III) est également capable de réaliser la cyclisation pour donner une oxazaphospholidine. La réaction de la dichlorophénylphosphine est plus aisée à mettre en œuvre que celle avec l'oxyde correspondant. La RMN du phosphore montre la formation d'un seul produit après seulement 30 minutes de réaction. Malheureusement, les tentatives pour isoler ce produit se sont toutes soldées par un échec : le produit est sensible à l'extraction et ne supporte pas non plus le passage sur gel de silice ou d'alumine. Contrairement à l'oxyde d'oxazaphospholidine (±)-II-8 précédent, il n'a pas non plus pu être cristallisé du milieu réactionnel. Il est donc utilisé *in situ* et ouvert par un organomagnésien. Après traitement du milieu réactionnel, le produit est alors soit protégé par un groupement borane, soit oxydé par lavage avec H₂O₂ 12%

dans l'eau. Cette oxydation se fait avec rétention de configuration et nous permet alors de comparer les produits obtenus par cette méthode à ceux isolés précédemment.

Ainsi, l'*o*-anisylphénylphosphinate (+)-**II-17** et le (biphényl)phénylphosphinate (+)-**II-24** ont été synthétisés (Tableau II-5) et la stéréochimie du phosphore est maintenant inversée par rapport aux phosphinates épimères (-)-**II-17** et (-)-**II-24**, précédemment décrits. Si l'on suppose que la substitution de la tosylamine par l'organomagnésien s'effectue avec inversion de configuration, comme dans le cas précédent, cela signifie que l'hétérocycle synthétisé à partir de la dichlorophénylphosphine possède une stéréochimie opposée à l'oxazaphospholidine (±)-**II-8**. Les différentes tentatives pour isoler ce composé ont échoué. En revanche, le spectre NOE montre la présence d'une interaction entre le proton en alpha de l'alcool et le groupement phénylphosphine. A notre connaissance, il s'agirait du premier exemple où deux stéréochimies différentes sont obtenues au niveau du phosphore en changeant simplement le degré d'oxydation du précurseur phosphoré.

Les phosphinates (+)-**II-17** et (+)-**II-24** sont facilement obtenus par séparation sur gel de silice (Tableau II-5, entrées 1 et 2). En revanche, les complexes boranes des biphénylphénylphosphinite et *o*-anisylphénylphosphinite sont régulièrement contaminés par divers produits phosphorés inconnus. Entre ces deux produits, seul (+)-**II-31** a pu être synthétisé et purifié avec 76% de rendement (Tableau II-5, entrée 3).

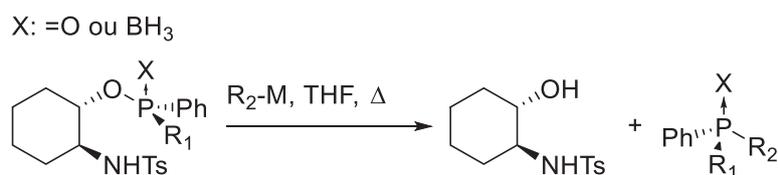


Entrée	Produit	R ₁	X	d.r. ^a	Rendement
1	(+)- II-17	<i>o</i> -An	=O	>99/1	67%
2	(+)- II-24	<i>o</i> -BiPh	=O	>99/1	65%
3	(+)- II-31	<i>o</i> -An	BH ₃	>99/1	76%
4		<i>o</i> -BiPh	BH ₃	>99/1	Problème de purification

^a : Valeur déterminée par ³¹P RMN

Tableau II-5 : Ouverture d'oxazaphospholidine P(III) dérivé de (+)-**II-7**.

Le complexe phosphine-borane (+)-**II-31** est alors mis en réaction avec du méthylmagnésium et contrairement à ce qui était attendu, il s'avère absolument inerte même avec plus de dix équivalents de réactifs d'organomagnésien. Le complexe PAMP-borane (-)-**II-32** a malgré tout pu être synthétisé dans une procédure *one pot* : le déplacement de la copule est effectué directement après l'ouverture de l'hétérocycle. Avec cette procédure, le complexe phosphine-borane (-)-**II-32** est obtenu avec un rendement de 60% mais une faible énantiosélectivité (Tableau II-6, entrée 5). Finalement, le méthyllithium dégrade également le phosphinite (+)-**II-31** initial (Tableau II-6, entrée 4) et seuls les phosphinates (+)-**II-17** et (+)-**II-24** sont réactifs et permettent d'isoler les oxydes de phosphines (oxyde de la (*R*)-(*o*-anisyl)méthylphénylphosphine et oxyde de la (*R*)-biphénylméthylphénylphosphine) de stéréochimies opposés à (-)-**II-27** et (-)-**II-30** (Tableau II-6, entrées 1 et 2). Les excès énantiomériques obtenus sont similaires à ceux obtenus précédemment.



Entrée	Réactif	R ₁	X	R ₂ -M	Rendement	Produit	e.r. ^a
1	(+)- II-17	<i>o</i> -An	=O	MeMgCl	92%	(+)- II-27	93/7
2	(+)- II-24	<i>o</i> -BiPh	=O	MeMgCl	75%	(+)- II-30	95/5
3	(+)- II-31	<i>o</i> -An	BH ₃	MeMgCl		Pas de réaction	
4	(+)- II-31	<i>o</i> -An	BH ₃	MeLi		Dégradation	
5 ^b		<i>o</i> -An	BH ₃	MeMgCl	60% ^c	(-)- II-32	74/26

^a : Valeur déterminée par HPLC

^b : Les deux réactions, ouverture de l'oxazaphospholidine et la coupure de la liaison P-O, sont effectuées *one pot* le ratio correspond à celui du brut réactionnel.

^c : Valeur évaluée par ³¹P RMN

Tableau II-6 : Coupure de la liaison P-O partant de phosphinate ou de complexe phosphinite-borane.

- **Application de la méthodologie à la D-glucosamine**

Avec cette méthode en main, il était alors possible d'utiliser la D-glucosamine comme auxiliaire chiral avec la même méthodologie. Celle-ci est obtenue sous forme chlorhydrate par dépolymérisation de la chitine ou du chitosane et fait donc partie des monosaccharides les plus abondants.

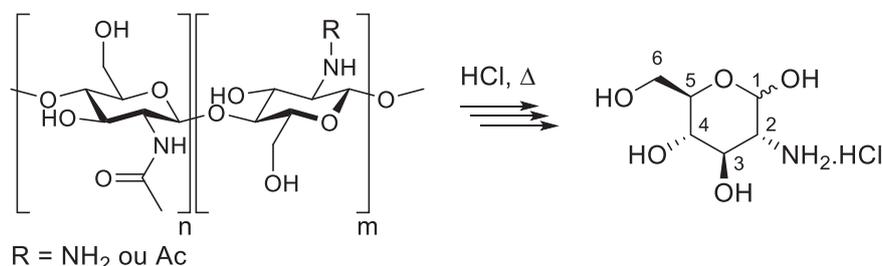


Schéma II-60 : Production d'hydrochlorure de la D-glucosamine à partir de chitine ou de chitosane.

La D-glucosamine, comme tous les sucres, est une molécule polyfonctionnelle qu'il conviendra de protéger de manière à ne garder libres que les fonctions amine et alcool en positions 2 et 3, respectivement. De plus, les deux anomères étant généralement disponibles, il sera également possible de tester chacun des deux épimères. La méthode de protection de ces composés a déjà été décrite et est classique dans la chimie des sucres. Le chlorhydrate de la D-glucosamine sera donc traité par du méthylate de sodium dans le méthanol et acétylée par l'action de l'anhydride acétique pendant une nuit. Le produit commence alors à cristalliser à température ambiante et 4 heures à 5°C permettent l'obtention de la *N*-acétyl-D-glucosamine par simple filtration avec un rendement quasi quantitatif.²⁷⁶ La position anomère est ensuite protégée par un groupement méthyle en utilisant un mélange de chlorure d'acétyle dans du méthanol.²⁷⁷ Dans ces conditions réactionnelles, de l'acide chlorhydrique est produit et conduit à la formation d'un ion oxonium qui est ensuite piégé par une molécule de méthanol.²⁷⁸ En milieu acide, **II-35** est obtenu quantitativement sous la forme d'un mélange thermodynamique des deux anomères α/β dans un rapport 3/2. Il est utilisé dans l'étape suivante tel quel. Ces produits, très hygroscopiques, sont alors séchés dix heures dans un dessiccateur en présence de pentoxyde de phosphore.

²⁷⁶ Inouye, Y.; Onodera, K.; Kitaoka, S.; Hirano, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4722–4724.

²⁷⁷ Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 213–221.

²⁷⁸ Enugala, R.; Carvalho, L. C. R.; Dias Pires, M. J.; Marques, M. M. B. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2482–2501.

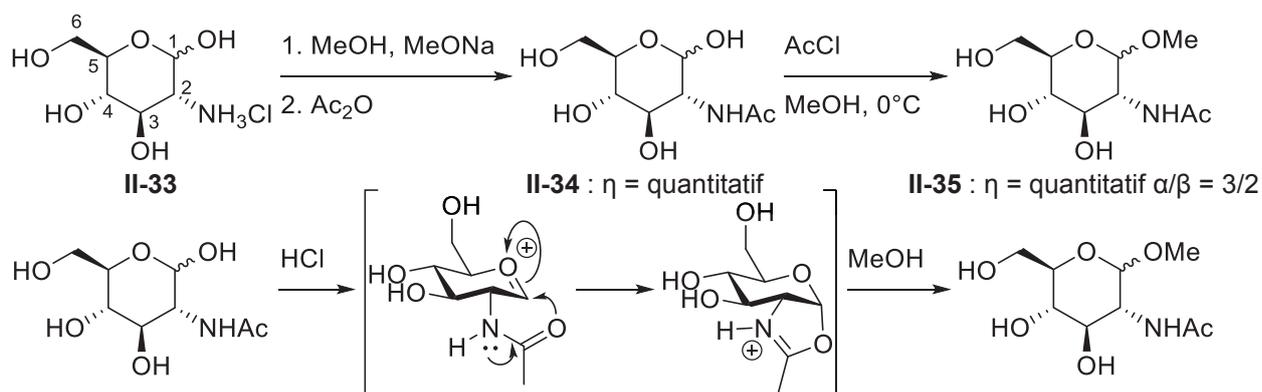


Schéma II-61 : Synthèse et mécanisme de formation du 1-O-méthyl-2-acétamido-2-déoxy-D-glucopyranose **II-35**.

Les positions 4 et 6 sont ensuite protégées par transacétalysation avec le diméthoxyméthylbenzène en présence d'acide *p*-toluènesulfonique. Les deux anomères α et β du 1-O-méthyl-2-acétamido-4,6-O-benzylidène-2-déoxy-D-glucopyranose (**-II-36**) sont alors séparés avec 60% et 26% de rendement respectivement. Finalement, l'acétamide est coupé dans une dernière étape par réaction de la potasse dans l'éthanol sec à reflux (solution concentrée à 4M). Les deux anomères α et β de l'amine (**-II-37**) sont alors obtenus avec 97% et 73% de rendement respectivement.²⁷⁹

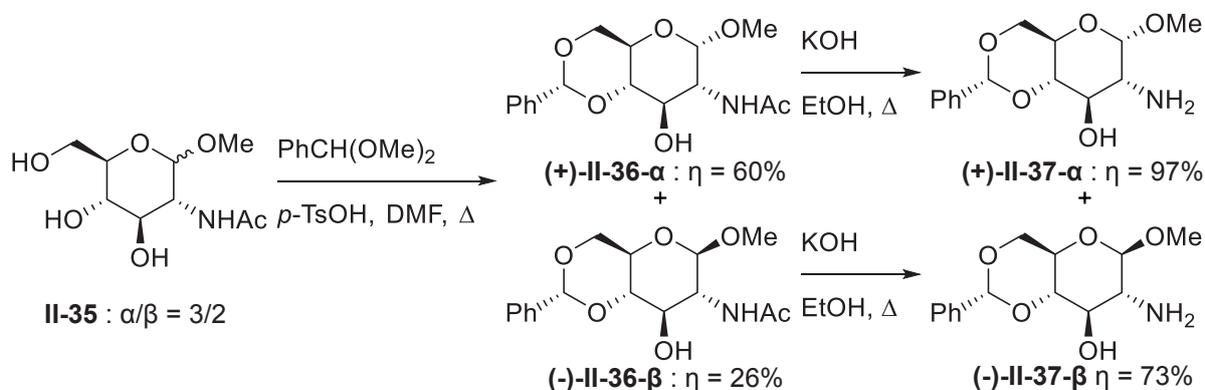


Schéma II-62 : Synthèse du méthyle 2-amino-4,6-benzylidène-2-déoxy-D-glucopyranose par acétalisation et déprotection de l'acétamide.

²⁷⁹ Bauer, T.; Tarasiuk, J.; Pańniczek, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 77–82.

L'amine libre peut alors être fonctionnalisée sélectivement de manière à obtenir soit le composé alkylé **(+)-II-38- α** ,²⁸⁰ soit les différents sulfonamides décrits ci-après.

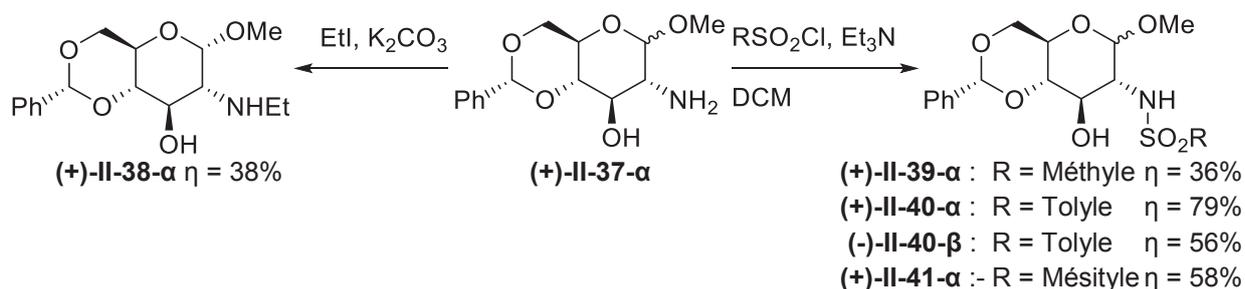
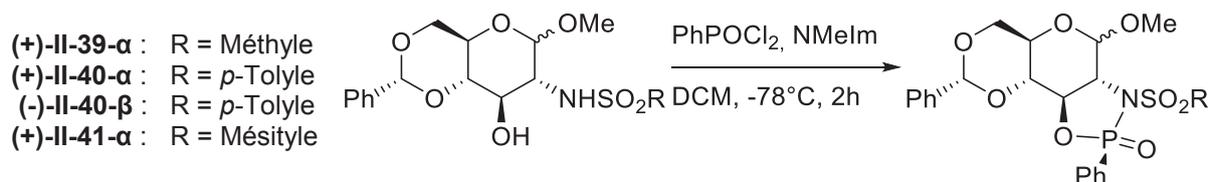


Schéma II-63 : Fonctionnalisation du méthyle 4,6-O-benzylidène-2-déoxy-2-sulfonamido-D-glucopyranose.

Comme dans le cas du *trans*-2-aminocyclohexanol, nous avons tenté la synthèse d'oxazaphospholidine avec les aminosucres **(-)-II-36- α** , **(-)-II-37- α** et **(+)-II-38- α** . Similairement aux méthodes utilisant le *trans*-2-aminocyclohexanol (\pm)-II-2, les différentes conditions testées n'ont alors pas conduit à la formation de l'hétérocycle souhaité. Encore une fois, avec les dichlorophosphines en présence de triéthylamine, la formation d'oligomères est suspectée et l'oxazaphospholidine n'est détectée ni en spectrométrie de masse ni en RMN du proton ou du phosphore. La réactivité est donc similaire à celle obtenue avec le *trans*-2-aminocyclohexanol et nous nous sommes alors rapidement tournés vers l'utilisation des sulfonamides pour la synthèse de l'oxazaphospholidine.

Les meilleures conditions de formation d'oxazaphospholidine déterminées dans le cas de la méthode précédente ont alors été utilisées afin d'évaluer l'effet de la nature du groupement sulfonamide sur la diastéréosélectivité de la réaction. Les ratios diastéréoisomériques et les rendements ont été déterminés par ³¹P RMN par analogie avec les résultats obtenus avec le modèle de la D-glucosamine. L'utilisation d'un groupement peu encombrant (Tableau II-7, entrée 1, R = méthyle) ou plus encombrant (Tableau II-7, entrée 4, R = mésityle) que le groupement tolylsulfonamide (Tableau II-7, entrée 2) diminue fortement le d.r. de la réaction. Finalement, l'utilisation du dérivé β -glucopyranoside **(-)-II-40- β** entraîne une réaction très peu diastéréosélective (Tableau II-7, entrée 3).

²⁸⁰ Emmerson, D. P. G.; Villard, R.; Mugnaini, C.; Batsanov, A.; Howard, J. A. K.; Hems, W. P.; Tooze, R. P.; Davis, B. G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3826–3838.



Entrée	R	Réactif	d.r. ^a
1	Méthyle	(+)-II-39- α	76/24
2	<i>p</i> -Tolyle	(+)-II-40- α	95/5
3	<i>p</i> -Tolyle	(-)-II-40- β	65/35
4	Mésityle	(+)-II-41- α	71/29

^a : Valeur déterminée par RMN ³¹P

Tableau II-7 : Influence du groupement sulfonamide sur la sélectivité lors de la formation de l'oxazaphospholidine.

L'oxazaphospholidine issue du composé *p*-tolylsulfonamide (+)-II-40- α peut alors être ouverte par divers organomagnésiens selon une procédure similaire à celle décrite précédemment. Trois équivalents de bromure de *o*-anisylmagnésium sont ajoutés à la solution contenant l'oxazaphospholidine formée à froid dans le dichlorométhane à partir soit du dérivé α - ou du dérivé β -D-glucopyranose (+)-II-40- β . La diastéréosélectivité obtenue diffère fortement en fonction de la stéréochimie de la position anomère. En effet, le phosphinate (-)-II-43- α est obtenu avec 83% de rendement et une excellente diastéréosélectivité. En revanche, partant de l'anomère β , un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères est obtenu.

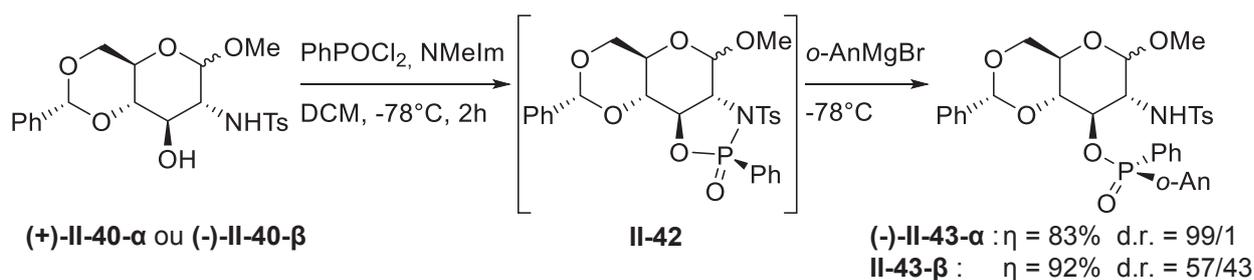


Schéma II-64 : Ouverture d'oxazaphospholidine dérivée de D-glucosamine.

Ces résultats peuvent être interprétés en prenant en compte la géométrie de l'oxazaphospholidine. Dans la structure X obtenue du composé analogue II-8 dérivé du *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (Figure II-8, p. 140), la position du groupement tosylamine est à l'opposé du groupement phényle et est déterminée par la stéréochimie portée par le phosphore. Si l'anomère α est utilisé, une interaction stérique est présente entre le groupement tosylo et le groupement méthoxy lorsque le phosphore est (*S*) (Figure II-11). En revanche,

avec une stéréochimie opposée, le groupement tosyloxy se place en-dessous du plan moyen de l'aminosucrose et cette interaction n'est plus observée. La formation de l'oxazaphospholidine (*S*) est donc partiellement défavorisée et le d.r. de cette réaction est légèrement plus faible que dans le cas du *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol. Finalement, si l'anomère β est utilisé, l'encombrement stérique du groupement méthoxy est observé quelle que soit la stéréochimie du phosphore, résultant ainsi dans un ratio diastéréoisomérique faible au niveau de la cyclisation (Figure II-11).

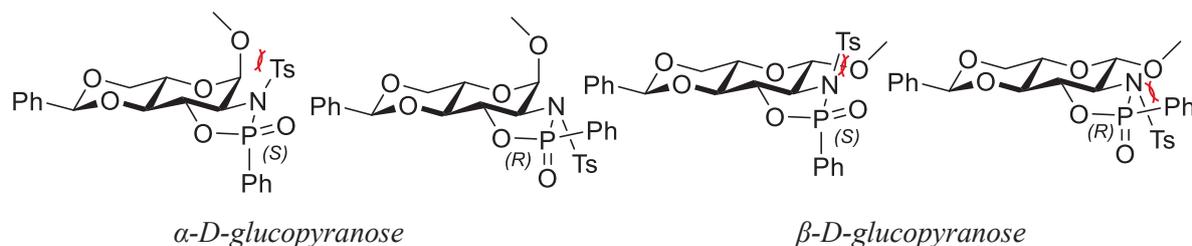


Figure II-11 : Interaction entre la position anomère et le groupement *p*-tolylsulfonamide.

Le phosphinate (-)-**II-43-a**, en solution dans l'acétate d'éthyle, cristallise de manière à donner des monocristaux. La stéréochimie du phosphinate a alors pu être élucidée par diffraction des rayons X (Figure II-12). Sans surprise, l'attaque de l'organomagnésien s'effectue avec inversion de configuration au niveau du phosphore et la tosylamine forme une liaison hydrogène avec l'oxygène du phosphinate. Contrairement à l'*o*-anisylphénylphosphinate (-)-**II-17** correspondant obtenu avec le *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (Figure II-10, p. 147), la présence de π -stacking peut être suspectée entre le groupement phényle et la tosylamine. En effet, la distance moyenne entre les deux noyaux aromatiques est de 4.09Å et l'angle entre les deux plans formés par ces noyaux est inférieur à 10°.

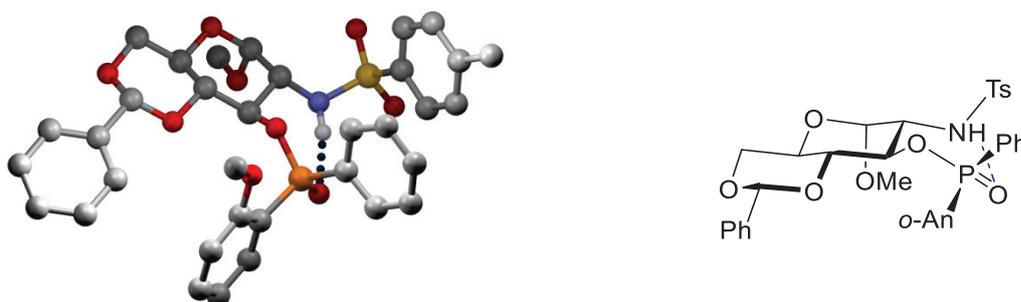


Figure II-12 : Structure X du composé (-)-**II-43-a**.

L'oxazaphospholidine dérivée de la D-glucosamine peut également être ouverte par du chlorure de méthylmagnésium avec un rendement de 83% et un ratio diastéréoisomérique de

97/3. Le phosphinate (-)-II-44- α obtenu est également purifié par recristallisation dans un mélange heptane/*iso*-propanol. Cette méthode a également permis de former des monocristaux appropriés pour la diffraction des rayons X. L'*iso*-propanol est présent dans la maille cristalline et forme deux liaisons hydrogènes : la première entre l'hydrogène de l'alcool et l'oxygène de la phosphine, la deuxième entre l'oxygène de l'alcool et l'hydrogène de la tosylamine.

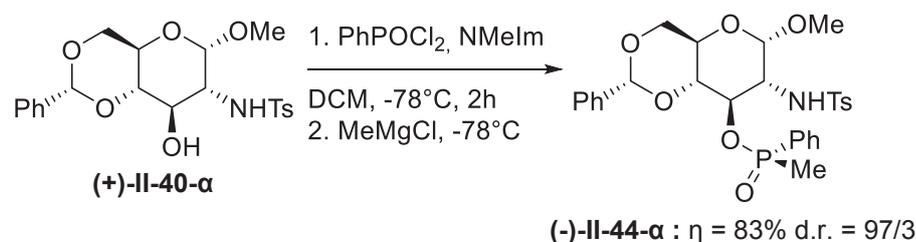


Schéma II-65 : Synthèse du méthylphénylphosphinate dérivé de la D-glucosamine.

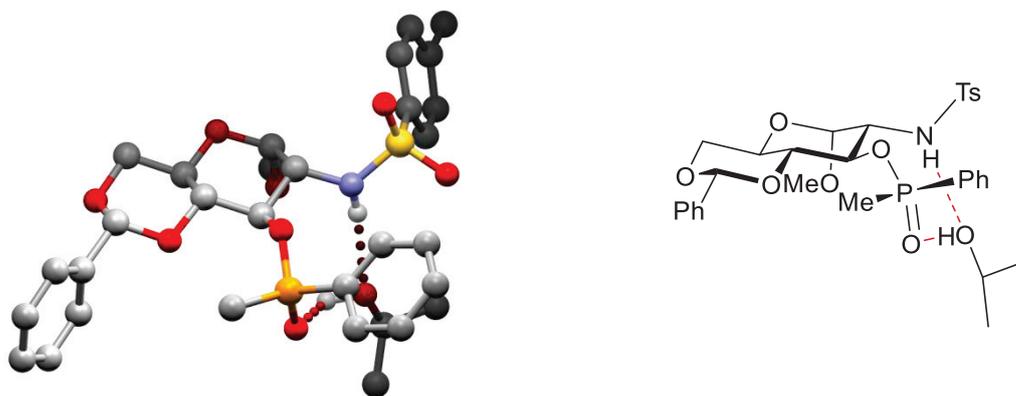
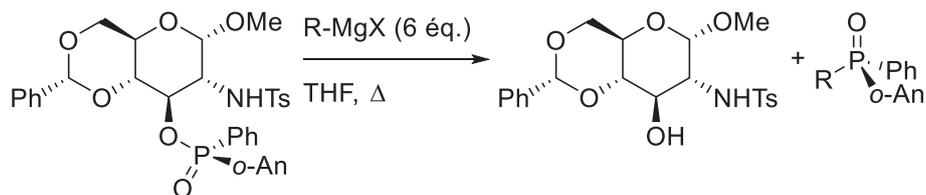


Figure II-13 : Structure X du composé (-)-II-44- α .

Le phosphinate (-)-II-43- α a également pu être mis en réaction avec six équivalents d'organomagnésiens à 40°C. L'auxiliaire chiral dérivé de la D-glucosamine est ainsi déplacé par du chlorure de méthylmagnésium ou du bromure d'éthylmagnésium pour former l'oxyde de phosphine (*S*) correspondant (Tableau II-8, entrées 1 et 3). Les énantiosélectivités sont du même ordre de grandeur que celles obtenues avec l'*o*-anisylphénylphosphinate (-)-II-17 dérivé du *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (90/10 et 97/3 pour (-)-II-27 et (-)-II-26, respectivement). Par ailleurs, le dérivé de la D-glucosamine a pu être récupéré à la fin des réactions avec de très bons rendements (96% dans le cas du Tableau II-8, entrée 2). Ses caractéristiques spectrales et optiques sont similaires à celles du réactif initial. Ce produit a alors pu être réengagé dans les mêmes procédures de formation d'oxazaphospholidine, d'ouverture et de déplacement de la copule chirale avec des rendements et énantiosélectivité

similaires. Comme précédemment, le chlorure d'*iso*-propylmagnésium ne permet pas de mettre en œuvre la coupure de la liaison P-O.



Entrée	R-MgX	Produit	Rendement	e.r. (<i>S</i>)/(<i>R</i>) ^a
1	MeMgCl	(-)-II-27	72	95/5
2 ^b	MeMgCl	(-)-II-27	70	90/10
3	EtMgBr	(-)-II-26	85	91/9
4	<i>i</i> -PrMgCl	/	/	

^a : le ratio des deux énantiomères a été mesuré par analyse HPLC

^b : l'auxiliaire chiral est issu du recyclage de l'entrée 1

Tableau II-8 : Déplacement de l'auxiliaire dérivé de la *D*-glucosamine par substitution nucléophile.

Sans surprise, cette méthodologie souffre donc des mêmes limitations que la méthodologie précédente, à savoir que les groupements encombrés ne réagissent pas pour donner l'oxyde de phosphine P-stéréogénique correspondant. De manière à pallier ces problèmes, on cherchera alors à synthétiser des réactifs moins sensibles à l'encombrement que les oxydes de phosphines précédentes, tel que des oxydes de phosphine secondaires.

II. 2. 3. Synthèse d'oxydes de phosphine secondaires chiraux

En effet, les phénylphosphinates dérivés du menthol sont capables de réagir avec des réactifs organométalliques encombrés tels que le *tert*-butyllithium pour donner l'oxyde de phosphine secondaire.^{223,225} Comme nous l'avons vu précédemment, ceux-ci peuvent réagir stéréosélectivement dans des réactions de couplage²²² ou d'alkylation²²⁰ de manière à donner une large variété d'aryl- ou alkylphosphines. Toutefois, la purification du phénylphosphate de menthyle s'effectue par plusieurs recristallisations à -30°C ou moins et n'est pas évidente à mettre en œuvre.^{223,228} On peut alors imaginer deux nouveaux chemins rétrosynthétiques pour la synthèse de phosphines secondaires. Tout d'abord, la stéréochimie du phosphore sera fixée lors de la formation d'un des hétérocycles précédents. Ceux-ci seront alors soit ouverts par un hydrure dans une réaction stéréosélective, similaire à celle utilisant les organomagnésiens, soit hydrolysés. Nous avons vu que ces hétérocycles étaient sensibles à l'eau, en conséquence,

l'hydrolyse de l'oxazaphospholidine conduit alors à la formation de l'acide phosphineux correspondant et, après tautomérie, à l'oxyde de phosphine secondaire.

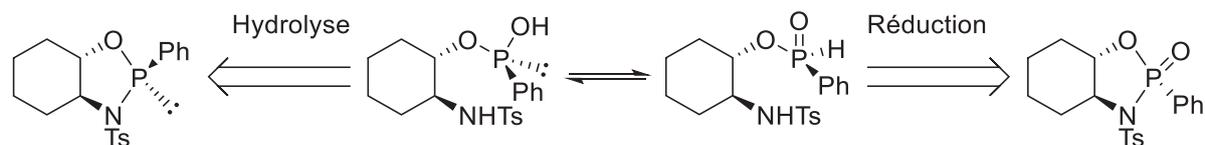


Schéma II-66 : Synthèse d'H-phosphinate à partir soit d'oxazaphospholidine P(III) ou P(V).

Pour développer ces réactions, on retravaillera avec les produits dérivés de *trans*-2-aminocyclohexanol (\pm)-II-2. Dans un premier temps on s'intéressera à l'ouverture de l'oxyde d'oxazaphospholidine (\pm)-II-8 par des réducteurs. De manière analogue aux réactions faisant intervenir les réactifs organométalliques (Schéma II-53, p. 141), un excès d'hydrure est ajouté afin de détruire le chlorure d'imidazolium formé et d'ouvrir l'hétérocycle. Plusieurs réducteurs ont été utilisés : NaBH_4 , DiBAIH , LiAlH_4 et le « super hydrure » LiBHEt_3 .

Le borohydrure de sodium ne réagit pas avec l'oxazaphospholidine dans le dichlorométhane ou dans le THF. Celui-ci est peu soluble dans ces solvants et est généralement utilisé dans l'éthanol. Malheureusement, l'éthanol (ou l'éthanolate) étant un bon nucléophile vis-à-vis de notre hétérocycle, on forme alors le phosphonate d'éthyle correspondant. L'hydrure de di-*iso*-butylaluminium, plus soluble dans le dichlorométhane et dans le THF, ne réagit pas avec l'hétérocycle. Après traitement du milieu réactionnel, seul le produit d'hydrolyse est obtenu. Les hydrures, plus réactifs, tels que le tétrahydroaluminate de lithium et le « super hydrure » n'ont pas non plus permis d'isoler la phosphine secondaire. En revanche, la phénylphosphine est détectée avec un rendement inférieur à 10%.

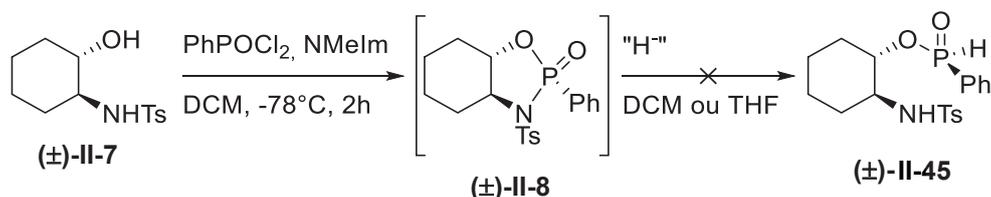


Schéma II-67 : Synthèse de phosphine secondaire par attaque d'un hydrure sur l'oxazaphospholidine (\pm)-II-8.

Cette méthode n'est donc pas adéquate pour la formation de phosphines secondaires. On s'intéressera alors à l'hydrolyse de l'oxazaphospholidine en acide phosphineux. Pour cela, de l'eau est ajouté directement sur l'hétérocycle. Cependant, l'attaque de celui-ci n'est pas aussi stéréosélective que la réaction induite par les organométalliques. En effet, à 0°C pendant 2 heures, l'addition de 3 équivalents d'eau sur l'hétérocycle donne un mélange quasi

équimolaire des deux diastéréoisomères (Tableau II-9, entrée 1). On ajoute alors l'eau en tant que solution dans le THF de manière à contrôler les quantités utilisées mais également pour homogénéiser le milieu. L'utilisation de températures plus basses ralentit fortement la réaction. Ainsi, si la réaction est laissée 2 heures à -30°C , un rendement de 16% est obtenu avec cependant un meilleur ratio diastéréoisomérique (Tableau II-9, entrée 2). A -45°C pendant le même temps, le produit n'est même plus formé (Tableau II-9, entrée 3). Finalement, lorsque l'eau est ajoutée à -78°C et lorsqu'on laisse la température remonter à température ambiante, la réaction est presque quantitative avec un d.r. de 71/29 (Tableau II-9, entrée 4). Les basses températures sont alors nécessaires pour que la réaction soit diastéréosélective mais, en dessous de -45°C , l'eau n'est plus suffisamment nucléophile. L'utilisation de base et d'eau permet de générer des ions hydroxydes, plus nucléophiles. La réaction doit alors pouvoir être contrôlée par la force et la quantité de base introduite, ainsi que par la température. Lorsque des carbonates sont utilisés à -78°C (Tableau II-9, entrées 5 et 6), les rendements sont bons mais une faible diastéréosélectivité est observée.

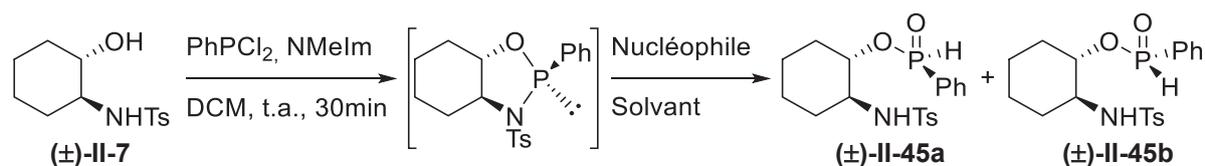


Schéma II-68 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par hydrolyse d'oxazaphospholidine.

Les meilleurs d.r. sont finalement obtenus en utilisant l'hydroxyde de tétrabutylammonium hydraté ajouté directement sur l'hétérocycle formé *in situ*. Cette base est peu soluble dans le dichlorométhane et à -78°C (Tableau II-9, entrée 7). Dans ces conditions, la réaction est peu reproductible. Néanmoins, l'oxyde de phosphine secondaire (±)-II-45 est obtenu avec un excellent ratio diastéréoisomérique de 99/1, mais un faible rendement. Par ailleurs, deux sous-produits sont observés : le *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol initial et l'acide phénylphosphinique. En principe, lorsque trois équivalents de TBAOH sont ajoutés sur l'hétérocycle, deux équivalents servent à détruire l'imidazolium formé dans la réaction et un équivalent à ouvrir l'oxazaphospholidine.

En réalité, à -78°C , il existe une compétition entre la substitution nucléophile de la tosylamine présent sur l'hétérocycle et la réaction acide-base avec l'imidazolium. De plus, l'ouverture de l'hétérocycle génère l'ion *p*-tolylsulfonamidure, suffisamment basique pour déprotoner l'eau présente dans le milieu et régénérer l'ion hydroxyde. La réaction d'ouverture est donc catalytique en TBAOH. En conséquence, l'excès de base restant après ouverture de l'oxazaphospholidine est capable de réagir avec le phosphinate (±)-II-45 pour donner l'acide

phosphinique et le *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (**(±)**-II-7). Cependant, aucune différence de réactivité vis-à-vis de l'ion hydroxyde n'a été remarquée entre les deux diastéréoisomères du composé (**(±)**-II-45. Ainsi, le d.r. reste identique lorsque (**(±)**-II-45 est isolé puis remis à réagir avec 0.5 équivalent de base à -78°C.

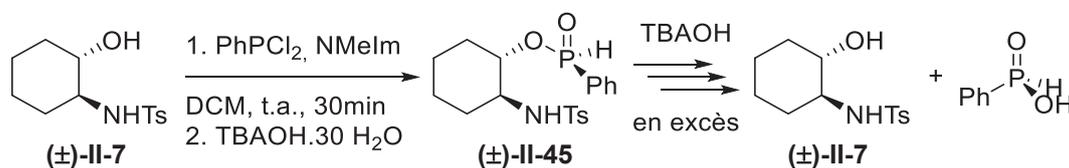


Schéma II-69 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par ouverture de l'oxazaphospholidine avec de l'hydroxyde de tétrabutylammonium.

La réaction est finalement beaucoup plus reproductible lorsque TBAOH est utilisé en solution dans le THF et les rendements augmentent alors lorsque la quantité de base diminue (Tableau II-9, entrées 8, 9, 10 et 11). 0,5 équivalent peut donc être utilisé et représente le meilleur compromis entre rendement et diastéréosélectivité (Tableau II-9, entrées 11). Bien que des conditions acides ne soit pas compatibles avec l'utilisation de sucres, l'acide chlorhydrique aqueux dilué dans le THF a permis l'obtention de (**(±)**-II-45 avec une diastéréosélectivité similaire mais un rendement légèrement supérieur (Tableau II-9, entrées 12).

Entrée	Nucléophile	Solvant	Température	d.r. ^a	Rendement
1	H ₂ O	DCM	0°C	56/44	Quantitatif ^a
2	H ₂ O/THF	DCM	-30°C	72/28	16% ^a
3	H ₂ O/THF	DCM	-45°C	/	/
4	H ₂ O/THF	DCM	-78°C	71/29	95% ^a
5	Cs ₂ CO ₃	DCM	-78°C	43/57	Quantitatif ^a
6	K ₂ CO ₃	DCM	-78°C	42/58	86% ^a
7 ^b	TBAOH (3 eq)	DCM	-78°C	99/1	33%
8 ^b	TBAOH (3 eq)	THF	-78°C	/	/
9 ^b	TBAOH (2 eq)	THF	-78°C	95/5	30%
10 ^b	TBAOH (1 eq)	THF	-78°C	93/7	42%
11 ^b	TBAOH (0,5 eq)	THF	-78°C	90/10	61%
12	HCl aq./THF	DCM	-78°C	90/10	72%

^aValeur déterminée par ³¹P RMN

^bLe *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol est obtenu en sous-produit de la réaction

Tableau II-9 : Hydrolyse de l'oxazaphospholidine par divers nucléophiles.

Les deux énantiomères de l'oxyde de phosphine secondaire (\pm)-II-45 sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. L'isomère majoritaire a néanmoins été isolé sous la forme d'une huile incolore. Une expérience NOE a permis de déterminer la stéréochimie au niveau du phosphore. Toutes les structures de diffraction aux rayons X décrites précédemment présentent invariablement une liaison hydrogène entre l'oxygène de l'oxyde de phosphine et le proton NH de la tosylamine. En solution dans le CDCl_3 , le signal de ce proton est fortement déblindé (6,16ppm pour le composé (\pm)-II-45 contre 4,72ppm pour la copule chirale seule). Cette liaison H est donc également présente en solution dans le chloroforme et donne alors un caractère bicyclique au composé (\pm)-II-45. La conformation majoritaire s'écrit alors sous la forme bicyclique ci-dessous. Le spectre NOE montre clairement une interaction entre H_1 et le proton porté par le phosphore P-H. H_2 est également en contact avec le groupement tosyloxy et aucun signal n'est observé pour le proton P-H. Finalement, H_1 montre une interaction beaucoup moins intense, également avec le groupement tosyloxy. En conséquence, un seul des deux diastéréoisomères est alors compatible avec cette figure NOE.

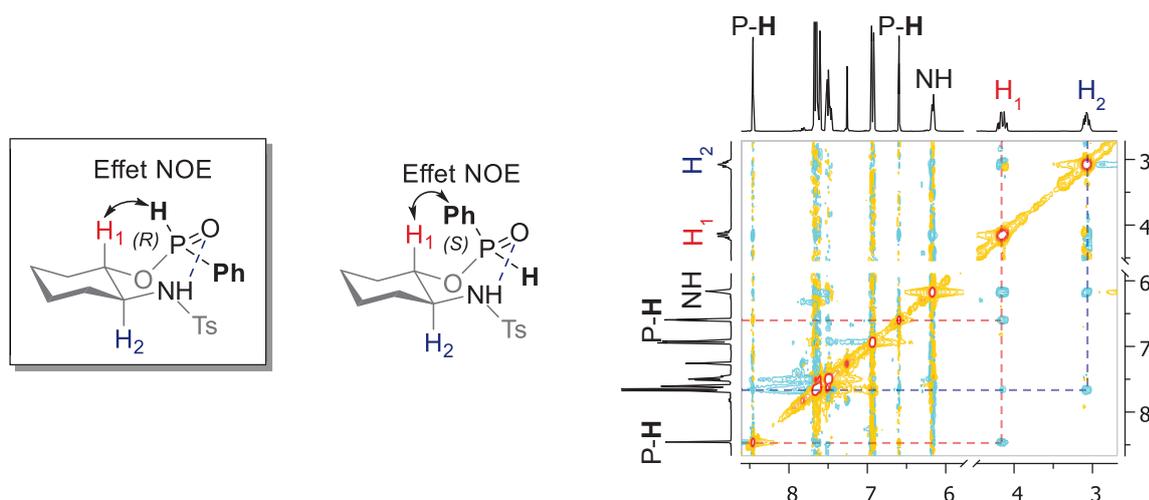


Figure II-14 : Spectre NOE et stéréochimie du composé (\pm)-II-45.

Comme attendu, l'attaque de l'ion hydroxyde sur l'oxazaphospholidine conduit donc à l'oxyde de phosphine secondaire avec inversion de configuration au niveau du phosphore. La synthèse de l'oxyde de phosphine secondaire dérivé de la D-glucosamine s'effectuera également par hydrolyse de l'oxazaphospholidine correspondante.

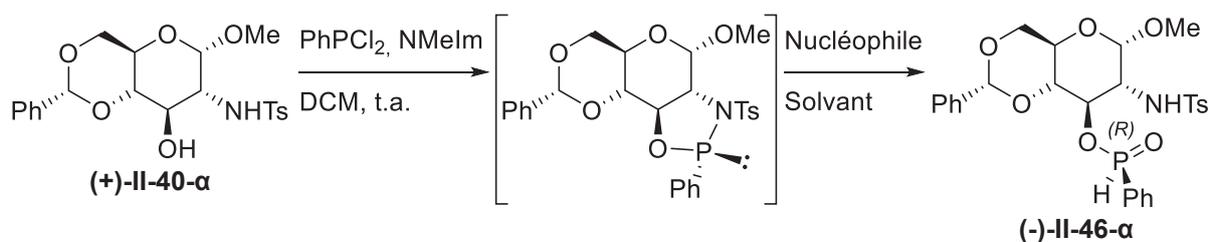


Schéma II-70 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par hydrolyse de l'oxazaphospholidine issue de la D-glucosamine.

Comme précédemment, une faible diastéréosélectivité est obtenue lorsque l'hydrolyse est effectuée avec de l'eau seule (Tableau II-10, entrées 1 et 2). L'utilisation de l'hydroxyde de tétrabutylammonium permet d'obtenir de très bonnes diastéréosélectivités (d.r. = 99/1, entrées 3 et 4). L'utilisation d'une quantité substœchiométrique de TBAOH permet d'obtenir un meilleur rendement. Néanmoins, en dessous de 0,5 équivalent de base, la diastéréosélectivité décroît (entrée 5).

Entrée	Nucléophile	Solvant	Température	d.r. ^a	Rendement
1	H ₂ O	DCM	0°C, 2h	56/44	82%
2	H ₂ O/THF	DCM	-78°C, 2h puis 1h t.a.	62/38	80%
3	TBAOH (1 eq)	THF	-78°C	99/1	45%
4	TBAOH (0.5 eq)	THF	-78°C	99/1	54%
5	TBAOH (0.2 eq)	THF	-78°C	90/10	81%

^a : Valeur déterminée par RMN ³¹P

Tableau II-10 : Synthèse de l'oxyde de phosphine secondaire dérivé de la D-glucosamine.

Le spectre NOE du composé (-)-II-46-α montre des signaux similaires à ceux observés avec l'oxyde de phosphine (±)-II-45 dérivé du 2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Le proton H₁ présente une interaction avec le proton porté par le phosphore et H₂ est en interaction avec le groupement tosyl. En solution dans CDCl₃, la même liaison hydrogène entre le groupement tosylamine et l'oxyde de phosphine peut être supposée. Ainsi, des deux diastéréoisomères, seul le produit (*R*), correspondant au produit de substitution avec inversion de configuration sur le phosphore, présente ces interactions.

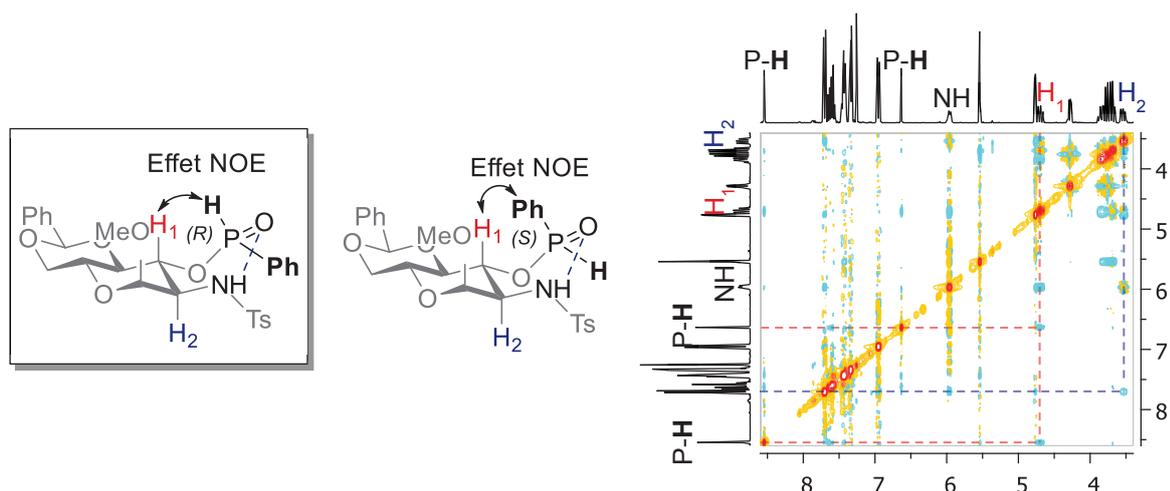


Figure II-15 : Spectre NOE et stéréochimie du composé (-)-II-46-a.

L'étape suivante concerne le déplacement de la copule chirale par un réactif organométallique. Les oxydes de phosphines secondaires racémiques sont alors synthétisés par déplacement du groupement éthoxy du phénylphosphinate d'éthyle par un réactif organométallique. Le phénylphosphinate d'éthyle est facilement synthétisé par réaction de l'éthanol en présence de pyridine sur la dichlorophénylphosphine. L'hydrolyse de la chlorophosphine obtenue fournit l'oxyde de phosphine secondaire correspondant avec 74% de rendement sans purification. Ces phosphines sont relativement solubles dans l'eau et un grand soin sera pris pour extraire les phases aqueuses obtenues avec un solvant chloré.²⁸¹

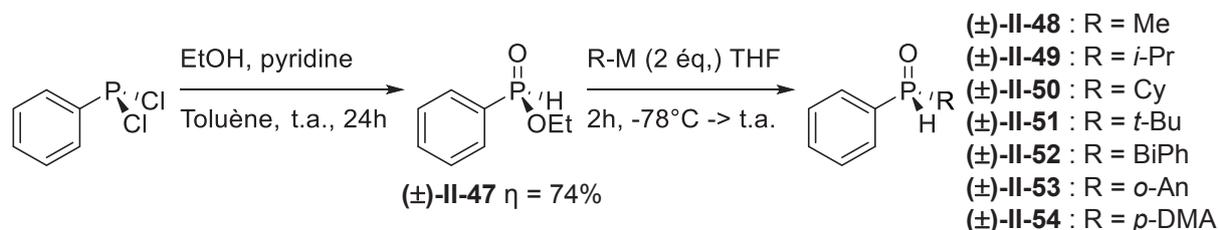


Schéma II-71 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire racémique par substitution nucléophile.

La substitution du groupement éthoxy s'effectue facilement avec deux équivalents de réactifs organomagnésiens sur (±)-II-47. L'organométallique est ajouté à -78°C puis le milieu est agité à température ambiante pendant deux heures. Dans la littérature, ces phosphines, étant également solubles dans l'eau, sont généralement séparées du milieu réactionnel dans la phase aqueuse. Celle-ci est lavée plusieurs fois à l'hexane puis ré-extraite à l'aide de dichlorométhane ou de chloroforme. Cependant, appliquée aux alkylphosphines (±)-II-48 à

²⁸¹ Kuo, L. Y.; Baker, D. C.; Dortignacq, A. K.; Dill, K. M. *Organometallics* **2013**, *32*, 4759–4765.

(±)-II-51, cette procédure n'est pas suffisante et une colonne sur gel de silice est nécessaire. Les rendements obtenus sont généralement corrects (80-90%).

Entrée	R-M	Produit	Rendement
1	MeLi	(±)-II-48	91
2	<i>i</i> -PrLi	(±)-II-49	90
3	CyMgCl	(±)-II-50	81
4	<i>t</i> -BuLi	(±)-II-51	72
5	<i>o</i> -BiPhLi	(±)-II-52	75
6	<i>o</i> -AnMgBr	(±)-II-53	85
7	<i>p</i> -DMALi	(±)-II-54	65

Tableau II-11 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire racémique par substitution nucléophile.

Sur la D-glucosamine, trois équivalents d'organométallique sont ajoutés, deux pour déprotoner la tosylamine et la phosphine secondaire, le dernier équivalent venant substituer la copule chirale.

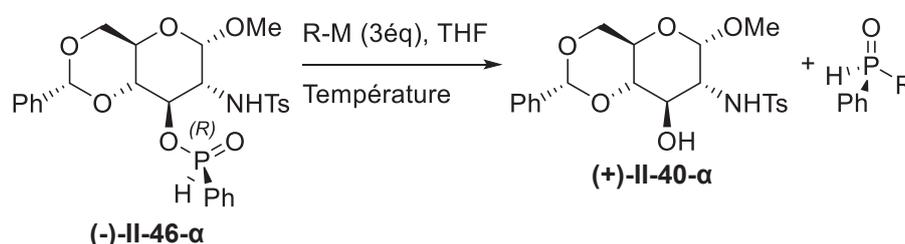


Schéma II-72 : Substitution nucléophile de la D-glucosamine par un réactif organométallique.

D'après la littérature, avec les composés de type phénylphosphinate de menthyle, des temps de réaction relativement longs et de basses températures (-80°C , 14h pour une réaction utilisant le *tert*-butyllithium) sont requis.²²⁵ Le type de réactif organométallique, la température ainsi que le temps de réaction sont donc optimisés. Aucune réaction n'est observée, lorsque trois équivalents de chlorure de *tert*-butylmagnésium sont mis à réagir à -45°C pendant 15 heures. Toutefois, le *tert*-butyllithium réagit avec le composé (-)-II-46- α pour donner l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine correspondante avec inversion de configuration mais un faible excès énantiomérique (Tableau II-12, entrée 2). Cette énantiosélectivité peut être légèrement améliorée lorsque la même réaction est lancée à -78°C mais reste néanmoins très en-dessous de la littérature avec 74% e.e. (Tableau II-11, entrée 3), contre 99% e.e. et 86% e.e. selon L.-B. Han *et coll.*²²⁵ et G. Buono *et coll.*²²³, respectivement.

L'*iso*-propyllithium réagit également à -78°C pendant 8 heures pour donner de manière quantitative l'oxyde de phényl-*iso*-propylphosphine avec également un faible excès énantiomérique (Tableau II-12, entrée 6). En revanche, dans notre cas, la réaction est terminée bien avant les huit heures de réaction et l'abaissement du temps de réaction à une heure a permis d'augmenter l'excès obtenu à un ratio de 81/19 (Tableau II-12, entrées 6 et 7). Avec une cinétique aussi élevée, on peut se permettre d'utiliser des températures encore plus froides. Malheureusement, l'utilisation d'un bain à -94°C pendant 4 heures n'a qu'un faible impact sur la sélectivité (Tableau II-12, entrée 8). Du côté du réactif employé, l'ajout d'un équivalent de TMEDA dans la réaction permet en général d'activer les propriétés nucléophiles du lithien utilisé. Dans notre cas, l'énantiosélectivité obtenue reste très similaire à celle obtenue sans la diamine (Tableau II-12, entrée 9). Par ailleurs, les organomagnésiens réagissent difficilement à basse température. Ainsi, le chlorure d'*iso*-propylmagnésium ne réagit quasiment pas à -78°C pendant 8 heures (Tableau II-12, entrée 10). Le turbo-Grignard est légèrement plus réactif et donne le produit **II-49** avec un ratio énantiomérique de 89/11 mais avec un très faible rendement (déterminé en ^{31}P RMN, Tableau II-12, entrée 11). L'augmentation de la température à -45°C a un effet inattendu : si le rendement obtenu est largement meilleur que le précédent, la sélectivité est inversée et la phosphine est obtenue avec rétention de configuration mais un très faible excès (Tableau II-12, entrée 12). L'utilisation de complexe « ate », par réaction entre un équivalent d'organolithien et un équivalent d'organomagnésien a conduit à la dégradation du réactif (Tableau II-12, entrée 13). Au contraire, les réactifs de type organozincique et organocuprate ne réagissent pas, y compris, à température ambiante (Tableau II-12, entrées 14 à 16). Finalement, les aryllithiums aromatiques semblent réagir avec une meilleure énantiosélectivité que les alkylolithiums. Ces lithiens sont obtenus par échange halogène-métal avec les dérivés bromés correspondants. Lorsque le *n*-butyllithium est utilisé, du bromobutane est généré. Celui-ci réagit alors facilement avec la phosphine secondaire dans une réaction d'alkylation conduisant ainsi à la formation de plusieurs sous-produits. L'utilisation du *sec*-butyllithium conduit à la formation du *sec*-bromobutane, moins sensible aux réactions de substitution nucléophile. En conséquence, l'*o*-anisyllithium est généré de cette manière et réagit avec l'hydrogénophénylphosphinate (-)-**II-46-a** pour donner l'*o*-anisylphénylphosphinate.

Entrée	R-M	Produit	Température/Temps	Rendement	e.r. ^a
1	<i>t</i> -BuMgCl	(-)- II-51	-45°C/15h	Pas de réaction	
2	<i>t</i> -BuLi	(-)- II-51	-45°C/15h	81	83/17
3	<i>t</i> -BuLi	(-)- II-51	-78°C/10h	95	87/13
4	<i>t</i> -BuLi	(-)- II-51	-78°C/1h	94	85/15
5	CyMgCl	II-50	-45°C/8h	30	70/30
6	<i>i</i> -PrLi	II-49	-78°C/8h	98	73/27
7	<i>i</i> -PrLi	II-49	-78°C/1h	99	81/19
8	<i>i</i> -PrLi	II-49	-94°C/4h	90	82/18
9	<i>i</i> -PrLi/TMEDA	II-49	-78°C/1h	95	82/18
10	<i>i</i> -PrMgCl	II-49	-78°C/8h	<10	
11	<i>i</i> -PrMgCl.LiCl	II-49	-78°C/8h	14 ^b	89/11
12	<i>i</i> -PrMgCl.LiCl	II-49	-45°C/15h	76	35/65
13	<i>i</i> -PrMgCl/ <i>i</i> -PrLi	II-49	-78°C/1h	Dégradation	
14	<i>i</i> -PrLi/CuI	II-49	t.a./8h	Pas de réaction	
15	2 <i>i</i> -PrLi/CuI	II-49	t.a./8h	Pas de réaction	
16	<i>i</i> -PrLi/ZnCl ₂	II-49	t.a./8h	Pas de réaction	
17	<i>o</i> -AnLi	II-53	-78°C/1h	60	94/6
18	<i>o</i> -BiPhLi	II-52	-78°C/1h	42	86/14
19	<i>p</i> -DMALi	II-54	-78°C/1h	54 ^b	90/10 ^c

^a : Valeur déterminée par HPLC chirale

^b : Valeur déterminée par ³¹P RMN

^c : Valeur issue du brut réactionnel, le produit s'isomérisé lors de l'isolement pour donner un ratio 70/30

Tableau II-12 : Influence du réactif organométallique sur la substitution de (-)-**II-46-a**.

Les faibles énantiosélectivités obtenues avec les alkyllithiums peuvent avoir plusieurs origines. Il a été remarqué par divers groupes que la présence d'anion alcoolate dans la réaction entraînait l'épimérisation du phénylphosphinate de départ (Schéma II-73, **voie a**).^{225,282} Celui-ci peut alors soit réagir dans une réaction de substitution pour donner le H-phénylphosphinate correspondant, soit être déprotoné pour donner le sel d'acide

²⁸² Reiff, L. P.; Aaron, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5275–5276.

phosphoneux qui peut s'épimériser (Schéma II-73, **voie b**).²²⁵ Finalement, la phosphine secondaire finale déprotonée peut également s'épimériser (Schéma II-73, **voie c**).

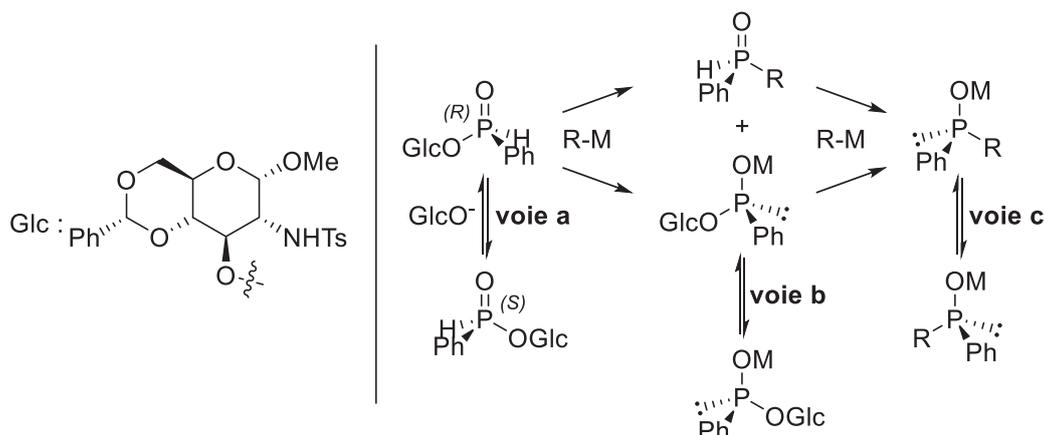


Schéma II-73 : Mécanismes possibles d'épimérisation d'oxyde de phosphine secondaire dérivé de la D-glucosamine.

Le traitement de la *N*-tosyl-D-glucosamine (+)-**II-40-a** par deux équivalents de méthyllithium permet de former le dianion correspondant (Schéma II-73, **voie a**). Lorsque celui-ci est mis à réagir avec le phosphinate secondaire (-)-**II-46-a** énantiométrique, peu d'épimérisation est observée. En effet, en 4 heures de réaction à -78°C, le ratio diastéréoisomérique du phosphinate passe alors de 99/1 à 93/7. La **voie a** (Schéma II-73) est donc envisageable mais n'explique qu'une partie des faibles excès énantiomériques obtenus.

Partant du même mélange énantiométrique, le composé (-)-**II-46-a** peut être déprotoné par l'ajout de deux équivalents de LiHMDS à -78°C (Schéma II-73, **voie b**). Après seulement une heure de réaction à -78°C, le phosphinate initial est alors récupéré sous la forme d'un mélange avec un ratio diastéréoisomérique de 70/30.

Finalement, le temps de réaction a une influence certaine sur l'excès énantiométrique de la réaction (Tableau II-12, entrées 5 à 7). En utilisant l'*iso*-propyllithium, la réaction de substitution ne nécessite qu'une heure de réaction à -78°C. Avec un temps de réaction plus long l'oxyde de phosphine secondaire tend à racémiser. Dans ces conditions, la **voie c** (Schéma II-73) n'est pas négligeable et contribue à dégrader l'e.e. d'au moins 16% sur 7 heures (Tableau II-12, entrées 6 et 7).

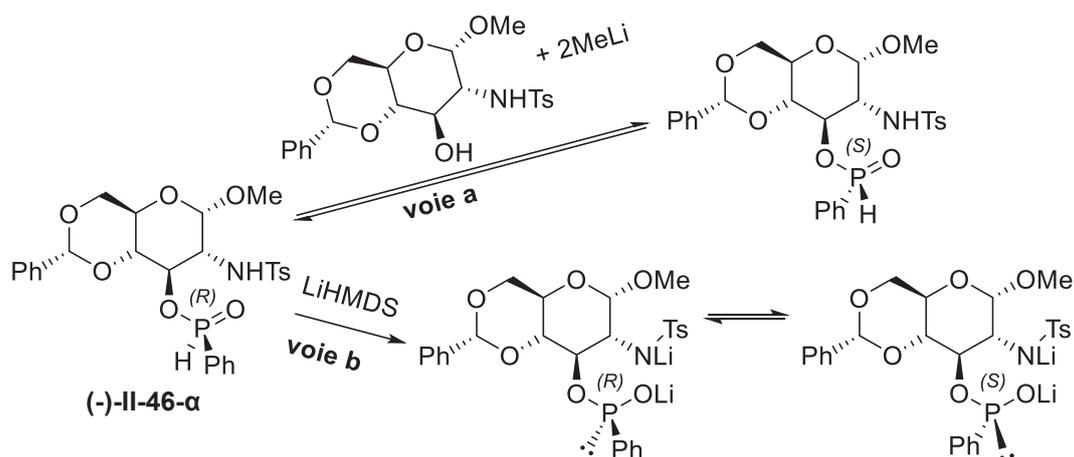


Schéma II-74 : Mécanismes d'épimérisation du composé (-)-II-46-α induit par déprotonation.

Dans la littérature, l'épimérisation observée dans les réactions faisant intervenir le phénylphosphinate de menthyle est la cause principale de la formation d'alcoolate pendant la réaction (Schéma II-73, **voie a**).²²⁵ Au contraire, dans notre cas, les sels d'acides phosphoneux issues du H-phosphinate (-)-II-46-α sont instables et racémisent rapidement à -78°C (Schéma II-74, **voie b**). Ainsi, la balance entre la basicité et la nucléophilie de l'espèce organométallique employée est particulièrement importante. Les alkyllithiums encombrés, faiblement nucléophiles, tels que le *tert*-butyllithium ou l'*iso*-propyllithium, induisent une épimérisation partielle de la phosphine de départ qui se traduit alors par de faibles excès énantiomériques. L'utilisation d'organométalliques aromatiques, moins basiques, permet d'obtenir alors des excès énantiomériques corrects.

II. 3. Modélisation moléculaire

Dans cette partie, nous nous intéresserons au mécanisme de formation de l'oxazaphospholidine d'un point de vue théorique. Il a été remarqué que la diastéréosélectivité de la formation de l'oxazaphospholidine dépend fortement de la base et du solvant utilisés (Tableau II-2, p. 136). En particulier, la *N*-méthylimidazole est une base connue pour ses propriétés nucléophiles.²⁸³ Ainsi, nous chercherons à déterminer *in silico* son influence sur la sélectivité de la réaction. De plus, la stéréochimie obtenue au niveau du phosphore dépend directement du degré d'oxydation du réactif phosphoré utilisé. Ainsi, partant du (*1S,2S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (+)-II-7, l'oxazaphospholidine de stéréochimie (*R*)

²⁸³ France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012.

ou (*S*) peut être obtenue selon que le dichlorure de l'acide phénylphosphonique ou que la dichlorophénylphosphine est utilisée (Schéma II-75).

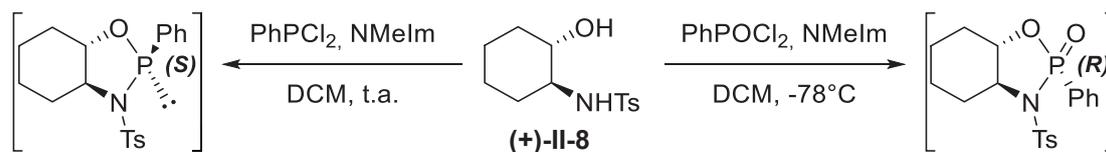


Schéma II-75 : Synthèse d'oxazaphospholidine utilisant la dichlorophénylphosphine ou sa forme oxydée.

Contrairement au carbone, l'atome de phosphore est capable d'accueillir 5 ou 6 atomes autour de lui. Ainsi, les réactions de substitution nucléophile au niveau du phosphore peuvent alors présenter des profils énergétiques différents selon la substitution portée par le phosphore. L'addition d'un nucléophile sur un oxyde de phosphine peut donc s'effectuer en une seule (S_N2) ou deux étapes (addition-élimination). Les deux mécanismes conduisent à la formation d'un composé pentavalent qui se révèle être un état de transition dans le premier cas ou un intermédiaire réactionnel dans le second cas.^{284,285}

II. 3. 1. Modélisation préliminaire utilisant l'oxyde de dichlorophénylphosphine

La modélisation sera effectuée en utilisant la DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité) et la fonctionnelle B3LYP telle qu'elle est implémentée dans le programme Gaussian 09. La base atomique de calcul 6-31+G** a été utilisée et le solvant sera introduit avec le modèle PCM (Polarizable Continuum Model). Les géométries des réactifs, des composés intermédiaires, des états de transition ainsi que des produits ont été optimisées sans aucune contrainte de symétrie et leurs niveaux d'énergies relatifs seront comparés en termes d'énergies ΔE et d'enthalpies libres ΔG . Finalement, les géométries dites stables, des réactifs, des produits intermédiaires et finaux sont caractérisées par l'ensemble de leurs fréquences positives dans la matrice du Hessien. De même, les états de transition sont caractérisés par une unique fréquence imaginaire dans cette même matrice. Cette fréquence est associée à une courbure négative de la surface d'énergie potentielle. Ces calculs ont été réalisés en collaboration avec Vincent Robert, professeur à l'université de Strasbourg, sur les serveurs du Laboratoire de Chimie Quantique (LCQ).

²⁸⁴ Van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10738–10744.

²⁸⁵ Van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2452–2463.

Dans un premier temps, les géométries de l'oxazaphospholidine **II-8** et de son diastéréoisomère correspondant ont été optimisées et leurs niveaux d'énergies relatifs respectifs ont été comparés.

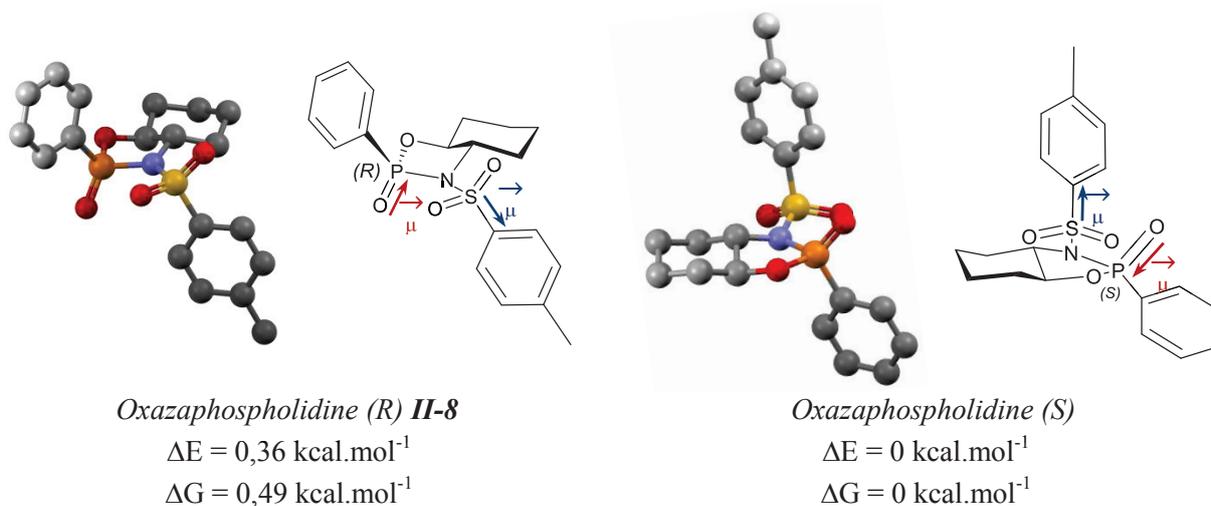


Figure II-16 : Géométries des oxazaphospholidines (S) et (R) dans le dichlorométhane.

La géométrie du produit (R) (Figure II-16) est alors très comparable à celle issue de la diffraction des rayons X (Figure II-8, p. 140). Ainsi, pour les deux diastéréoisomères, le groupement tosylamine se place en position *trans* par rapport au groupement phényle. Ceci permet à la fois de minimiser les interactions stériques et de compenser les moments dipolaires créés par l'oxyde de phosphine et le sulfonamide. De plus, dans les deux cas, l'hétérocycle à 5 chaînons adopte une conformation enveloppe. Cependant, contrairement à ce qui est obtenu expérimentalement, le produit (S) est évalué $0,56 \text{ kcal.mol}^{-1}$ plus bas en énergie dans le vide que le diastéréoisomère (R). Pour rappel, à température ambiante, l'oxazaphospholidine **II-8** est formée avec un ratio diastéréoisomérique de 10/1 en faveur du composé (R). L'ajout de dichlorométhane dans la modélisation ne change quasiment pas cette valeur et le produit (S) reste thermodynamiquement favorisé de $0,49 \text{ kcal.mol}^{-1}$. L'oxazaphospholidine est donc effectivement formée sous contrôle cinétique et les niveaux d'énergies relatifs des deux produits finaux ne conditionnent pas le résultat de la réaction. Nous avons ensuite cherché à vérifier cette hypothèse par la recherche de chemins réactionnels.

La formation de cet hétérocycle s'effectue en deux temps : substitution d'un chlorure du phosphore par l'alcool de la copule chirale et seconde substitution du chlorure restant par la tosylamine moins nucléophile. Les états de transition et les chlorophosphines intermédiaires correspondant à chaque étape du mécanisme seront recherchés. De plus, de manière à évaluer les différents mécanismes possibles et à trouver les géométries des différents états de

transition, les calculs seront tout d'abord entrepris en remplaçant la copule chirale par une molécule de méthanol et une de *N*-méthyltosylamine (Schéma II-76).

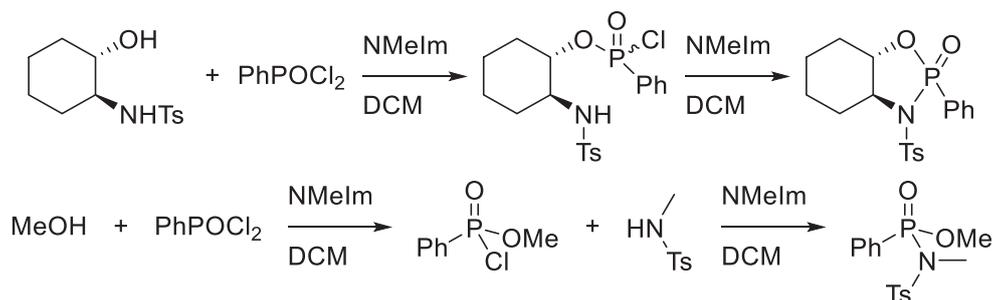


Schéma II-76 : Mécanisme de formation de l'oxazaphospholidine et réactions modèles.

• Attaque de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine

Concernant la première étape, trois hypothèses sont alors possibles :

- le *N*-méthylimidazole active l'oxyde de dichlorophénylphosphine en formant le sel de chlorure d'imidazolium correspondant. Celui-ci subit alors l'attaque de l'alcool dans une seconde étape.

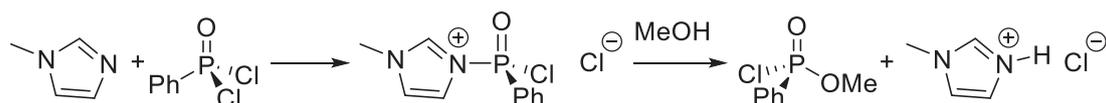


Schéma II-77 : Mécanisme d'activation de la chlorophosphine par le *N*-méthylimidazole.

- la substitution du chlorure par l'alcool s'effectue en deux temps sous la forme d'une addition-élimination passant par la formation d'un intermédiaire stable pentavalent.

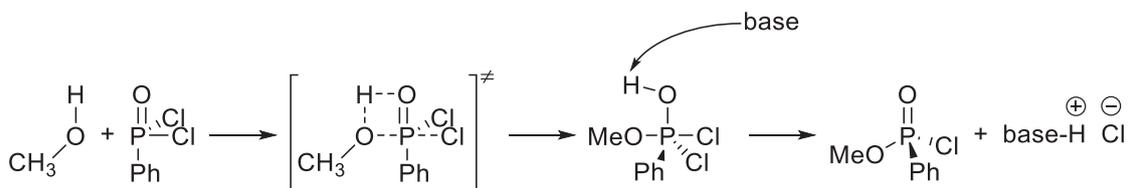


Schéma II-78 : Mécanisme d'addition-élimination de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine.

- Finalement l'attaque de l'alcool s'effectue en une seule étape dans un mécanisme de type S_N2 :

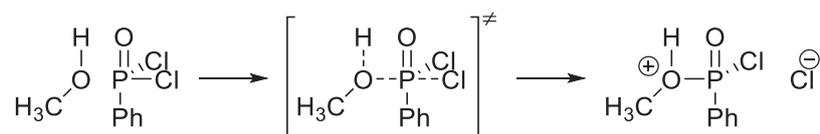


Schéma II-79 : Mécanisme de type S_N2 de l'attaque de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine.

Activation de l'oxyde de dichlorophénylphosphine par le N-méthylimidazole

Concernant la première hypothèse, l'attaque du N-méthylimidazole sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine, l'état de transition a été difficile à identifier. Plusieurs choix sont possibles pour trouver une structure proche de l'état de transition : soit la distance base-phosphore est progressivement réduite, soit le chlore est éloigné progressivement du phosphore. Ces deux approches n'ont pas permis de trouver l'état de transition associé à l'attaque de la base sur la chlorophosphine. On a alors eu recours à la méthode STQN (Standard Transit-Guided Quasi-Newton) : les géométries des deux réactifs et du produit de substitution sont préalablement optimisées. Le logiciel peut alors calculer différentes structures intermédiaires convergeant ainsi vers un état de transition. Dans le vide, cette dernière méthode fonctionne et permet d'évaluer l'énergie d'activation de cette réaction à $50,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

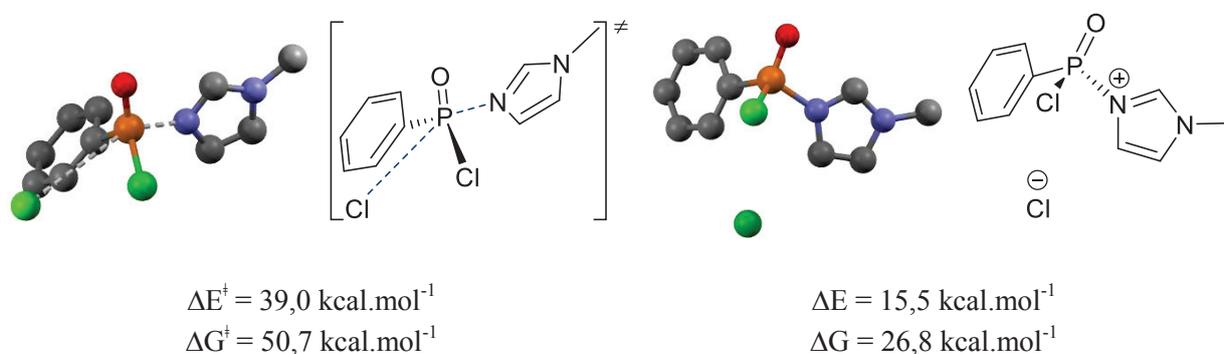


Figure II-17 : Etat de transition et produits associés à l'attaque du N-méthylimidazole sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le vide.

Cette réaction conduit à la formation d'un sel et donc l'apparition de charges dans le milieu. Elle est donc fortement défavorisée lorsque le calcul est effectué dans le vide. De manière à diminuer cette barrière, le solvant est alors rajouté sous la forme d'une constante diélectrique (modèle PCM, Polarizable Continuum Model). Cette fois-ci, l'approche de la base sur la phosphine, l'éloignement du chlore partant et l'utilisation de la méthode STQN n'ont pas permis de localiser l'état de transition précédent. En partant de celui identifié précédemment dans le vide, on réoptimise la structure obtenue avec différentes valeurs de constantes diélectriques intermédiaires au vide et au dichlorométhane de manière à optimiser la structure progressivement mais sans plus de réussite.

Attaque de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine – Addition-élimination

On s'intéresse alors à l'état de transition correspondant à l'attaque du méthanol sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine. Dans le vide, en rapprochant progressivement la molécule d'alcool sur la phosphine, l'état de transition correspondant à l'addition est facilement optimisé. Dans

cette structure (Figure II-18), la liaison P-(OCH₃) est créée en même temps que la liaison O-H est détruite. On a alors un état de transition à quatre centres où la liaison P=O est quasiment parallèle à la liaison O-H de l'alcool (Figure II-18).

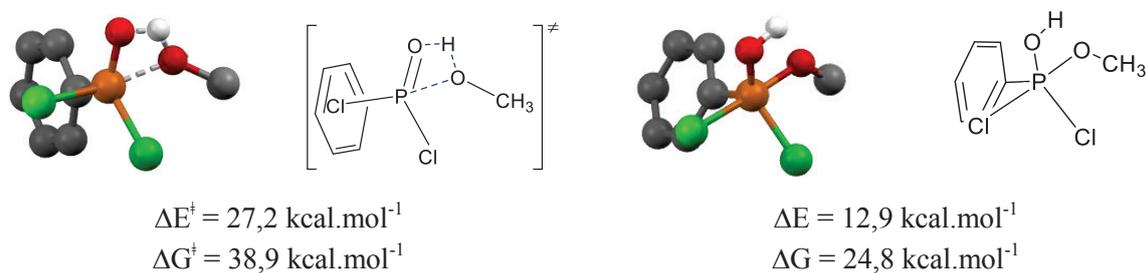


Figure II-18 : Etat de transition et produit associés à l'addition du méthanol sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le vide.

Dans le vide, celui-ci est également haut en énergie : 38,9 kcal.mol⁻¹ au-dessus des réactifs et on peut se demander si l'énergie associée à cette structure est correctement évaluée. Pour cela, la structure est réoptimisée en changeant divers paramètres : la présence de solvant ou non, la fonctionnelle, la base atomique utilisée pour les calculs et le critère de convergence.

Entrée	Fonctionnelle	Base	Solvant	ΔG^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)
1	B3LYP	6-31+G**	/	38,9
2	B3PW91	6-31+G**	/	37,0
3	B3LYP	6-311+G**	/	40,0
4	B3LYP	6-31+G(2d)	/	41,0
5	B3LYP	6-31+G**	/	38,9
6	B3LYP	6-31+G**	DCM	41,5

Tableau II-13 : Etudes de la fonctionnelle, de la base atomique, du choix du solvant, du critère de convergence sur la valeur de l'énergie d'activation.

Le changement de fonctionnelle influe peu l'énergie trouvée et une différence de 1,9 kcal.mol⁻¹ seulement est observée (Tableau II-13, entrées 1 et 2). De même, l'utilisation de bases atomiques de calculs plus étendues change peu les valeurs d'énergies obtenues (Tableau II-13, entrées 1, 3 et 4). De plus, l'ajout de solvant défavorise ce processus de 2,6 kcal.mol⁻¹ (Tableau II-13, entrées 7). Finalement, l'utilisation de critères de convergence plus restrictifs n'affecte pas le résultat du calcul. Les énergies associées à ces structures sont donc correctement calculées avec une erreur que nous pouvons chiffrer à environ 1 kcal.mol⁻¹ selon les conditions utilisées. Ainsi même si les valeurs d'enthalpies d'activation calculées sont plus faibles que celles obtenues pour la réaction entre le *N*-méthylimidazole et l'oxyde de dichlorophénylphosphine, l'addition de l'alcool sur la chlorophosphine ne passe probablement pas par une addition-élimination et la formation d'un intermédiaire pentavalent. La rupture de

la double liaison phosphore-oxygène est fortement défavorisée et se traduit donc par une énergie d'activation relativement élevée.

Attaque de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine – S_N2

L'état de transition correspondant à une S_N2 est alors recherché. Pour ce faire, on fixe la molécule de méthanol à une faible distance de la phosphine et on éloigne progressivement l'atome de chlore en position *trans*. Cette méthode est répétée pour différentes distances entre la phosphine et l'alcool jusqu'à finalement obtenir une structure appropriée pour la l'optimisation vers l'état de transition correspondant à la réaction de type S_N2 . Dans le vide, celui-ci se situe autour de 60 kcal.mol⁻¹. En revanche, l'ajout de solvant dans le modèle contribue fortement à diminuer cette valeur (Figure II-19). Ainsi, dans le dichlorométhane, l'état de transition correspondant à la réaction de type S_N2 se situe à 46,3 kcal.mol⁻¹ au-dessus des réactifs.

Les optimisations s'effectuent donc en rajoutant le solvant et il a été trouvé que l'ajout d'une molécule de méthanol venant complexer l'oxygène de l'oxyde de phosphine et capable de capter l'acide libéré lors de la réaction diminue encore cette valeur à 34 kcal.mol⁻¹ au-dessus des réactifs (Figure II-19). Ce processus devient alors plus favorable que l'addition-élimination précédente. De même, l'ajout d'un ion chlorure ou de base, venant capturer le proton libéré dans la réaction, permet de gagner encore 7 kcal.mol⁻¹.

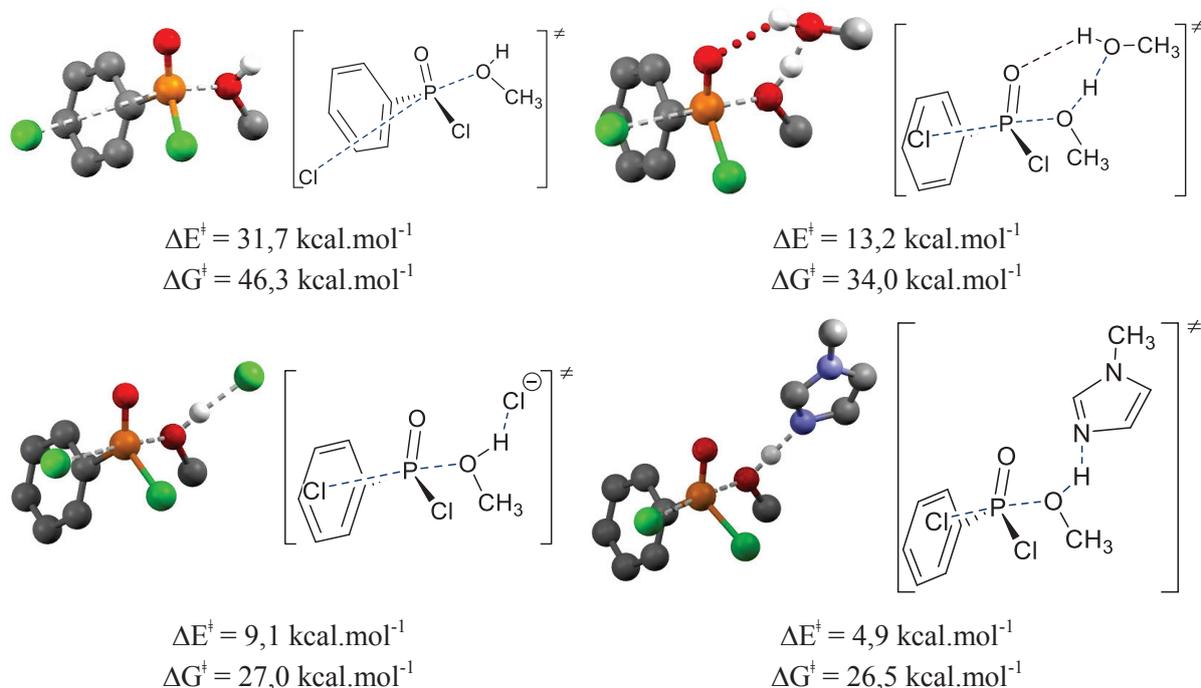


Figure II-19 : États de transition associés à la réaction de type S_N2 entre le méthanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le dichlorométhane.

Sur ce dernier état de transition, plusieurs conformères ont été optimisés selon l'orientation de la base et selon que la liaison O-H de l'alcool est en position parallèle ou anti-parallèle de la liaison P=O. Globalement, l'énergie obtenue varie d'environ 1 kcal.mol⁻¹ et le conformère le plus stable, évalué à 26,5 kcal.mol⁻¹ au-dessus des réactifs, est celui pour lequel la liaison O-H est parallèle à la double liaison oxygène phosphine (Figure II-19). De manière intéressante, la valeur obtenue pour l'énergie interne est beaucoup plus faible que celle évaluée pour l'enthalpie libre (4,9 contre 26,5 kcal.mol⁻¹ pour l'énergie interne et l'enthalpie libre respectivement). En effet, aligner trois molécules dans un état de transition requiert a un coût entropique et contribue ainsi à augmenter l'enthalpie libre. Concernant l'attaque de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine, ce dernier modèle d'une substitution nucléophile assistée par une base est gardé comme la meilleure hypothèse.

• **Attaque de la *N*-méthyltosylamine sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine**

La seconde étape concerne la réaction entre la *N*-méthyltosylamine et l'oxyde de chlorométhoxyphosphine. Avec les mêmes hypothèses, quatre états de transition correspondant à une réaction de type S_N2 ont été trouvés. Ces structures correspondent successivement à la substitution du chlorure par la tosylamine déprotonée ou non et à la substitution assistée par un chlorure ou le *N*-méthylimidazole (Figure II-20). Les valeurs d'énergies trouvées sont respectivement : 24,6 kcal.mol⁻¹, 43,6 kcal.mol⁻¹, 43,6 kcal.mol⁻¹ et 48 kcal.mol⁻¹. Dans ce cas, l'ajout de base dans la réaction n'abaisse pas le niveau de l'état de transition.

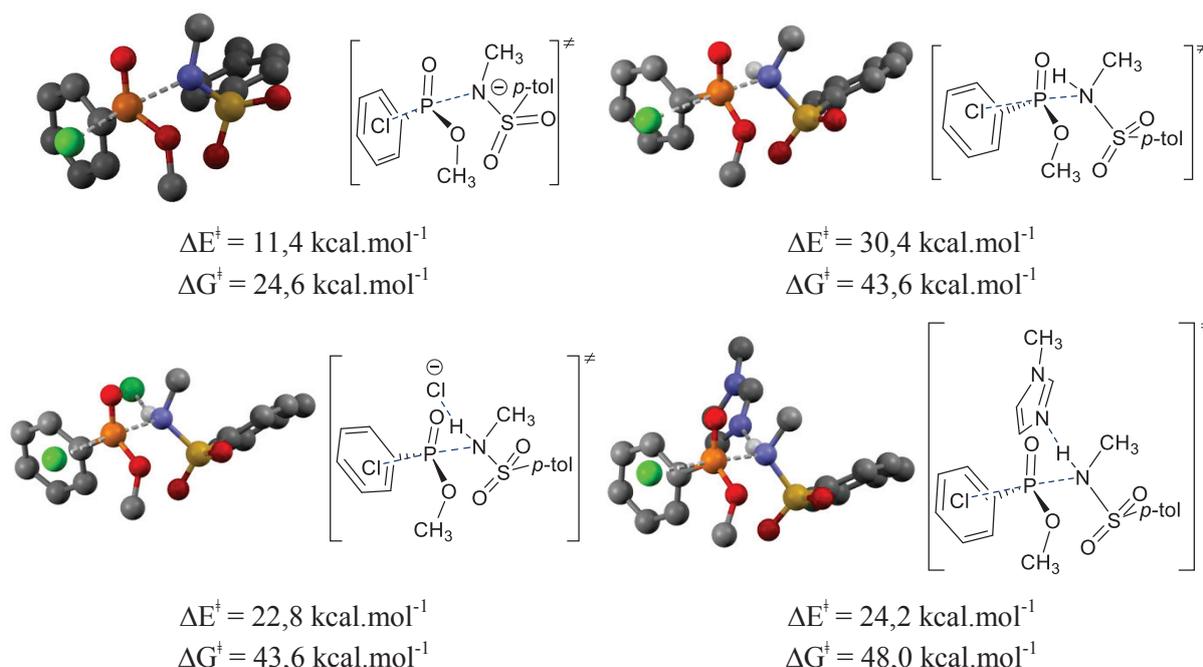


Figure II-20 : Etats de transition associés à la réaction de type S_N2 entre la *N*-méthyltosylamine et l'oxyde de chlorométhoxyphénylphosphine dans le dichlorométhane.

• **Attaque d'un chlorure sur l'oxyde de chlorométhoxyphénylphosphine – Epimérisation des chlorophosphines**

Finalement, lors de l'étude de cette réaction, il a été trouvé que les oxydes de chlorophosphines sont capables de facilement racémiser en présence d'ions chlorures. Il est déjà connu que l'addition d'un alcool chiral sur un oxyde de dichlorophosphine est contrôlée par dédoublement cinétique dynamique.^{232,234} Le mécanisme d'épimérisation est souvent attribué à la formation d'intermédiaires pentavalents capables d'effectuer une pseudo-rotation et donc de racémiser.²³⁴

Dans notre cas, nous avons trouvé qu'une substitution nucléophile entre l'oxyde de chlorométhoxyphénylphosphine et un chlorure s'effectuait avec une très faible énergie d'activation. Le profil d'énergie est en fait le suivant :

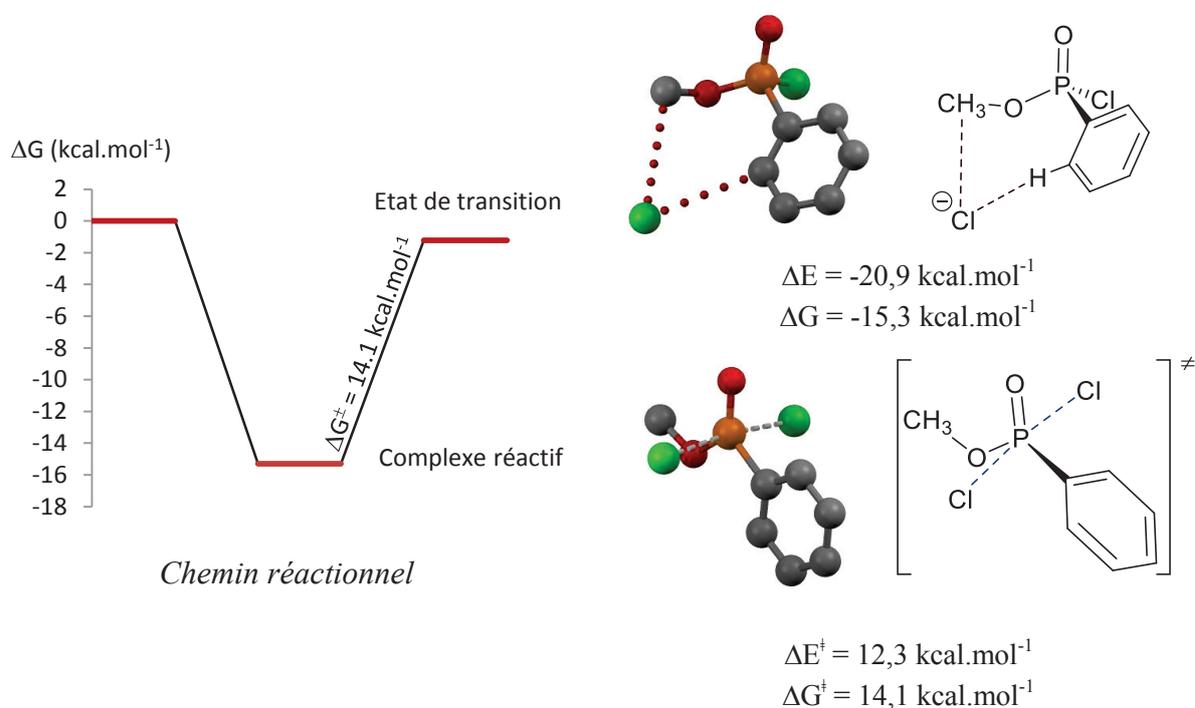


Figure II-21 : Complexe réactif et état de transition associé à l'épimérisation de l'oxyde de chlorométhoxyphénylphosphine en présence de chlorure.

Le chlorure vient former un complexe réactif plus bas en énergie que les deux réactifs pris séparément. A partir de ce point, l'énergie d'activation peut être calculée et on trouve alors la valeur de $14,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Ce processus est donc très rapide en comparaison avec les deux réactions précédentes.

II. 3. 2. Modélisation utilisant la copule chirale 2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine

Après ces optimisations préliminaires, nous avons maintenant accès aux géométries des différents états de transition qui nous intéressent. Les mêmes états de transition sont donc optimisés avec la copule chirale, la (1*S*,2*S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol.

Chaque étape du mécanisme sera ensuite examinée. La cyclisation commence par l'attaque de l'alcool sur la dichlorophénylphosphine assistée par le *N*-méthylimidazole. Pour chaque attaque possible sur chacune des deux faces de la phosphine, plusieurs conformères ont été trouvés, selon que la liaison O-H de l'alcool et P=O de l'oxyde de phosphine sont en position parallèle ou anti-parallèle et selon l'orientation du *N*-méthylimidazole. Les valeurs d'énergies d'activation varient de l'ordre de 0,2 kcal.mol⁻¹ entre ces conformères et sont de 34,6 et de 33,2 kcal.mol⁻¹ pour l'attaque sur la face Ré et Si, respectivement (Figure II-22).

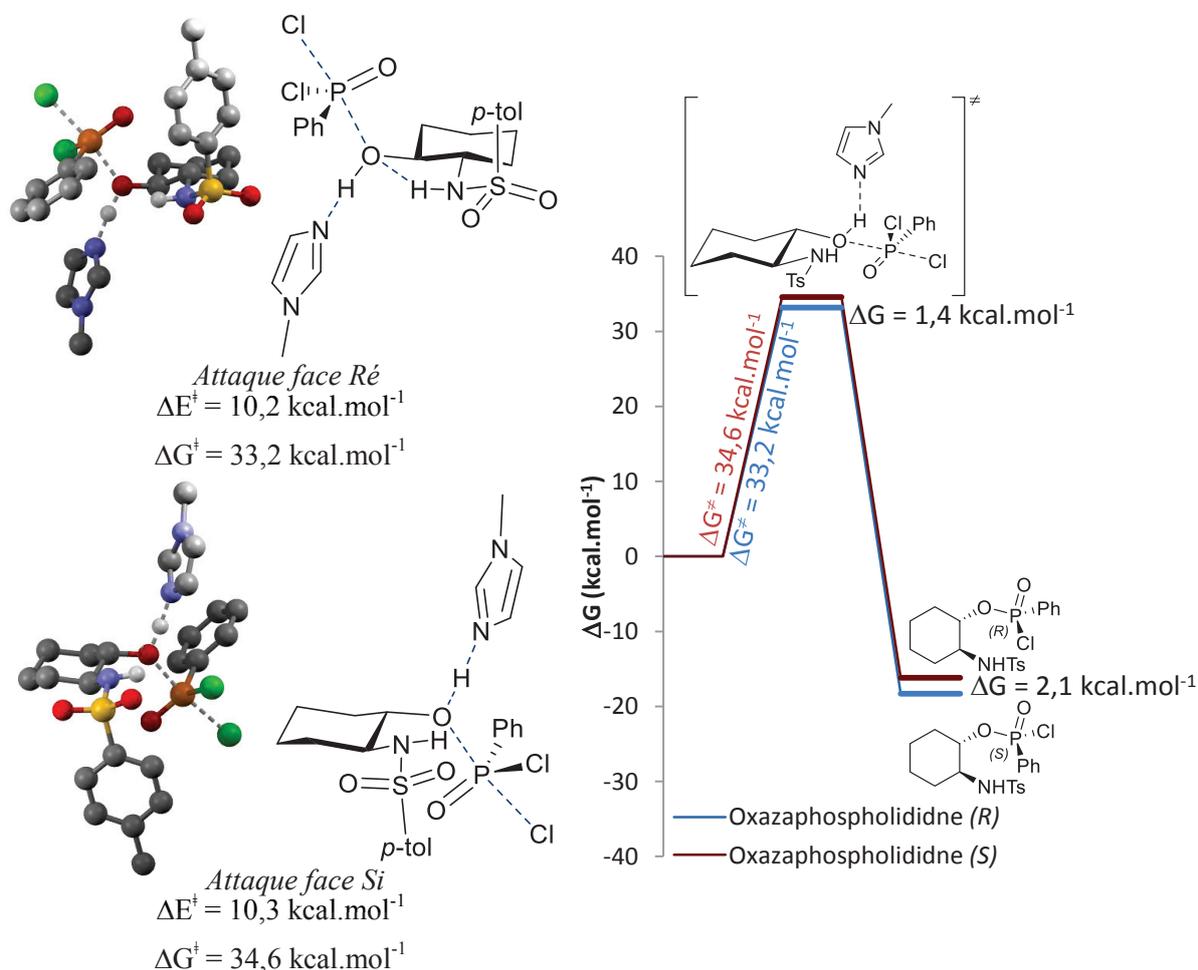
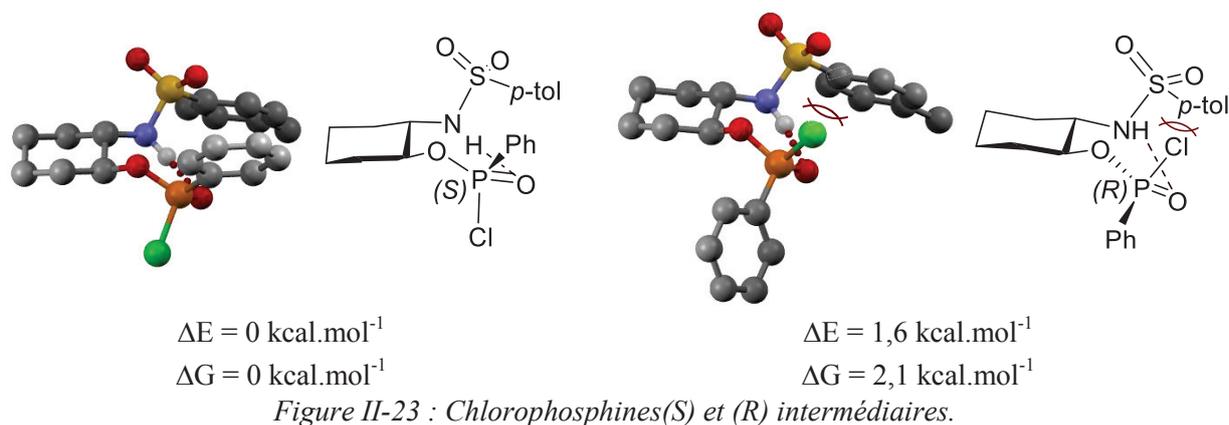


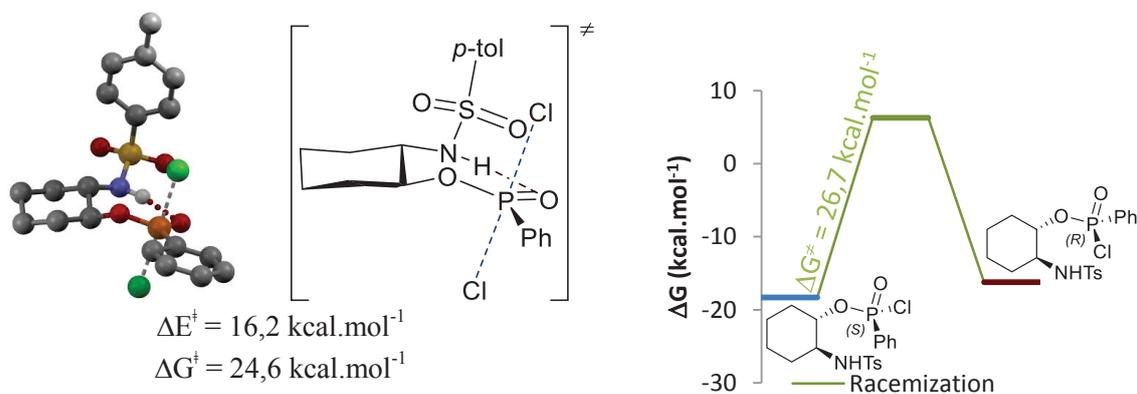
Figure II-22 : Etat de transition associé à la réaction de type S_N2 entre le composé 2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le dichlorométhane.

Le passage à un alcool secondaire plus encombré contribue alors à augmenter les valeurs d'enthalpie libres obtenues dans ces états de transition de 7 kcal.mol^{-1} comparées au cas du méthanol.

Les deux chlorophosphines intermédiaires sont maintenant facilement identifiées. Comme ce qui a pu être observé dans les différentes structures aux rayons X (Figure II-9, p. 141), la double liaison phosphore-oxygène s'oriente alors de manière à former une liaison hydrogène avec le proton labile de la tosylamine. Dans les deux cas, le groupement tosylamine s'oriente de manière à diminuer le moment dipolaire de la molécule. Ainsi, les dipôles créés par le groupement sulfonyle et l'oxyde de phosphine se place en position anti-parallèle. Cependant, le diastéréoisomère (*R*) est légèrement plus encombré du fait de la proximité du chlore restant sur la phosphine et du groupement tosylamine. Le calcul montre en effet que le diastéréoisomère (*S*) au niveau du phosphore est plus stable que l'homologue (*R*) de $2,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Figure II-23).



L'état de transition correspondant à l'épimérisation de la chlorophosphine (*S*) en présence de chlorure a également été trouvé égal à $24,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Sur ce composé plus encombré, celui-ci est trouvé beaucoup plus haut en énergie que l'équivalent obtenu avec le méthanol ($14,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Figure II-19, p. 175).



Dans ce cas de figure, la racémisation des chlorophosphines intermédiaires reste beaucoup plus rapide que leurs formations par l'attaque de l'alcool. Ainsi, bien que le centre stéréogène soit créé lors de cette première étape, celui-ci est immédiatement détruit pour donner un mélange qui s'isomériser en faveur du produit intermédiaire (*S*). Ce même produit forme, après cyclisation, le produit obtenu expérimentalement. L'étape responsable de la stéréosélectivité correspond donc à la fermeture de l'oxazaphospholidine avec l'attaque de la tosylamine sur la chlorophosphine. L'oxazaphospholidine finale étant plus stable que les chlorophosphines intermédiaires, les deux états de transition suivant seront relativement proches de la structure des chlorophosphines respectives. Avec le postulat de Hammond, on peut alors s'attendre à observer un état de transition partant de la chlorophosphine (*S*) plus bas en énergie que celui partant de la chlorophosphine (*R*).

Lorsque l'on rapproche progressivement l'azote de la tosylamine vers la phosphine, il est possible de trouver plusieurs structures correspondant à la substitution nucléophile du dernier chlorure par la tosylamine. Encore une fois, plusieurs conformères peuvent être trouvés selon que la liaison N-H de la tosylamine est en position parallèle ou non avec la liaison P=O de l'oxyde de phosphine. L'effet de celle-ci sur l'énergie trouvée est difficilement rationalisable puisque l'orientation de la liaison N-H par rapport à la liaison P=O est différente dans les deux états de transition de plus basses énergies, 31,1 kcal.mol⁻¹ et 30,0 kcal.mol⁻¹ pour les oxazaphospholidines (*R*) et (*S*) respectivement. Cependant, de manière absolue, le produit (*R*), obtenu expérimentalement, est favorisé par 1 kcal.mol⁻¹. Cette différence est en bon accord avec les résultats expérimentaux, à savoir, à température ambiante, les deux diastéréoisomères sont obtenus dans un rapport 10/1 en faveur de l'oxazaphospholidine (*R*). Du point de vue énergétique, cela correspond à une différence d'environ 1,5 kcal.mol⁻¹ entre les deux états de transition.

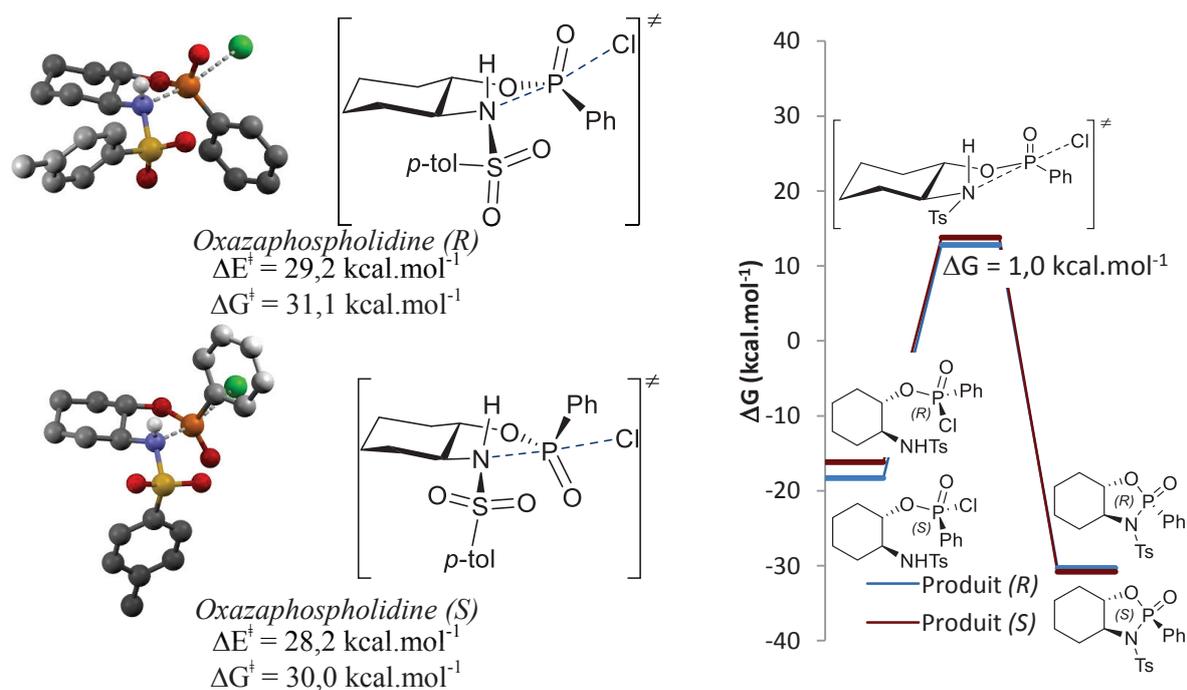


Figure II-25 : Etats de transition associés à la réaction de cyclisation dans le dichlorométhane.

Dans les deux cas, le groupement tosylé s'oriente de manière à minimiser les interactions stériques avec le groupement phényle et de manière à placer son moment dipolaire dans la direction opposée à celui créé par l'oxyde de phosphine (Figure II-25). De plus, dans le cas du produit (R), les deux états de transition trouvés privilégient une conformation de type enveloppe. En revanche, les deux analogues conduisant au produit (S) s'arrangent dans une conformation plutôt semblable à une demi-chaîse, donc légèrement moins stable. Finalement, lorsque la tosylamine est déprotonée, deux états de transition peuvent également être trouvés. Cette fois-ci, la sélectivité est inversée et le produit (S) est faiblement favorisé de $0,48 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Figure II-26). Ainsi, il est possible d'imaginer deux modèles de cyclisation possibles. Le premier passant par la tosylamine non-déprotonée et menant à la formation de l'oxazaphospholidine (R). Lorsqu'une base plus forte que le *N*-méthylimidazole est utilisée, la tosylamine tendra à être déprotonée, favorisant ainsi la formation de l'oxazaphospholidine de stéréochimie opposée.

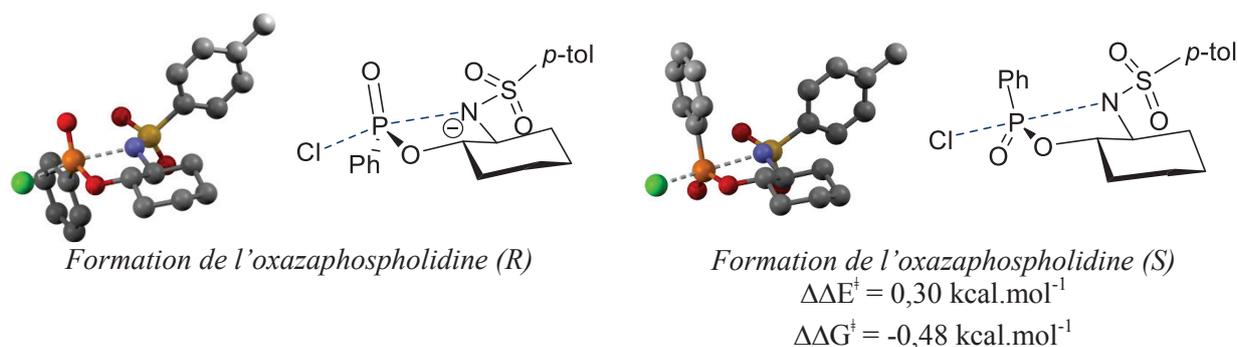


Figure II-26 : Etats de transition associés à la réaction de cyclisation par le *p*-tolylsulfonamide dans le dichlorométhane.

Bien que les valeurs obtenues pour les enthalpies d'activation soient importantes, les différences d'énergies trouvées dans les états de transition sont cohérentes avec la formation de l'oxazaphospholidine (*R*). Celle-ci procède donc par un dédoublement cinétique dynamique.

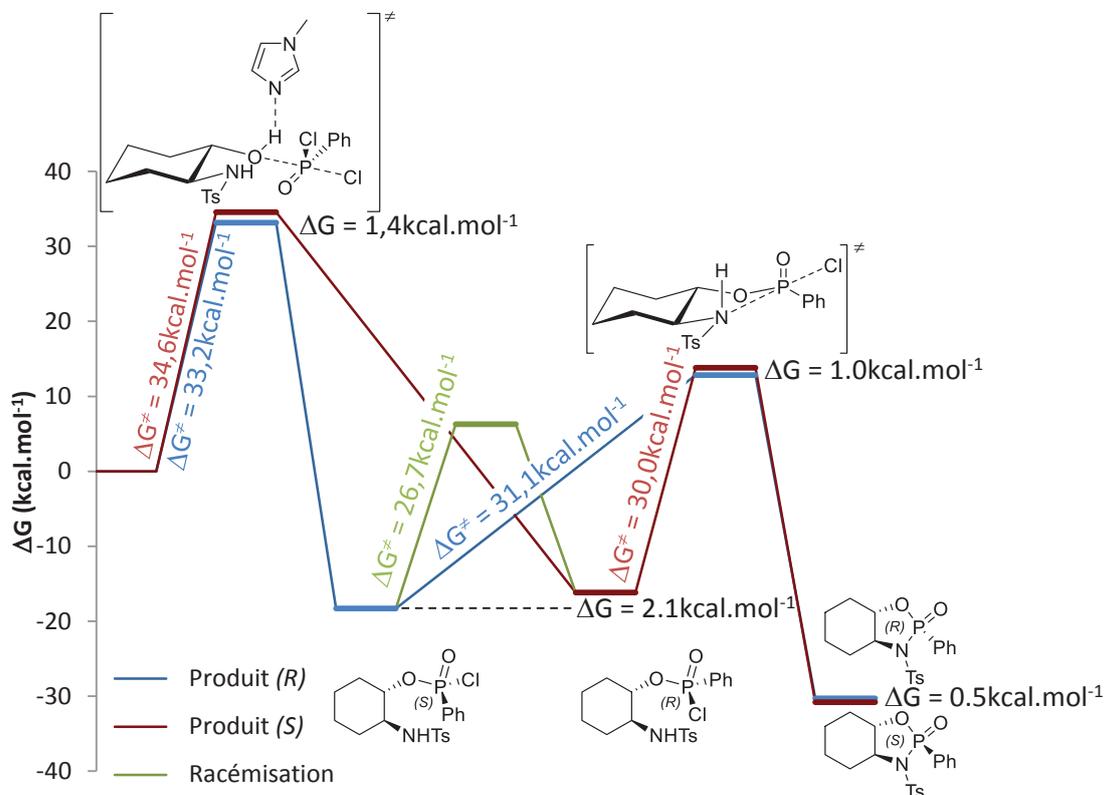


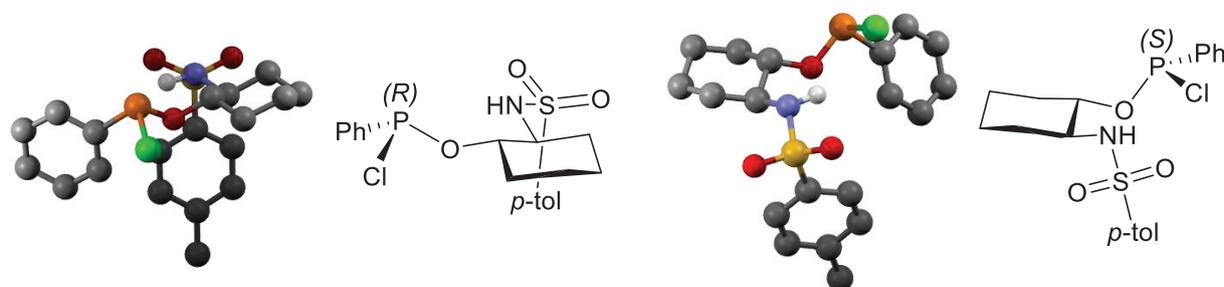
Figure II-27 : Chemin réactionnel associé à la formation de l'oxyde d'oxazaphospholidine.

Les hautes valeurs d'activation peuvent s'expliquer de deux manières différentes. Nous avons vu que le solvant introduit dans la modélisation permettait de diminuer de 14 kcal.mol^{-1} l'état de transition obtenu pour les réactions de type S_N2 entre le méthanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine (Figure II-19, p. 175). Ainsi, un meilleur modèle de solvant contribuerait certainement à encore diminuer les barrières d'activation obtenues.

De plus, l'état de transition concernant l'activation de l'oxyde de dichlorophénylphosphine avec le *N*-méthylimidazole n'a pu être trouvé. Dans le cas où l'activation a effectivement lieu, le remplacement du chlorure partant par un groupement imidazolium permettrait de réduire ces barrières d'activation. Cependant, les différences observées entre les états de transition présentés précédemment seraient directement transposées à ces nouveaux états de transition. Le raisonnement théorique obtenu est alors le même dans les deux cas.

II. 3. 3. Modélisation utilisant la copule chirale 2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol et la dichlorophénylphosphine

Comme dans le cas de l'oxyde de phosphine, les différents états de transition responsables de la sélectivité sont maintenant recherchés. De la même manière, on supposera que les réactions s'effectuent *via* une substitution nucléophile de type S_N2 des chlorures présents sur la phosphine. Il est déjà bien connu que les phosphines P(III) racémisent facilement en présence de chlorures dans le milieu.¹⁸¹ Comme dans le cas précédent, la formation de l'oxazaphospholidine avec la dichlorophénylphosphine est donc contrôlée par un dédoublement cinétique dynamique. L'étape de fermeture de cycle est alors encore une fois l'étape cruciale pour la sélectivité et on s'intéressera principalement à celle-ci. Pour cela, les structures des deux chlorophosphines intermédiaires ont été optimisées et contrairement au cas des deux oxydes de chlorophosphine intermédiaires précédentes, celles-ci sont quasi-isoénergétiques.



$$\Delta E = 0 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

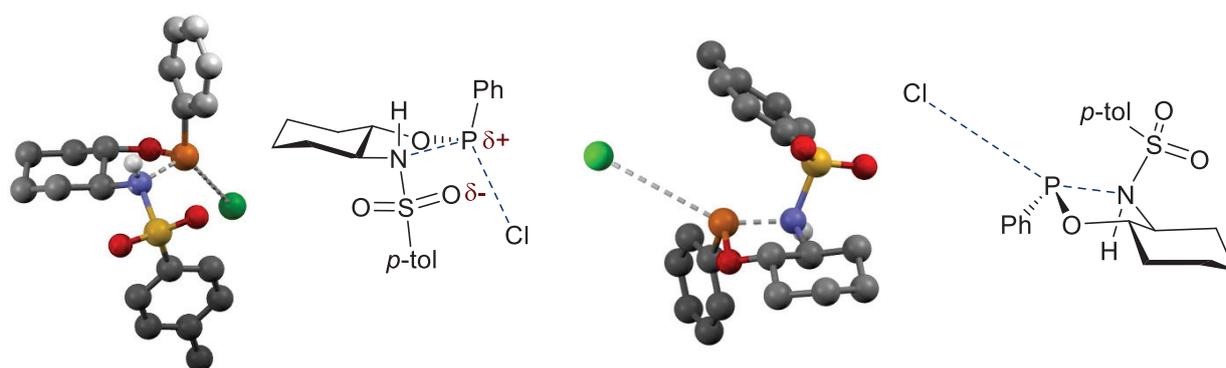
$$\Delta G = 0 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Figure II-28 : Géométries des chlorophosphines P(III) intermédiaires.

$$\Delta E = -0,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

$$\Delta G = -0,25 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Les états de transition conduisant aux oxazaphospholidines correspondantes ont été trouvés en rapprochant progressivement la tosylamine de l'atome de phosphore (Figure II-29). Contrairement aux oxydes de phosphines précédentes, la liaison N-H de la tosylamine se place toujours en position anti-parallèle par rapport au doublet du phosphore. Deux jeux d'états de transition sont alors identifiés. Les plus bas en énergie favorisent la formation du produit (*S*) d'environ 1,0 kcal.mol⁻¹. L'oxazaphospholidine adopte une conformation enveloppe dans les deux états de transition. En revanche, l'oxazaphospholidine (*S*) permet de placer les atomes d'oxygène du groupement sulfonamide à proximité de l'atome de phosphore. Il existe alors certainement une interaction stabilisante entre les doublets non-liants du sulfonamide et le phosphore chargé positivement (Figure II-29).



Formation de l'oxazaphospholidine (S)

$$\Delta E^\ddagger = 24,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 26,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Formation de l'oxazaphospholidine (R)

$$\Delta E^\ddagger = 25,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 27,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Figure II-29 : Etats de transition associés à la formation de l'oxazaphospholidine.

Cette différence d'énergie est relativement faible compte tenu de la sélectivité obtenue expérimentalement. En effet, l'oxazaphospholidine (S) est obtenue en une demi-heure à température ambiante sous la forme d'un seul diastéréoisomère, indiquant alors une différence d'énergie d'environ 3-4 kcal.mol⁻¹. Finalement, l'optimisation de géométrie des deux oxazaphospholidines finales a permis d'évaluer l'énergie du produit (S) 3,7 kcal.mol⁻¹ plus bas en énergie que son diastéréoisomère correspondant (Figure II-30). Le produit cinétique est alors le même que le produit thermodynamique.

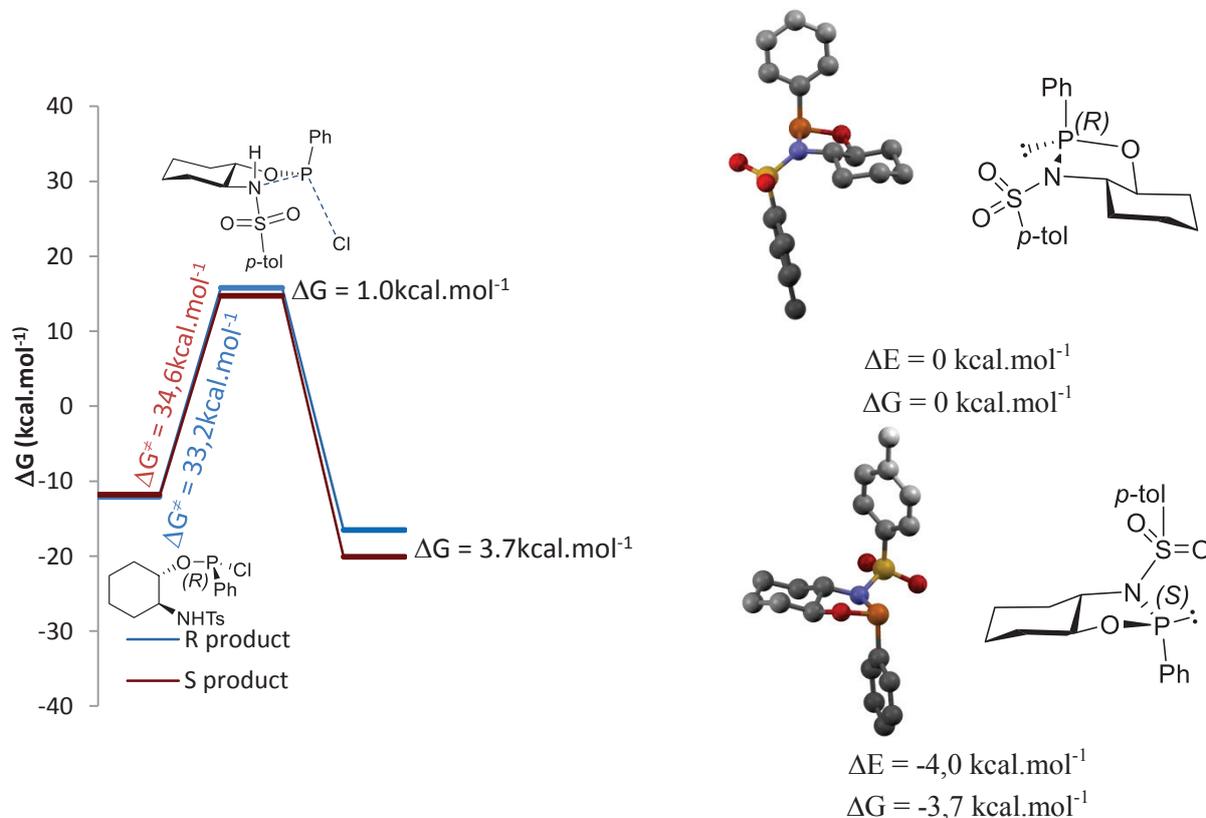


Figure II-30 : Chemin réactionnel associé à la formation des oxazaphospholidines (R) et (S) dans le dichlorométhane.

II. 4. Conclusion

Pour conclure, les différents aminoalcools de stéréochimie *trans*, dérivés du 2-aminocyclohexanol ou de la D-glucosamine, portant divers groupements amine, méthylamine ou acétamide n'ont généralement pas permis de synthétiser l'oxazaphospholidine désirée. Ce problème a été résolu par l'utilisation de sulfonamide qui permet ainsi une synthèse facile de l'hétérocycle voulu. En conséquence, la réaction du *trans*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (+)-**II-7** et de la *N*-tosyl-D-glucosamine (+)-**II-40-a** a permis la synthèse d'oxazaphospholidine à partir de l'oxyde ou non de la dichlorophénylphosphine en présence de *N*-méthylimidazole avec d'excellentes diastéréosélectivités. De plus, la stéréochimie de l'oxazaphospholidine dépend directement du degré d'oxydation du précurseur phosphoré utilisé. Ainsi, partant de la même copule chirale, l'une ou l'autre configuration peut être obtenue au niveau du phosphore.

Ces oxazaphospholidines ont ensuite pu être ouvertes diastéréosélectivement par une variété de réactifs organomagnésiens conduisant ainsi à la formation de phosphinates, y compris encombrés, avec de bons rendements. Finalement la copule chirale a pu être déplacée par un excès d'organomagnésien pour donner l'oxyde de phosphine tertiaire P-chirogénique avec de bonnes voire excellentes énantiosélectivités (90/10 à 99/1). Malheureusement, cette dernière réaction est très dépendante de l'encombrement des deux partenaires de réactions et les phosphines contraintes ne réagissent pas. L'utilisation d'organolithiens, plus réactifs que les Grignards correspondants a conduit à la dégradation des composés phosphorés.

Pour contourner ces problèmes, nous nous sommes alors intéressés à synthétiser des oxydes de phosphines secondaires plus réactifs vis-à-vis des réactifs organométalliques. Pour cela, les oxazaphospholidines P(III) ont été hydrolysées en milieu basique pour former les acides phosphineux puis les phosphinates secondaires (\pm)-**II-45** et (-)-**II-46-a** correspondants. Ceux-ci sont sensibles aux conditions fortement basiques et racémisent facilement en présence de bases très fortes. La réaction d'alkyllithiens sur ces phosphines a finalement permis l'obtention d'oxydes de phosphine secondaire avec de bons rendements mais des faibles énantiosélectivités. En revanche, les aryllithiums, moins basiques, ont permis la synthèse d'oxydes d'arylphénylphosphine secondaire avec de meilleurs excès.

Finalement, la modélisation a permis d'identifier les chemins réactionnels menant à la formation des oxazaphospholidines oxydées ou non. Dans les deux cas, les chlorophosphines

intermédiaires racémisent en présence de chlorure et la réaction est contrôlée par dédoublement cinétique dynamique. L'étape de cyclisation avec l'attaque de la tosylamine sur l'atome de phosphore est donc l'étape déterminante de la sélectivité. Ainsi, les états de transition menant à l'oxazaphospholidine oxydée (*R*) et son analogue (*S*) P(III) ont été trouvés et sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

II. 5. Partie expérimentale

All reactions were performed under an argon atmosphere using Schlenk techniques. THF was freshly distilled over sodium/benzophenone. Dry dichloromethane stabilized on amylene was purchased from Aldrich and used as received. Phenylphosphonic dichloride and *N*-methylimidazole were freshly distilled under reduced pressure before use. Organometallics reagents were ordered from Aldrich or Acros[®] as solutions in THF unless otherwise specified and used as received.

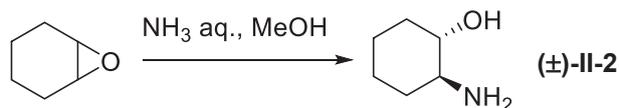
Analytical TLC was performed on ready-made plates coated with silica gel on aluminium (Merck 60 F₂₅₄). Products were visualized by ultraviolet light and treatment with permanganate stain followed by gentle heating. Flash chromatography was performed using silica gel (60 Å, particle size 40-63µm).

NMR spectra were recorded on a Bruker ALS-300 MHz spectrometer with a QNP probe in CDCl₃. ¹H and ¹³C chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield to tetramethylsilane using the residual solvent signal as internal standard. ³¹P spectra are decoupled ¹H and referenced to H₃PO₄. ¹¹B are decoupled ¹H and referenced to BF₃.Et₂O. Proton (¹H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad signal), coupling constant(*S*) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. UV spectra were recorded on a Shimadzu UVmini-1240. High resolution mass spectrometry spectra are recorded on BrukerMicroQTOF-Q II XL.

The enantiomeric excess was determined by chiral HPLC using either a Chiralpack AD column (4.6mm x 25cm) or Cellulose 3 column (4.6mm x 25 cm).

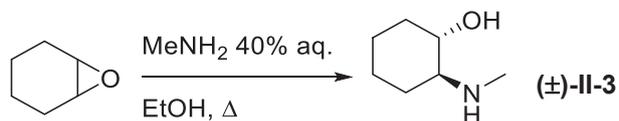
- Ring opening of cyclohexene oxide

Preparation of racemic *trans*-2-aminocyclohexanol (\pm)-II-2



Racemic *trans*-2-aminocyclohexanol was synthesized by ring opening of cyclohexene oxide.²⁶⁶ In a 250 mL round bottom flask were placed cyclohexene oxide ($M = 98.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 9.8 \text{ g}$, $n = 0.10 \text{ mol}$, 1.0 eq) and aqueous ammoniac (25% aqueous solution, $V = 75 \text{ mL}$, $n = 0.10 \text{ mol}$, 1.0 eq). Methanol ($V = 60 \text{ mL}$) was added until the solution remained clear. The mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. The solvents were removed under reduced pressure and the resulting product was purified by sublimation ($P = 3 \text{ mbar}$, $T = 55^\circ\text{C}$). The desired product was obtained as a very fine white powder. ($M = 115.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 8.75 \text{ g}$, $n = 0.076 \text{ mol}$, 77% yield). m.p. = $64\text{-}65^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.20 - 3.07$ (m, 1H), $2.47 - 2.36$ (m, 1H), 2.12 (br s, 3H), $2.05 - 1.95$ (m, 1H), $1.92 - 1.80$ (m, 1H), $1.78 - 1.61$ (m, 2H), $1.37 - 0.99$ (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 75.9$ (CH), 57.1 (CH), 34.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.8 (CH_2). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁸⁶

Preparation of racemic *trans*-2-methylaminocyclohexanol (\pm)-II-3



Racemic 2-methylaminocyclohexanol was synthesized using the following procedure:²⁸⁷ a mixture of cyclohexene oxide ($M = 98.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 1.0 \text{ g}$, $n = 0,01 \text{ mol}$, 1.0 eq), ethanol (5 mL) and MeNH_2 aq. (40%, $d = 0.897$, $V = 2 \text{ mL}$, $M = 31.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $n = 0,023 \text{ mol}$, 2.3 eq) was heated to reflux for approximately 4 hours. The reaction was monitored by GC-MS. The solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was then redissolved in ethanol and evaporated under reduced pressure to obtain *trans*-2-(methylamino)cyclohexanol as a light yellow oil ($M = 129.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 1.2 \text{ g}$, $n = 0.0093 \text{ mol}$, 93% yield). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.23 - 3.12$ (m, 1H), 2.64 (br s, 2H), 2.41 (s, 3H), $2.23 - 1.92$ (m, 3H), $1.75 - 1.62$ (m, 2H), $1.35 - 1.10$ (m, 3H), $1.02 - 0.82$

²⁸⁶ Xue, F.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8467–8487.

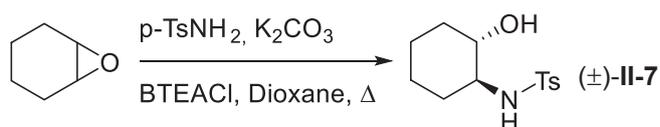
²⁸⁷ Mentzel, M.; Reiche, D.; Bruckner, R.; David, S.; Van Steen, B.; Schon, U.; Jasserand, D.; Preuschoff, U. Hydronopol derivatives as agonists on human orl1 receptors. U.S. Patent 0,131,004 A1, 2005.

(m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 73.6$ (CH), 65.2 (CH), 33.8 (CH_2), 33.3 (CH_3), 29.7 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.6 (CH_2). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁸⁸



Racemic 2-aminocyclohexanol ($M = 115.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 200 \text{ mg}$, $n = 1.73 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was placed in a dried and inert schlenk. Dichloromethane ($V = 2 \text{ mL}$), triethylamine ($M = 101.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 0.750$, $m = 194 \text{ mg}$, $V = 258 \mu\text{L}$, $n = 1.91 \text{ mmol}$, 1.1 eq) and acetyl chloride ($M = 78.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 1.11$, $m = 150 \text{ mg}$, $V = 135 \mu\text{L}$, $n = 1.91 \text{ mmol}$, 1.1 eq) were then added in this order. The reaction was carried out for 4 hours at room temperature. The mixture was then washed with saturated sodium carbonate solution and brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate, evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography. ($M = 157.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 201 \text{ mg}$, $n = 1.28 \text{ mmol}$, 74% yield, $R_f = 0.42$ DCM/MeOH 90/10). m.p. = 120-122°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 6.49$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.66 – 3.36 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.10 – 1.73 (m, 5H), 1.66 (dd, $J = 13.5, 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.41 – 1.02 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 172.2$ (C), 75.1 (CH), 55.8 (CH), 34.4 (CH_2), 31.4 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.0 (CH_2), 23.2 (CH_3). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁸⁹

Preparation of racemic *trans*-2-tolylsulfonamidocyclohexanol (±)-II-7



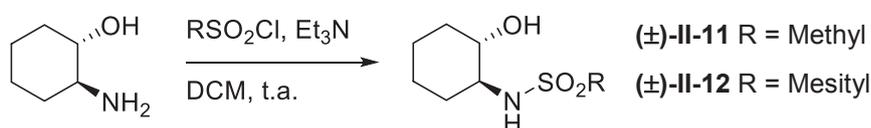
Racemic *trans*-2-tolylsulfonamidocyclohexanol was synthesized following the procedure described by J. Huang and P. O'Brien.²⁶⁹ To a stirred solution of cyclohexene oxide ($M = 98.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 981.4 \text{ mg}$, $n = 10 \text{ mmol}$, 1.0 eq) in dioxane ($V = 5 \text{ mL}$) were added anhydrous potassium carbonate ($M = 138.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 138.2 \text{ mg}$, $n = 1 \text{ mmol}$, 0.1 eq), benzyltriethylammonium chloride ($M = 227.78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 227.8 \text{ mg}$, $n = 1 \text{ mmol}$, 0.1 eq) and *p*-toluenesulfonamide ($M = 171.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 2.054 \text{ g}$, $n = 12 \text{ mmol}$, 1.2 eq). The mixture was allowed to stir for 60 hours at 90°C under argon atmosphere. After completion of

²⁸⁸ Lu, X.; Xu, Z.; Tang, G. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5, 184–185.

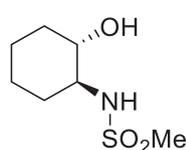
²⁸⁹ Yamaguchi, T.; Heseck, D.; Lee, M.; Oliver, A. G.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3515–3517.

the reaction, dichloromethane ($V = 25$ mL) was added and the solids were removed by filtration through Celite[®]. The filtrate was dried and evaporated under reduced pressure to give the crude product. The product was purified by column chromatography on silica gel ($M = 269.36$ g.mol⁻¹, $m = 2.42$ g, $n = 9.0$ mmol, 90% yield, Cyclohexane/Et₂O 3/7, $R_f = 0.22$). m.p. = 127-128°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.72 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.49 (m, 3H), 1.30 – 1.05 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 143.7$ (C), 137.6 (C), 129.9 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 73.4 (CH), 59.8 (CH), 33.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 24.8 (CH₂), 23.9 (CH₂), 21.7 (CH₃). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁶⁹

• **General procedure for the sulfonylation of racemic *trans*-2-aminocyclohexanol**

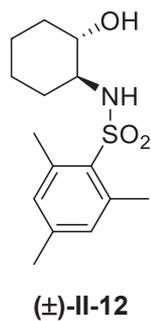


To a stirred suspension of *trans*-2-aminocyclohexanol ($M = 115.18$ g.mol⁻¹, $m = 50.0$ mg, $n = 0.43$ mmol, 1.0 eq) in dry DCM was added anhydrous triethylamine ($M = 101.19$ g.mol⁻¹, $d = 0.750$, $m = 52.5$ mg, $V = 70$ μ L, $n = 0.52$ mmol, 1.2 eq) and sulfonyl chloride derivative ($n = 0.52$ mmol, 1.2 eq). The mixture was allowed to stir for 2 hours at room temperature under argon atmosphere. After completion of the reaction, the mixture was extracted with water, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane and ethyl acetate mixture as eluting solvent.



Reaction performed with methylsulfonyl chloride ($M = 114.54$ g.mol⁻¹, $d = 1.48$, $m = 59.2$ mg, $V = 40$ μ L, $n = 0.52$ mmol, 1.2 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 193.26$ g.mol⁻¹, $m = 74.8$ mg, $n = 0.39$ mmol, 90% yield, DCM/AcOEt 10/3, $R_f = 0.28$). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.59$ (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.32 (ddd, $J = 9.7, 9.7, 4.4$ Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.24 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 73.6$ (CH), 60.1 (CH), 41.6 (CH₃), 34.2 (CH₂), 33.1 (CH₂), 24.9 (CH₂), 24.2 (CH₂). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁹⁰

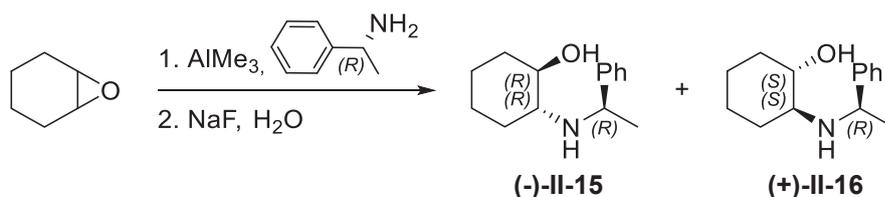
²⁹⁰ Watanabe, T.; Kinsho, T. Polymerizable ester having sulfonamide structure and patterning process. U.S. Patent 0,003,303/A1, January 6, 2005.



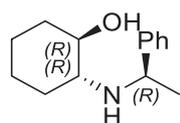
Reaction performed with mesitylsulfonyl chloride ($M = 218.69 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 113.7 \text{ mg}$, $n = 0.52 \text{ mmol}$, 1.2 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 297.41 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 120.6 \text{ mg}$, $n = 0.41 \text{ mmol}$, 78% yield, $R_f = 0.33$ DCM/AcOEt 5/2) m.p. = 96-98°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.94$ (s, 2H), 5.33 (br d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.31 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.94 – 2.68 (m, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.78 – 1.50 (m, 3H), 1.30 – 1.00 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.4$ (C), 139.0 (2 x C), 134.2 (C), 132.1 (2 x CH), 73.3 (CH), 59.5 (CH), 33.6 (CH_2), 31.6 (CH_2), 24.7 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.1 (2 x CH_3), 21.0 (CH_3). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁹⁰

• Preparation of enantiomerically pure (+)-(*1S,2S*)-2-*p*-tolylsulfoamidocyclohexanol

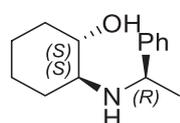
Ring opening of cyclohexene oxide with (R)- α -methylbenzylamine



(*1S,2S*)- and (*1R,2R*)-2-[(*R*)- α -methylbenzylamino]cyclohexanol were synthesized using the procedure developed by L. E. Overman and S. Sugai.²⁷⁴ A solution of AlMe_3 ($V = 50 \text{ mL}$, 1M solution in heptane, $n = 50.0 \text{ mmol}$, 1.0 eq), was added dropwise at 0°C to a rapidly stirred solution of (+)-(*R*)- α -methylbenzylamine ($M = 121.18 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 6.06 \text{ g}$, $n = 50.0 \text{ mmol}$, 1.0 eq) in dry dichloromethane ($V = 50 \text{ mL}$). The resulting solution was maintained for 1h at 0°C. Then a solution of cyclohexene oxide ($M = 98.14 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 5.40 \text{ g}$, $n = 55.0 \text{ mmol}$, 1.1 eq) in dry dichloromethane ($V = 50 \text{ mL}$) was added dropwise. The resulting solution was maintained for an additional 3h at 0°C and then left overnight at 25°C. The resulting aluminate salts were decomposed at 0°C by adding sodium fluoride ($M = 41.99 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 9.24 \text{ g}$, $n = 220.0 \text{ mmol}$, 4.4 eq) followed by very slow addition of water ($M = 18.02 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 6.0 \text{ g}$, $V = 6.0 \text{ mL}$, $n = 333.0 \text{ mmol}$, 6.7 eq). The resulting suspension was rapidly stirred for 1h at 25°C and filtered through a short column of Celite[®] and washed with dichloromethane. The combined filtrates were dried over K_2CO_3 , concentrated, and separated by flash chromatography (Cy/EtOAc/ Et_3N 1/1/0.1)

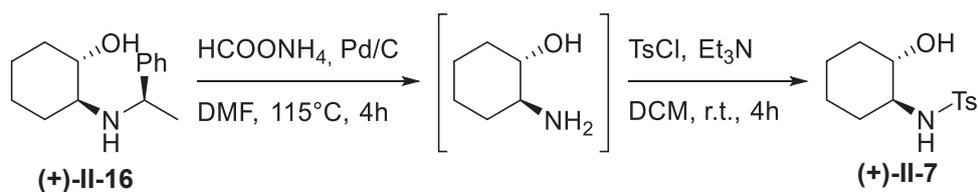
**(-)-II-15**

(Cy/AcOEt/Et₃N 1/1/0.1, R_f = 0.45). Colorless oil. (M = 219.33 g.mol⁻¹, m = 4.94 g, n = 22.5 mmol, 45% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.12 (m, 5H), 3.84 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 9.8, 9.8, 4.2 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 12.2, 8.4, 3.3 Hz, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.28 – 1.05 (m, 4H), 0.85 – 0.70 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.8 (C), 128.5 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.5 (2 x CH), 74.1 (CH), 61.6 (CH), 55.3 (CH), 33.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 25.4 (CH₃), 24.3 (CH₂), 23.6 (CH₂). [α]_D²⁵ = -18.2 (c = 4.98, MeOH), lit.²⁷⁴ [α]_D²⁵ = -18.3 (c = 1.0, MeOH). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁷⁴

**(+)-II-16**

(Cy/AcOEt/Et₃N 1/1/0.1, R_f = 0.37). Slow crystallizing solid. (M = 219.33 g.mol⁻¹, m = 4.06 g, n = 18.5 mmol, 37% yield). m.p. = 59-61°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.16 (m, 5H), 3.97 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 9.9, 9.9, 4.3 Hz, 1H), 2.17 – 1.85 (m, 3H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.30 – 0.81 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.3(C), 128.5 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.7 (2 x CH), 74.1 (CH), 59.9 (CH), 54.0 (CH), 33.1 (CH₂), 30.3 (CH₂), 25.7 (CH₃), 24.9 (CH₂), 24.3 (CH₂). [α]_D²⁵ = +102.8 (c = 4.69, MeOH), lit.²⁷⁴ [α]_D²⁵ = +103 (c = 1.26, MeOH). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁷⁴

Preparation of (+)-(1*S*,2*S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (+)-II-7 through hydrogenation and sulfonylation with tosyl chloride

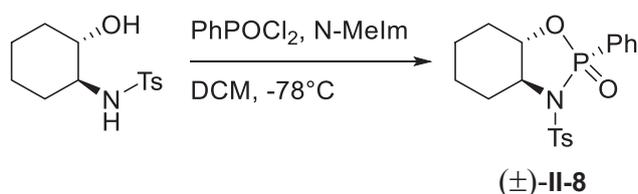


The following hydrogenation was carried out according to the procedure described by L. E. Overman and S. Sugai.²⁷⁴ (1*S*,2*S*)-2-[(*R*)-α-methylbenzylamino]cyclohexanol (M = 219.33 g.mol⁻¹, m = 4.0 g, n = 18.2 mmol, 1.0 eq) was placed in a dried and inerted round-bottom flask. Pd/C (10% on carbon, M = 106.42 g.mol⁻¹, m = 1.93 g, n = 1.82 mmol, 0.10 eq) and DMF (V = 50 mL) were added to the reaction flask followed by ammonium formate (M = 63.06 g.mol⁻¹, m = 5.74 g, n = 91.0 mmol, 5.0 eq). The reaction mixture was heated at 115°C for 4 hours. The reaction mixture was then filtered through Celite[®], washed with methanol and the solvents were evaporated. The resulting residue was dissolved in dichloromethane washed with brine, dried over sodium sulfate, evaporated to dryness and

finally co-evaporated with toluene. The obtained *trans*-2-aminocyclohexanol was directly used for the next reaction without further purification.

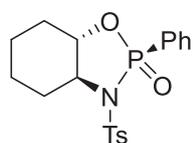
The previous crude was dissolved in dichloromethane ($V = 50$ mL). To the resulting suspension, dry triethylamine was added ($M = 101.19$ g.mol⁻¹, $d = 0.750$, $m = 2.25$ g, $V = 3.0$ mL, $n = 22.2$ mmol, 1.2 eq), followed by *p*-tosylchloride ($M = 190.64$ g.mol⁻¹, $m = 4.16$ g, $n = 21.8$ mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The resulting crude was then washed with saturated sodium hydrogencarbonate, dried over sodium sulfate and evaporated. 2-*p*-Tolylsulfonamidocyclohexanol was purified by column chromatography (Cy/Et₂O 3/7, $R_f = 0.22$). ($M = 269.36$ g.mol⁻¹, $m = 3.676$ g, $n = 13.65$ mmol, 75% yield over 2 steps). m.p. = 120-122°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.72 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.49 (m, 3H), 1.30 – 1.05 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 143.7$ (C), 137.6 (C), 129.9 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 73.4 (CH), 59.8 (CH), 33.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 24.8 (CH₂), 23.9 (CH₂), 21.7 (CH₃). $[\alpha]_D^{20} = +2.2$ ($c = 1.08$, CHCl₃), lit.²⁷³ $[\alpha]_D^{25} = -2.2$ ($c = 0.98$, CHCl₃) for the (*1R*)-(*2R*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Spectroscopic data matched previous literature report.²⁶⁹

• **Synthesis and crystallization of 2-phenyl-3-tosyl-1,3,2-oxazaphospholidine-2-oxide (±)-II-8**



In a dried and inert Schlenk tube was placed 2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol ($M = 269.36$ g.mol⁻¹, $m = 500.0$ mg, $n = 1.86$ mmol, 1.0 eq). Dichloromethane ($V = 3.2$ mL) and *N*-methylimidazole ($M = 82.11$ g.mol⁻¹, $d = 1.03$, $m = 334.7$ mg, $V = 325$ μ L, $n = 4.08$ mmol, 2.2 eq) were added. The temperature was decreased to -78°C and the reaction mixture was stirred for 15 minutes before addition of dichlorophenylphosphine oxide ($M = 194.98$ g.mol⁻¹, $d = 1.375$, $m = 398.8$ mg, $V = 290$ μ L, $n = 2.05$ mmol, 1.1 eq). The reactants were stirred for 2 hours at -78°C and the temperature was allowed to reach room temperature. The reaction was carried out for one hour more. After completion of the reaction, the reaction mixture was rapidly filtered over silica and eluted with chloroform/ethyl acetate (4/1). Chloroform was evaporated under reduced pressure of argon until the product start to

crystallize. The mixture was then cooled to 0°C, the crystals were separated by filtration washed with cold ethyl acetate and dried under vacuum. The product was isolated with 99:1 diastereoisomeric ratio. (M = 391.42 g.mol⁻¹, m = 312.1 mg, n = 0.80 mmol, 42% yield).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.19 (ddd, *J* = 10.8, 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 10.8, 10.8, 3.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.92 – 1.52 (m, 3H), 1.42 – 1.17 (m, 2H), 1.11 – 0.95 (m, 1H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 26.2 (0.01 P), 22.4 (0.99 P); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.9 (C), 138.6 (C), 134.1 (d, *J* = 3.2 Hz, CH), 133.5 (d, *J* = 11.3 Hz, 2 x CH), 130.3 (2 x CH), 129.2 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 x CH), 128.6 (d, *J* = 177.5 Hz, C), 127.9 (2 x CH), 82.0 (d, *J* = 2.8 Hz, CH), 66.2 (d, *J* = 7.6 Hz, CH), 29.6 (d, *J* = 9.4 Hz, CH₂), 28.0 (d, *J* = 4.6 Hz, CH₂), 23.4 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 x CH₂), 21.5 (CH₃). HRMS [M+H]⁺ C₁₉H₂₃NO₄PS calcd 392.1080 found 392.1081.

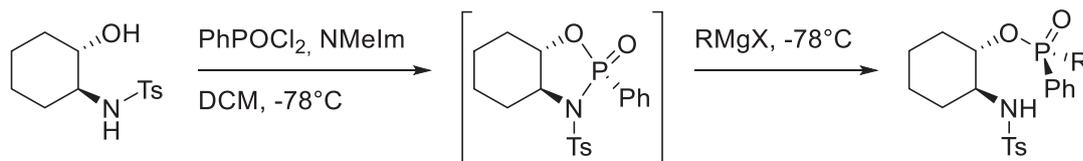
X-ray diffraction analysis

Empirical formula: C₂₀H₂₃Cl₃NO₄PS; molecular weight = 510.8 g.mol⁻¹; crystal system: triclinic; space group: P -1; a = 9.5283(4) Å; b = 9.9457(6) Å; c = 13.3198(7) Å; α = 95.676(5)°; β = 109.155(4)°; γ = 93.219(4)°; V = 1181.25(11) Å³; crystal description: block; crystal color: colorless; crystal size: 0.180×0.263×0.326 mm³; Z = 2; T = 293 K; d = 1.442; μ = 0.573 mm⁻¹; Number of independent reflections: 5426; R_{int} = 0.024; R(F) = 0.0409; R_w(F) = 0.0485; S = 1.15; Δρ_{min} = -0.39 e⁻.Å⁻³; Δρ_{max} = +0.47 e⁻.Å⁻³; Number of reflections used: 3099; Number of refined parameters: 271; absorption correction: analytical.

When the reaction is carried out at room temperature using the following starting material, the following peaks were attributed to the oxazaphospholidine

Starting material	³¹ P NMR (major)	³¹ P NMR (minor)	d.r
<i>trans</i> -2-methylsulfonamidocyclohexanol	23.2 ppm	27.8 ppm	80/20
<i>trans</i> -2- <i>p</i> -tolylsulfonamidocyclohexanol	22.4 ppm	26.2 ppm	91/9
<i>trans</i> -2-mesitylsulfonamidocyclohexanol	22.8 ppm	25.4 ppm	87/13

• **Synthesis and ring opening of 2-phenyl-3-tosyl-1,3,2-oxazaphospholidine 2-oxide**

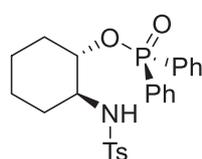


In a dried and inert Schlenk tube was placed either racemic or enantiomerically pure *trans*-2-tolylsulfonamidocyclohexanol ($M = 269.36 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 53.9 \text{ mg}$, $n = 0.20 \text{ mmol}$, 1.0 eq). Dry dichloromethane (0.4 mL) was added, followed by *N*-methylimidazole ($M = 82.11 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.03$, $m = 36.2 \text{ mg}$, $V = 35 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.44 \text{ mmol}$, 2.2 eq). The mixture was then cooled to -78°C and stirred for 15 minutes. To the stirred solution, was added in one portion phenylphosphonic dichloride ($M = 194.98 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.375$, $m = 44.9 \text{ mg}$, $V = 30 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.22 \text{ mmol}$, 1.1 eq). The mixture was stirred for 2 hours at -78°C and allowed to reach room temperature and stirred for one more hour. The addition of the organometallic reagent was conducted either following procedure A or B.

Procedure A: The solvents were removed under reduced pressure. The intermediate was not isolated but directly suspended in dry THF. The mixture was cooled to -78°C , the organometallic reagent was then added (3.2 eq). The reaction mixture was stirred for 2 hours at this temperature and allowed to reach room temperature overnight.

Procedure B: The reaction mixture was cooled to -78°C before addition of the organometallic reagent (3.2 eq). The reaction mixture was stirred for 2 hours at this temperature and allowed to reach room temperature overnight.

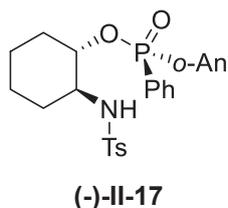
General work-up: The reaction was quenched with saturated NH_4Cl , diluted with dichloromethane. The organic phase was separated and the aqueous phase was washed with dichloromethane. The product was then purified by column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt or Et_2O /Cyclohexane) followed by recrystallization if necessary.



(±)-II-14

Starting from racemic *trans*-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure A was carried out: Phenylmagnesium bromide (2.8M in Et_2O , $V = 230 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.64 \text{ mmol}$, 3.2 eq) was added to the solution in dichloromethane at -78°C . The product was purified by column chromatography. (Cy/AcOEt 6/4, $R_f = 0.23$) as a white solid. ($M = 469.54 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 90.1 \text{ mg}$, $n = 0.192 \text{ mmol}$, 96% yield). m.p. = $150\text{--}152^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (ddd, $J = 11.9, 7.6, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.66 – 7.37 (m, 8H), 6.85 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.92 (dddd, $J = 9.9, 9.9, 9.9, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (ddd, $J = 10.1, 10.1, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.37 (br d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.80 – 0.75 (m, 8H); ^{31}P NMR (121MHz, CDCl_3): $\delta = 34.6$;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ = 142.2 (C), 137.3 (C), 132.5 (d, J = 2.8 Hz, CH), 132.1 (d, J = 2.8 Hz, CH), 132.0 (d, J = 10.4 Hz, 2 x CH), 131.2 (d, J = 10.2 Hz, 2 x CH), 130.7 (d, J = 143.3 Hz, C), 130.4 (d, J = 131.0 Hz, C), 129.0 (2 x CH), 128.5 (d, J = 13.1 Hz, 2 x CH), 128.3 (d, J = 13.5 Hz, 2 x CH), 127.1 (2 x CH), 76.0 (d, J = 6.2 Hz, CH), 57.4 (d, J = 1.6 Hz, CH), 33.5 (CH_2), 32.9 (d, J = 3.9 Hz, CH_2), 23.9 (CH_2), 23.6 (CH_2), 21.3 (CH_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NNaO}_4\text{PS}$ calcd 492.1369 found 492.1351.

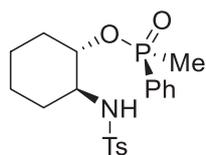


Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was carried out: *o*-Anisylmagnesium bromide (1M in THF, V = 640 μL , n = 0.64 mmol, 3.2 eq). The product was purified by column chromatography (DCM/AcOEt 9/1, R_f = 0.32) as a white solid. Only one diastereoisomer was detected by ^{31}P NMR. (M = 499.56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$,

m = 96.9 mg, n = 0.19 mmol, 97% yield). m.p. 206-210°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 8.10 (ddd, J = 13.4, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (ddd, J = 7.4, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (dddd, J = 10.2, 10.2, 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.92 (ddd, J = 10.6, 10.6, 4.3 Hz, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80 – 0.75 (m, 8H); ^{31}P NMR (121MHz, CDCl_3) : δ = 32.7; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ = 160.6 (d, J = 4.4 Hz, C), 142.3 (C), 137.3 (C), 136.3 (d, J = 6.7 Hz, CH), 135.3 (d, J = 1.9 Hz, CH), 132.0 (d, J = 2.7 Hz, CH), 132.0 (d, J = 10.0 Hz, 2 x CH), 131.4 (d, J = 148.4 Hz, C), 129.2 (2 x CH), 128.0 (d, J = 13.9 Hz, 2 x CH), 127.5 (2 x CH), 121.1 (d, J = 12.3 Hz, CH), 118.0 (d, J = 129.6 Hz, C), 111.1 (d, J = 7.7 Hz, CH), 76.2 (d, J = 6.3 Hz, CH), 57.8 (d, J = 1.7 Hz, CH), 55.1 (CH_3), 33.7 (CH_2), 32.6 (d, J = 3.9 Hz, CH_2), 24.2 (CH_2), 23.8 (CH_2), 21.6 (CH_3). $[\alpha]_D^{25}$ = -8.56 (c = 0.97, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NNaO}_5\text{PS}$ calcd 522.1475 found 522.1460.

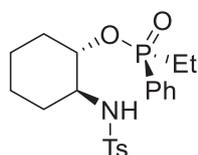
X-ray diffraction analysis

Empirical formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{PS}$; molecular weight = 499.56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; crystal system: monoclinic; space group: $\text{P}2_1$; a = 10.5145(6) Å; b = 11.9288(8) Å; c = 11.3422(7) Å; β = 113.977(7)°; V = 1299.84(X) Å³; crystal description: plate; crystal color: colorless; crystal size: 0.344×0.794×0.818 mm³; Z = 2 ; T = 293 K; d = 1.295; μ = 0.225 mm⁻¹; Number of independent reflections: 5048; R_{int} = 0.018; $R(F)$ = 0.0359; $R_w(F)$ = 0.0348; S = 1.16; $\Delta\rho_{\text{min}}$ = -0.19 e⁻·Å⁻³; $\Delta\rho_{\text{max}}$ = +0.20 e⁻·Å⁻³; Number of reflections used: 3894; Number of refined parameters: 307; absorption correction: analytical.

**(+)-II-18**

Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was carried out: Methylmagnesium chloride (3.0M in THF, V = 214 μ L, n = 0.64 mmol, 3.2 eq) was added to the solution at -78°C . The product was purified by column chromatography (Cy/AcOEt 3/7, Rf = 0.21).

Recrystallization from THF gave a white solid in only one diastereoisomer detected by ^{31}P NMR. (M = 407.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, m = 66.0 mg, n = 0.16 mmol, 81% yield) m.p. 116-119 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.99 (dddd, J = 9.9, 9.9, 9.9, 4.6 Hz, 1H), 2.99 (dddd, J = 9.4, 9.4, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24 – 1.95 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.60 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ = 44.4; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 142.7 (C), 137.7 (C), 132.6 (d, J = 2.8 Hz, CH), 131.3 (d, J = 134.5 Hz, C), 131.2 (d, J = 10.3 Hz, 2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.6 (d, J = 13.1 Hz, 2 x CH), 127.2 (2 x CH), 76.0 (d, J = 6.4 Hz, CH), 57.5 (d, J = 3.3 Hz, CH), 33.4 (d, J = 2.5 Hz, CH_2), 33.2 (CH_2), 24.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 21.6 (CH_3), 15.8 (d, J = 97.0 Hz, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.51$ (c=1.21, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NNaO}_4\text{PS}$ calcd 430.1212 found 430.1218.

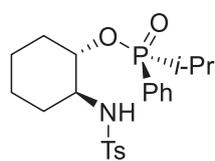
**(+)-II-13**

Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was carried out: Ethylmagnesium bromide (3.0M in Et_2O , V = 214 μ L, n = 0.64 mmol, 3.2 eq) was added. The product was purified by column chromatography (Cy/AcOEt 3/7, Rf = 0.22) as a white solid with only one diastereoisomer detected by ^{31}P NMR. (M = 421.49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, m = 82.6,

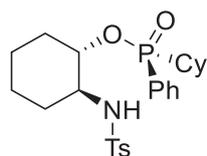
n = 0.19 mmol, 98% yield). m.p. 125-127 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 – 7.55 (m, 5H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.03 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dddd, J = 9.1, 9.1, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 2.01 – 1.68 (m, 3H), 1.65 – 1.44 (m, 2H), 1.37 – 1.13 (m, 3H), 1.01 (dt, J = 19.1, 7.7 Hz, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ = 49.0; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 142.6 (C), 137.8 (C), 132.5 (d, J = 2.7 Hz, CH), 131.7 (d, J = 9.7 Hz, 2 x CH), 129.8 (d, J = 129.4 Hz, C), 129.3 (2 x CH), 128.7 (d, J = 12.6 Hz, 2 x CH), 127.1 (2 x CH), 76.0 (d, J = 6.5 Hz, CH), 57.5 (d, J = 3.0 Hz, CH), 33.4 (d, J = 2.5 Hz, CH_2), 33.2 (CH_2), 24.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 22.6 (d, J = 95.9 Hz, CH_2), 21.6 (CH_3), 6.4 (d, J = 4.3 Hz, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.68$ (c = 4.35, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NNaO}_4\text{PS}$ calcd 444.1369 found 444.1362.

X-ray diffraction analysis of the racemic mixture

Empirical formula: C₂₁H₂₈NO₄PS; molecular weight = 421.50 g.mol⁻¹; crystal system: monoclinic; space group: P2₁/n; a = 14.2837(9)Å; b = 9.3944(5) Å; c = 16.5585(11) Å; β = 99.275(6)°; V = 2192.88(X) Å³; crystal description: cubic; crystal color: colorless; crystal size: 0.317×0.411×0.681 mm³; Z = 4; T = 293 K; d = 1.277; μ = 0.246 mm⁻¹; Number of independent reflections: 5135; R_{int} = 0.035; R(F) = 0.0415; R_w(F) = 0.0512; S = 1.07; Δρ_{min} = -0.26 e⁻.Å⁻³; Δρ_{max} = +0.23 e⁻.Å⁻³; Number of reflections used: 3312; Number of refined parameters: 253; absorption correction: analytical.

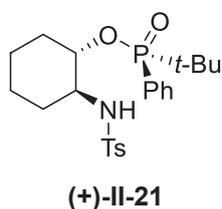
**(+)-II-19**

Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was carried out: *iso*-propylmagnesium chloride (2.0M in THF, V = 320 μL, n = 0.64 mmol, 3.2 eq) was added. The product was purified by column chromatography (Et₂O, R_f = 0.25) followed by recrystallization using dichloromethane/cyclohexane mixture. The product was obtained as a white solid with 96/4 d.r. determined by ³¹P NMR. (M = 435.52 g.mol⁻¹, m = 52.2 mg, n = 0.14 mmol, 60% yield). m.p. = 126-128°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 – 7.42 (m, 7H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (br, 1H), 4.03 (dddd, J = 9.4, 9.4, 9.4, 4.5 Hz, 1H), 3.00 (dddd, J = 9.6, 9.6, 4.7, 4.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 – 1.93 (m, 3H), 1.83 – 1.46 (m, 3H), 1.32 – 1.16 (m, 3H), 1.11 (dd, J = 17.3, 7.1 Hz, 3H), 0.96 (dd, J = 18.1, 7.2 Hz, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 53.4 (0.04 P), 51.7 (0.96 P); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.6 (C), 137.7 (C), 132.4 (d, J = 2.7 Hz, CH), 132.2 (d, J = 9.1 Hz, 2 x CH), 129.3 (2 x CH), 128.6 (d, J = 124.5 Hz, C), 128.5 (d, J = 12.2 Hz, 2 x CH), 127.1 (2 x CH), 76.0 (d, J = 6.8 Hz, CH), 57.4 (d, J = 3.0 Hz, CH), 33.3 (d, J = 2.7 Hz, CH₂), 32.9 (CH₂), 28.3 (d, J = 96.0 Hz, CH), 23.9 (CH₂), 23.7 (CH₂), 21.5 (CH₃), 16.2 (d, J = 1.4 Hz, CH₃), 15.6 (d, J = 2.8 Hz, CH₃). [α]_D²⁵ = +38.9 (c = 2.57, CHCl₃). HRMS [M+Na]⁺ C₂₂H₃₀NNaO₄PS calcd 458.1510 found 458.1525.

**(-)-II-20**

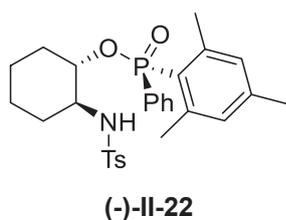
Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was followed: Cyclohexylmagnesium chloride (1.3M in THF/toluene, V = 492 μL, n = 0.64 mmol, 3.2 eq) was added. The product was purified by column chromatography (Et₂O/Cyclohexane 9/1, R_f = 0.33) using Et₂O/Cy 1/1 to 9/1 gradient and isolated as off-white oil. Only one diastereoisomer was detected by ³¹P NMR after purification. (M = 475.58 g.mol⁻¹, m = 47.6 mg, n = 0.10 mmol, 50% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 – 7.40 (m, 7H), 6.87 (d,

$J = 8.0$ Hz, 2H), 6.08 (br s, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.47 (m, 10H), 1.38 – 0.78 (m, 7H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : $\delta = 49.0$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 142.6$ (C), 137.8 (C), 132.3 (d, $J = 1.9$ Hz, CH), 132.2 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 x CH), 129.2 (2 x CH), 129.1 (d, $J = 124.5$ Hz, C), 128.5 (d, $J = 12.2$ Hz, 2 x CH), 127.0 (2 x CH), 76.0 (d, $J = 6.6$ Hz, CH), 57.5 (d, $J = 2.5$ Hz, CH), 38.6 (d, $J = 96.2$ Hz, CH), 33.3 (CH_2), 33.0 (CH_2), 26.3 (d, $J = 2.1$ Hz, CH_2), 26.1 (d, $J = 3.1$ Hz, CH_2), 26.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.4 (d, $J = 2.7$ Hz, CH_2), 23.9 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.7 (CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{PS}$ calcd 476.2019 found 476.2004.



Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure A was used. *tert*-Butyllithium (1.6M in pentane) was added to the solution at -78°C in THF. The product was purified by column chromatography (Et_2O , $R_f = 0.08$) using Et_2O and then $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ 10/1 gradient. The oil obtained was found to be a mixture of both diastereoisomers: d.r. 97/3

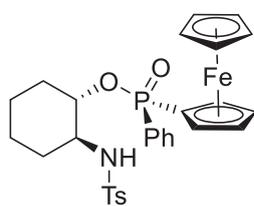
according to ^{31}P NMR. ($M = 449.55$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 27.9$ mg, $n = 0.06$ mmol, 31% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.78 - 7.72$ (m, 2H), 7.63 – 7.43 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.88 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 3.11 (ddd, $J = 10.0, 10.0, 5.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 – 2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.80 – 1.48 (m, 3H), 1.30 – 1.14 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 15.8$ Hz, 9H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : $\delta = 55.9$ (0.03 P), 53.0 (0.97 P); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 142.6$ (C), 138.0 (C), 133.0 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 x CH), 132.0 (d, $J = 2.6$ Hz, CH), 129.3 (2 x CH), 128.5 (d, $J = 119.3$ Hz, C), 128.1 (d, $J = 11.9$ Hz, 2 x CH), 126.8 (2 x CH), 76.4 (d, $J = 7.4$ Hz, CH), 57.2 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 33.4 (d, $J = 96.3$ Hz, C), 32.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 24.4 (3 x CH_3), 23.6 (CH_2), 23.5 (CH_2), 21.5 (CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NNaO}_4\text{PS}$ calcd 472.1682 found 472.1670.



Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol, ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Cy}$ 1/1), $R_f = 0.32$). Procedure B was used. The product was purified by column chromatography using $\text{Et}_2\text{O}/\text{Cy}$ 1/1 as solvent. The diastereoisomeric mixture could then be purified by recrystallization from ether. m.p. = $200-204^\circ\text{C}$. ($M = 511.62$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 36.0$ mg, $n = 0.07$ mmol, 35% yield).

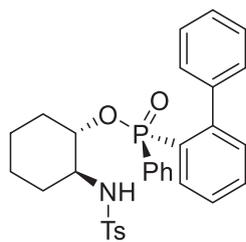
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.92

(dddd, $J = 10.0, 10.0, 10.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 2.52 – 2.26 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 1.81 (br s, 1H), 1.67 – 1.33 (m, 4H), 1.30 – 0.92 (m, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : $\delta = 38.6$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 144.6$ (d, $J = 11.8$ Hz, 2 x C), 143.0 (d, $J = 2.7$ Hz, C), 142.5 (C), 138.2 (C), 133.5 (d, $J = 140.0$ Hz, C), 131.8 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 131.1 (d, $J = 13.1$ Hz, 2 x CH), 130.4 (d, $J = 11.3$ Hz, 2 x CH), 129.6 (2 x CH), 128.4 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 x CH), 127.4 (2 x CH), 122.3 (d, $J = 126.2$ Hz, C), 76.3 (d, $J = 5.7$ Hz, CH), 57.8 (d, $J = 1.7$ Hz, CH), 33.8 (CH_2), 32.7 (d, $J = 3.7$ Hz, CH_2), 24.2 (CH_2), 23.7 (CH_2), 23.5 (d, $J = 3.3$ Hz, 2 x CH_3), 21.7 (CH_3), 21.3 (d, $J = 1.3$ Hz, CH_3). $[\alpha]_D^{25} = -12.8$ (c = 2.08, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NNaO}_4\text{PS}$ calcd 534.1838 found 534.1825.



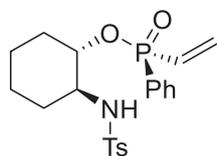
(-)-II-23

Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was used. Ferrocenyllithium was synthesized by halogen-exchange reaction with *sec*-BuLi and bromoferrocene. Bromoferrocene ($M = 264.93$ g.mol $^{-1}$, $m = 169.5$ mg, $n = 0.64$ mmol, 3.2 eq) was placed in a dried and inerted Schlenk tube. THF was added and the mixture was cooled to -78°C . *sec*-BuLi (1.4M in cyclohexane, $V = 1.6$ mL, $n = 0.64$ mmol, 3.2 eq) was slowly added at this temperature. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at -78°C and then 1 hour at room temperature. The resulting solution was then slowly added *via* syringe to the solution of the oxazaphospholidine at -78°C in THF prepared as described in procedure B. The mixture was then stirred for 2 hours before reaching room temperature overnight. The product was purified by column chromatography (Cy/AcOEt 1/1, $R_f = 0.27$) as a yellow solid. m.p. = $190\text{--}194^\circ\text{C}$. ($M = 577.46$ g.mol $^{-1}$, $m = 69.3$ mg, $n = 0.12$ mmol, 60% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.88\text{--}7.78$ (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.74 – 4.69 (m, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.36 (dddd, $J = 2.5, 2.5, 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.07 – 4.03 (m, 1H), 4.01 (s, 5H), 3.92 (dddd, $J = 10.5, 10.5, 10.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 14.1, 9.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.83 – 1.48 (m, 2H), 1.45 – 0.95 (m, 5H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : $\delta = 40.5$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 142.3$ (C), 137.2 (C), 132.4 (d, $J = 2.8$ Hz, CH), 131.5 (d, $J = 146.8$ Hz, C), 131.4 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.4 (d, $J = 13.3$ Hz, 2 x CH), 127.3 (2 x CH), 75.5 (d, $J = 6.2$ Hz, CH), 72.6 (d, $J = 11.3$ Hz, CH), 72.5 (d, $J = 11.3$ Hz, CH), 71.5 (d, $J = 11.1$ Hz, CH), 70.5 (d, $J = 16.3$ Hz, CH), 69.9 (5 x CH), 69.6 (d, $J = 151.3$ Hz, C), 57.5 (d, $J = 2.1$ Hz, CH), 33.6 (CH_2), 33.1 (d, $J = 3.4$ Hz, CH_2), 24.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 21.5 (CH_3). $[\alpha]_D^{25} = -132.2$ (c = 1.98, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FeNO}_4\text{PS}$ calcd 578.1212 found 578.1192.



(-)-II-24

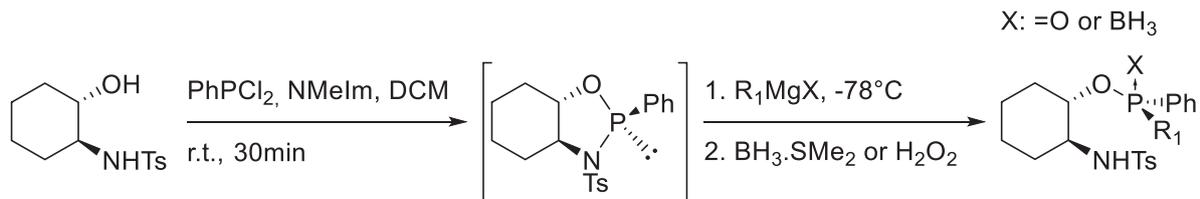
Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was carried out: biphenylmagnesium bromide (0.5 M in Et₂O, V = 1.28 mL, n = 0.64 mmol, 3.2 eq) was added. The product was purified by column chromatography Et₂O/Cy 1/1 to Et₂O (Et₂O, R_f = 0.55) as a white solid. (M = 545.63 g.mol⁻¹, m = 70.9 mg, n = 0.13 mmol, 65% yield). m.p. = 177-180°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (dd, J = 12.3, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.48 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 4H), 5.90 (br, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 3.17 – 3.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 – 1.95 (m, 2H), 1.75 – 1.37 (m, 3H), 1.31 – 1.00 (m, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 33.0; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.5 (d, J = 12.0 Hz, C), 142.5 (C), 140.3 (d, J = 4.0 Hz, C), 138.0 (C), 133.3 (d, J = 8.3 Hz, CH), 132.1 (d, J = 2.0 Hz, CH), 131.6 (d, J = 12.0 Hz, CH), 131.5 (d, J = 2.3 Hz, CH), 131.4 (d, J = 10.6 Hz, 2 x CH), 130.0 (d, J = 137.3 Hz, C), 129.7 (d, J = 132.7 Hz, C), 129.6 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 128.0 (d, J = 13.6 Hz, 2 x CH), 127.3 (2 x CH), 127.2 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.8 (d, J = 11.9 Hz, CH), 76.0 (d, J = 5.7 Hz, CH), 57.2 (CH), 32.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.5 (CH₃). [α]_D²⁵ = -7.57 (c = 1.00, CHCl₃). HRMS [M+H]⁺ C₃₁H₃₃NO₄PS calcd 546.1862 found 546.1848.



(-)-II-25

Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexanol. Procedure B was used. Vinylmagnesium chloride (1.6M in THF, V = 0.4 mL, n = 0.64 mmol, 3.2 eq) was added to the reaction mixture at -78°C. The product was purified by column chromatography on silica gel (Cy/AcOEt 6/4, R_f = 0.20) as a white solid. Only one diastereoisomer was visible on ³¹P NMR. (M = 419.48 g.mol⁻¹, m = 56.2 mg, n = 0.13 mmol, 67% yield). m.p. = 92 – 95°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 – 7.52 (m, 5H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 – 6.00 (m, 3H), 3.97 (dddd, J = 10.2, 10.2, 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.77 – 1.10 (m, 6H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = 32.6; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.4 (C), 137.3 (C), 136.9 (d, J = 0.9 Hz, CH₂), 132.6 (d, J = 2.8 Hz, CH), 131.3 (d, J = 10.3 Hz, 2 x CH), 129.7 (d, J = 143.3 Hz, C), 129.1 (2 x CH), 128.9 (d, J = 125.1 Hz, CH), 128.6 (d, J = 13.5 Hz, 2 x CH), 127.2 (2 x CH), 75.9 (d, J = 6.1 Hz, CH), 57.5 (d, J = 2.0 Hz, CH), 33.6 (CH₂), 33.2 (d, J = 3.7 Hz, CH₂), 24.1 (CH₂), 23.8 (CH₂), 21.5 (CH₃). [α]_D²⁵ = -26.6° (c = 1.00, CHCl₃). HRMS [M+H]⁺ C₂₁H₂₇NO₄PS calcd 420.1393 found 420.1395.

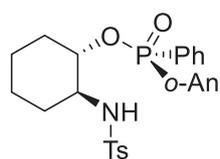
• **Synthesis and ring opening of 1-phenyl-2-tosyl-1,3,2-oxazaphospholidine**



In a dried and inert schlenk was placed *(1S,2S)*-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol ($M = 269.36 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 104.0 \text{ mg}$, $n = 0.39 \text{ mmol}$, 1.0 eq). Dichloromethane ($V = 0.8 \text{ mL}$), *N*-methylimidazole ($M = 82.11 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.03$, $m = 70.5 \text{ mg}$, $V = 68 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.86 \text{ mmol}$, 2.2 eq) and dichlorophenylphosphine ($M = 178.98 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.319$, $m = 76.0 \text{ mg}$, $V = 58 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.42 \text{ mmol}$, 1.1 eq) were added to the reaction mixture. At this point ^{31}P NMR spectroscopy shows a peak at 137.6 ppm corresponding to the heterocycle. The reactants were stirred for 30 minutes at room temperature and the temperature was allowed to decrease to -78°C before addition of the organometallic reagent was added. The reaction was carried out overnight and quenched with a saturated solution of ammonium chloride.

Procedure A: The organic phase was washed successively with hydrogen peroxide 12% solution, saturated thiosulfate solution and brine. The organic phase was separated, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography over silica gel.

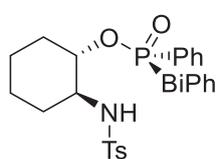
Procedure B: The organic phase was washed with saturated ammonium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 5 mL of anhydrous dichloromethane and treated with borane dimethylsulfide complex ($C = 1.0\text{M}$ in DCM, $V = 0.45 \text{ mL}$, $n = 0.45 \text{ mmol}$, 1.05 eq). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography.



(+)-II-17

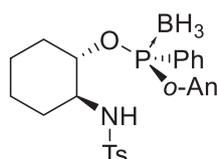
Procedure A was carried out using 2-methoxyphenylmagnesium bromide ($C = 1.0 \text{ M}$ in THF, $V = 1.3 \text{ mL}$, $n = 1.3 \text{ mmol}$, 3.3 eq). The product was purified by column chromatography (DCM/AcOEt 9/1, $R_f = 0.32$) as a colorless oil with only one diastereoisomer detected by ^{31}P NMR. ($M = 499.56 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 130.5 \text{ mg}$, $n = 0.26 \text{ mmol}$, 67% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.75 - 7.67$ (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 8.3, 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.90 (dddd, $J = 9.4, 9.4, 9.4, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H),

2.29 (s, 3H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.67 – 1.34 (m, 3H), 1.34 – 0.97 (m, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) : $\delta = 32.8$; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : $\delta = 160.7$ (d, $J = 4.3$ Hz, C), 142.4 (s, C), 137.2 (s, C), 134.5 (d, $J = 1.8$ Hz, CH), 134.2 (d, $J = 6.3$ Hz, CH), 132.0 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 131.7 (d, $J = 10.8$ Hz, 2xCH), 131.5 (d, $J = 138.9$ Hz, C), 129.2 (s, 2xCH), 128.0 (d, $J = 13.6$ Hz, 2xCH), 127.1 (s, 2xCH), 120.6 (d, $J = 12.5$ Hz, CH), 118.5 (d, $J = 139.2$ Hz, C), 111.6 (d, $J = 8.0$ Hz, CH), 76.3 (d, $J = 5.9$ Hz, CH), 57.6 (d, $J = 3.8$ Hz, CH), 56.0 (s, CH_3), 33.0 (d, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 32.9 (s, CH_2), 23.8 (s, CH_2), 23.5 (s, CH_2), 21.4 (s, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.9$ (c = 2.05, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NNaO}_5\text{PS}$ calcd 522.1462 found 522.1475.

**(+)-II-24**

Procedure A was carried out using 2-biphenylmagnesium bromide (C = 0.5 M in Et_2O , V = 2.6 mL, n = 1.3 mmol, 3.3 eq). The product was purified by column chromatography (Cy/ Et_2O , Rf = 0.59) as a white solid (M = 545.63 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, m = 138.3 mg, n = 0.25 mmol, 65% yield). m.p. = 86-90°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.3$ Hz,

2H), 7.64 (ddd, $J = 12.2, 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.56 (dddd, $J = 7.6, 7.6, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.06 (m, 8H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 3.72 (dddd, $J = 9.6, 9.6, 9.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.00 (dddd, $J = 10.8, 7.3, 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.64 – 1.44 (m, 3H), 1.40 – 1.05 (m, 3H), 1.05 – 0.66 (m, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) : $\delta = 34.5$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 146.5$ (d, $J = 13.4$ Hz, C), 142.2 (s, C), 139.9 (d, $J = 4.7$ Hz, C), 137.6 (s, C), 132.3 (d, $J = 6.9$ Hz, CH), 131.8 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 x CH), 131.7 (d, $J = 6.1$ Hz, CH), 131.7 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 x CH), 131.1 (d, $J = 12.8$ Hz, CH), 129.8 (s, 2 x CH), 129.3 (d, $J = 141.3$ Hz, C), 129.2 (s, 2 x CH), 129.1 (d, $J = 141.4$ Hz, C), 127.8 (s, CH), 127.7 (s, CH), 127.4 (s, 2 x CH), 127.3 (s, 2 x CH), 126.4 (d, $J = 11.9$ Hz, CH), 75.8 (d, $J = 5.8$ Hz, CH), 57.6 (d, $J = 1.2$ Hz, CH), 33.8 (s, CH_2), 32.8 (d, $J = 4.3$ Hz, CH_2), 24.0 (s, CH_2), 23.6 (s, CH_2), 21.5 (s, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.1$ (c = 1.91, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{NNaO}_4\text{PS}$ calcd 568.1682 found 568.1676.

**(+)-II-31**

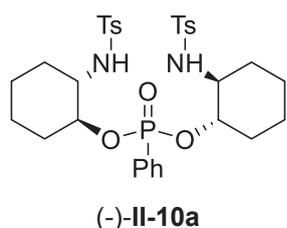
Procedure B was carried out using 2-methoxyphenylmagnesium bromide (C = 1.0 M in THF, V = 1.3 mL, n = 1.3 mmol, 3.3 eq). The product was purified by column chromatography over silica gel (DCM/AcOEt 9/1, Rf = 0.4) as a colorless oil (M = 497.40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, m = 147.4 mg, n = 0.30 mmol, 76% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.62$ – 7.48 (m, 4H),

7.48 – 7.36 (m, 4H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 1H), 7.06 – 6.84 (m, 4H), 5.80 (bd, $J = 2.2$ Hz,

1H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 0.36 (m, 9H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 105.1$ (d, $J = 57.5$ Hz); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): $\delta = -39.3$; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.3$ (d, $J = 3.7$ Hz, C), 142.7 (s, C), 136.8 (s, C), 134.4 (d, $J = 1.4$ Hz, CH), 133.7 (d, $J = 10.2$ Hz, CH), 131.9 (d, $J = 67.1$ Hz, C), 131.7 (d, $J = 2.4$ Hz, CH), 131.4 (d, $J = 11.1$ Hz, 2xCH), 129.2 (s, 2xCH), 128.2 (d, $J = 10.7$ Hz, 2 x CH), 127.1 (s, 2xCH), 121.2 (d, $J = 10.4$ Hz, CH), 120.8 (d, $J = 66.2$ Hz, C), 112.7 (d, $J = 5.0$ Hz, CH), 79.0 (s, CH), 58.1 (d, $J = 6.8$ Hz, CH), 56.80 (s, CH_3), 33.1 (s, CH_2), 32.4 (s, CH_2), 23.7 (s, CH_2), 21.4 (s, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.4$ (c = 1.32, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{K}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BKNO}_4\text{PS}$ calcd 536.1597 found 536.1567.

- **By-product observed in some synthesis and ring opening of 2-phenyl-3-tosyl-1,3,2-oxazaphospholidine 2-oxide (-)-II-10a**

Dimeric phosphonate derived from 2-p-tolylsulfonamidocyclohexanol



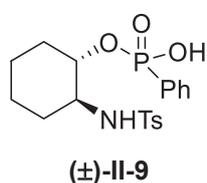
m.p. = 190-193°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.78 – 7.65 (m, 4H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.50 (br d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.33 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.78 – 4.61 (m, 1H), 4.18 – 3.98 (m, 1H), 3.51 – 3.31 (m, 1H), 3.14 – 2.96 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 – 2.05 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.79 – 0.91 (m, 14H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.1$ (C), 142.4 (C), 139.5 (C), 138.1 (C), 132.8 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 132.0 (d, $J = 10.3$ Hz, 2 x CH), 129.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 128.5 (d, $J = 15.5$ Hz, 2 x CH), 127.6 (d, $J = 145.3$ Hz, C), 127.2 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 77.4 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 x CH), 57.8 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 57.6 (d, $J = 3.0$ Hz, CH), 33.3 (d, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 33.1 (CH_2), 32.8 (d, $J = 2.5$ Hz, CH_2), 32.2 (CH_2), 24.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -57.6$ (c = 2.64, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{PS}_2$ calcd 683.1985 found 683.1965.

X-ray diffraction analysis

Empirical formula: $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}_2$; molecular weight = 660.79 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; crystal system: triclinic; space group: P -1; a = 9.7084(7) Å; b = 10.8165(7) Å; c = 16.1302(10) Å; $\alpha = 83.833(5)^\circ$; $\beta = 79.559(6)^\circ$; $\gamma = 85.556(5)^\circ$; V = 1653.25(19) Å³; crystal description: plate; crystal color: colorless; crystal size: 0.085×0.140×0.233 mm³; Z = 2; T = 293 K; d = 1.335; $\mu = 0.260$ mm⁻¹; Number of independent reflections: 7683; $R_{\text{int}} = 0.040$; R(F) = 0.0466; $R_w(\text{F}) = 0.0575$; S = 1.07; $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.28$ e⁻·Å⁻³; $\Delta\rho_{\text{max}} = +0.38$ e⁻·Å⁻³; Number

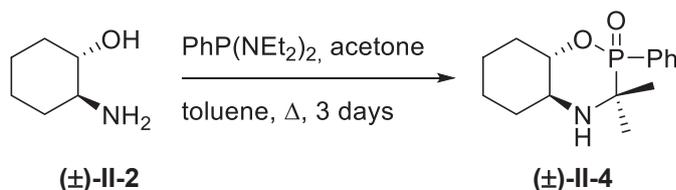
of reflections used: 3983; Number of refined parameters: 397; absorption correction: analytical.

Phosphonic acid hemiester derived from *trans-p*-tolylsulfonamidocyclohexanol



^1H NMR (300 MHz, MeOD) : δ = 7.90 – 7.57 (m, 4H), 7.52 – 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 2.84 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.64 – 0.99 (m, 7H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : δ = 16.10; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ = 146.9 (s, C), 141.5 (s, C), 138.6 (d, J = 184.1 Hz, C), 135.3 (d, J = 9.1 Hz, 2 x CH), 134.0 (d, J = 2.3 Hz, CH), 133.1 (s, 2 x CH), 131.4 (d, J = 14.0 Hz, 2 x CH), 130.9 (s, 2 x CH), 77.5 (d, J = 5.1 Hz, CH), 60.8 (s, CH), 35.7 (s, CH_2), 34.9 (s, CH_2), 26.7 (s, 2 x CH_2), 24.0 (s, CH_3). HRMS $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{PS}$ calcd 408.1040 found 408.1044.

• **By-product observed in the presence of acetone or cyclohexanone**

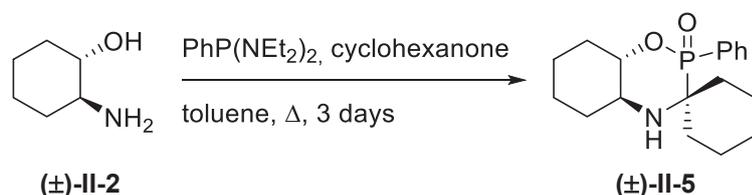


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.90 – 7.72 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 4.33 (dddd, J = 11.7, 10.0, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 10.9, 10.9, 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.71 (m, 3H), 1.54 (ddd, J = 23.8, 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.42 – 0.98 (m, 8H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : δ = 38.0; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ = 132.6 (d, J = 2.7 Hz, CH), 132.2 (d, J = 9.5 Hz, 2 x CH), 128.6 (d, J = 120.1 Hz, C), 128.5 (d, J = 12.1 Hz, 2 x CH), 80.7 (d, J = 4.6 Hz, CH), 55.0 (d, J = 4.3 Hz, CH), 52.1 (d, J = 90.3 Hz, C), 32.3 (d, J = 5.3 Hz, CH_2), 31.7 (CH_2), 25.2 (s, CH_2), 25.1 (d, J = 3.3 Hz, CH_3), 24.4 (d, J = 1.2 Hz, CH_2), 22.9 (d, J = 9.2 Hz, CH_3).

X-ray diffraction analysis

Empirical formula: $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_4$; molecular weight = 1117.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; crystal system: triclinic; space group: P -1; a = 10.060(5) Å; b = 16.457(5) Å; c = 19.236(5) Å; α = 74.121(5)°; β = 82.230(5)°; γ = 80.845(5)°; V = 3010.0(19) Å³; crystal description: plate; crystal color: colorless; crystal size: 0.0.186×0.390×0.427 mm³; Z = 2 ; T = 293 K; d = 1.233; μ = 0.181 mm⁻¹; Number of independent reflections: 14491; R_{int} = 0.038; $R(F)$ = 0.0479;

$R_w(F) = 0.0556$; $S = 1.10$; $\Delta\rho_{\min} = -0.27 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; $\Delta\rho_{\max} = +0.54 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$; Number of reflections used: 8024; Number of refined parameters: 685; absorption correction: analytical.



2-Aminocyclohexanol (\pm)-II-2 ($M = 115.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 100 \text{ g}$, $n = 0.87 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was placed in a dried and inert schlenk. Toluene ($V = 2 \text{ mL}$), cyclohexanone ($M = 98.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 0.948$, $m = 256 \text{ mg}$, $V = 270 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 2.61 \text{ mmol}$, 3.0 eq) and bis(diethylamine)phenylphosphine ($M = 253.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 220 \text{ mg}$, $n = 0.87 \text{ mmol}$, 1.0 eq) were added. The mixture was then heated for 3 days under reflux. The mixture was washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel as a colorless oil. ($M = 319.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 97.3 \text{ mg}$, $n = 0.30 \text{ mmol}$, 35% yield, $R_f = 0.32 \text{ DCM/AcOEt } 90/10$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.29$ (ddd, $J = 10.6, 8.3, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 – 7.38 (m, 3H), 4.07 – 3.92 (dddd, $J = 10.9, 10.9, 4.1, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.95 (ddd, $J = 10.4, 10.4, 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.34 – 1.65 (m, 9H), 1.59 – 1.11 (m, 10H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.6$; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.9$ (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 x CH), 132.0 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, CH), 129.3 (d, $J = 114.7 \text{ Hz}$, C), 128.0 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2 x CH), 83.9 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, CH), 55.7 (d, $J = 104.6 \text{ Hz}$, C), 53.9 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, CH), 32.4 (CH_2), 31.6 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2), 31.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_2), 23.9 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, CH_2), 20.1 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, CH_2), 19.5 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, CH_2).

- **General procedure for the synthesis of P-chirogenic phosphine**

The appropriate phosphinate was placed in a dried and inerted Schlenk tube. The commercially available organomagnesium (6 eq) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred for 15 minutes and the temperature was then increased to 40°C. The reaction was carried out overnight. After completion of the reaction, saturated ammonium chloride was carefully added and the product was extracted twice with dichloromethane, dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography using AcOEt/MeOH mixture. 2-Tolylsulfonamidocyclohexanol could be recovered without loss of the enantiomeric purity ($M = 269.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 43.1 \text{ mg}$, $n = 0.16 \text{ mmol}$, average yield of 80%).

Synthesis of (S)- and (R)-o-Anisylmethylphenylphosphine oxide

Starting from *(1S,2S)*-2-tolylsulfonamidocyclohexyl-*(S)*-(2-methoxyphenyl)phenylphosphinate or *(1S,2S)*-2-tolylsulfonamidocyclohexyl-*(R)*-(methyl)phenylphosphinate ($M = 499.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 100 \text{ mg}$, $n = 0.2 \text{ mmol}$). Methylmagnesium chloride (3.0M in THF, $V = 0.4 \text{ mL}$, $n = 1.2 \text{ mmol}$, 6 eq) or *o*-anisylmagnesium bromide (1.0M in THF, $V = 1.2 \text{ mL}$, $n = 1.2 \text{ mmol}$, 6 eq) was added. The product was purified by column chromatography (AcOEt, $R_f = 0.15$) as a colorless oil with 90/10 or 93/7 e.r. ($M = 246.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 46.7 \text{ mg}$, $n = 0.19 \text{ mmol}$, 95% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.96$ (ddd, $J = 13.1, 7.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (ddd, $J = 12.4, 7.9, 1.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.54 – 7.34 (m, 4H), 7.09 (dddd, $J = 7.5, 7.5, 1.8, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.2, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.6$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.0$ (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, C), 135.1 (d, $J = 103.9 \text{ Hz}$, C), 134.1 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, CH), 134.0 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, CH), 131.4 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, CH), 130.4 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 2 x CH), 128.3 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 2 x CH), 121.6 (d, $J = 100.0 \text{ Hz}$, C), 121.2 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, CH), 111.0 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, CH), 55.4 (CH_3), 16.3 (d, $J = 75.3 \text{ Hz}$, CH_3). $[\alpha]_D^{25}$ of *(S)*-enantiomer = -19.5 ($c = 1.02$, MeOH) and of *(R)*-enantiomer = 22.1 ($c = 1.38$, MeOH), lit.²⁶³ -26 ($[\alpha]_D^{25}$ of *(S)*-enantiomer). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁶³ Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/IPA 85/15 1 mL/min): *(R)*-enantiomer, $R_t = 13.2 \text{ min}$, *(S)*-enantiomer, $R_t = 17.5 \text{ min}$.

Synthesis of (S)-o-Anisylethylphenylphosphine oxide

Starting from *(1S,2S)*-2-tolylsulfonamidocyclohexyl-*(S)*-(2-methoxyphenyl)phenylphosphinate ($M = 499.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 100 \text{ mg}$, $n = 0.2 \text{ mmol}$). Ethylmagnesium bromide (3M in Et_2O , $V = 0.4 \text{ mL}$, $n = 1.2 \text{ mmol}$, 6 eq) was added. The product was purified by column chromatography (AcOEt, $R_f = 0.14$) as a colorless oil with 97/3 e.r. ($M = 269.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 32.4 \text{ mg}$, $n = 0.12 \text{ mmol}$, 60% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00$ (ddd, $J = 12.7, 7.5, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (ddd, $J = 11.7, 7.9, 1.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.04 (dd, $J = 7.2, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.2, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.43 – 2.24 (m, 2H), 1.16 (dt, $J = 18.2, 7.7 \text{ Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 33.6$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8$ (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, C), 134.7 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, CH), 134.0 (d, $J = 99.6 \text{ Hz}$, C), 133.7 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, CH), 131.2 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, CH), 130.7 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 2 x CH), 128.2 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2 x CH), 121.2 (d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, CH),

120.3 (d, $J = 99.9$ Hz, C), 110.7 (d, $J = 6.6$ Hz, CH), 55.2 (CH₃), 22.2 (d, $J = 74.2$ Hz, CH₂), 5.6 (d, $J = 5.4$ Hz, CH₃). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.1$ ($c = 1.03$, CHCl₃), lit.²⁹¹ $+29.1$ ($c = 1$, CHCl₃, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ of (*R*)-enantiomer). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁹¹ Chiral HPLC (chiralpack Heptane/IPA 85/15 1 mL/min): (*R*)-enantiomer, $R_t = 12.2$ min, (*S*)-enantiomer, $R_t = 18.7$ min.

Synthesis of (*S*)-Ethylmethylphenylphosphine oxide

Starting from (*1S,2S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexyl-(*R*)-(methyl)phenylphosphinate (M = 407.46 g.mol⁻¹, m = 100 mg, n = 0.25 mmol, 6 eq). Ethylmagnesium bromide (C = 3.0 M in Et₂O, V = 0.5 mL, n = 1.5 mmol) was added. The product was purified by column chromatography (AcOEt/MeOH 5%, R_f = 0.15) as a colorless oil with an enantiomeric ratio over 99/1 (M = 168.18 g.mol⁻¹, m = 34.0 mg, n = 0.2 mmol, 82% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70$ (ddd, $J = 11.2, 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 7.57 – 7.40 (m, 3H), 2.07 – 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 12.7$ Hz, 3H), 1.11 (dt, $J = 17.4, 7.7$ Hz, 3H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): $\delta = 39.0$; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.5$ (d, $J = 95.4$ Hz, C), 131.6 (d, $J = 2.7$ Hz, CH), 130.1 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 x CH), 128.6 (d, $J = 11.4$ Hz, 2 x CH), 24.7 (d, $J = 71.3$ Hz, CH₂), 15.4 (d, $J = 69.5$ Hz, CH₃), 5.7 (d, $J = 5.0$ Hz, CH₃). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.7$ ($c = 2.2$, MeOH), lit.²³⁴ $+24$ ($c = 1$, MeOH, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ of (*R*)-enantiomer). Spectroscopic data matched previous literature report.²³⁴ Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/IPA 99/1 1 mL/min): (*S*)-enantiomer, $R_t = 178.8$ min, (*R*)-enantiomer, $R_t = 182.3$ min.

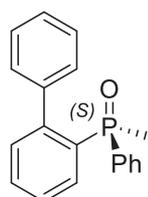
Synthesis of (*S*)-Methylphenyl(*iso*-propyl)phosphine oxide

Starting from (*1S,2S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexyl-(*R*)-(methyl)phenylphosphinate (M = 407.46 g.mol⁻¹, m = 100 mg, n = 0.25 mmol). *iso*-propylmagnesium chloride (C = 2.0 M in THF, V = 0.75 mL, n = 1.5 mmol, 6 eq) was added. The product was purified by column chromatography (AcOEt/MeOH 5%, R_f = 0.17) as a colorless oil with an enantiomeric ratio over 99/1 (M = 182.20 g.mol⁻¹, m = 22.7 mg, n = 0.13 mmol, 50% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.75 - 7.63$ (m, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 2.10 – 1.90 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 1.19 (dd, $J = 16.3, 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (dd, $J = 16.4, 7.2$ Hz, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): $\delta = 43.3$; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 132.6$ (d, $J = 92.8$ Hz, C), 131.5 (d, $J = 2.7$ Hz, CH), 130.5 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 x CH), 128.5 (d, $J = 11.1$ Hz, 2 x CH), 29.6 (d, $J = 71.5$ Hz, CH), 15.5 (d, $J = 2.5$ Hz,

²⁹¹ Brown, J. M.; Carey, J. V.; Russell, M. J. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4877–4886.

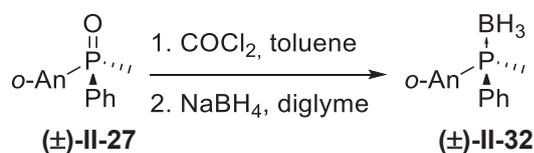
CH₃), 15.3 (d, $J = 2.5$ Hz, CH₃), 12.9 (d, $J = 67.7$ Hz, CH₃). $[\alpha]_D^{25} = -22.0$ ($c = 1.38$, MeOH), lit.²³⁶ -22.6 ($[\alpha]_D^{25}$ of (*S*)-enantiomer). Spectroscopic data matched previous literature report.²³⁶ Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/IPA 98/2 1 mL/min): (*S*)-enantiomer, $R_t = 46.8$ min, (*R*)-enantiomer, $R_t = 52.0$ min.

Synthesis of (*S*)-biphenylmethylphenylphosphine oxide



Starting from (*1S,2S*)-2-tolylsulfonamidocyclohexyl-(*S*)-(biphenyl)phenylphosphinate ($M = 545.63$ g.mol⁻¹, $m = 100$ mg, $n = 0.18$ mmol). Methylmagnesium chloride ($C = 3.0$ M in THF, $V = 360$ μ L, $n = 1.1$ mmol, 6 eq). The product was purified by column chromatography (AcOEt, $R_f = 0.22$) as a colorless oil with 96/4 e.r. ($M = 292.32$ g.mol⁻¹, $m = 41.7$ mg, $n = 0.14$ mmol, 78% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91$ (ddd, $J = 13.1, 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.5, 7.5, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.17 (m, 10H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 13.3$ Hz, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): $\delta = 31.1$; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.0$ (d, $J = 9.4$ Hz, C), 140.7 (d, $J = 3.9$ Hz, C), 134.9 (d, $J = 102.5$ Hz, C), 132.5 (d, $J = 98.7$ Hz, C), 132.6 (d, $J = 9.9$ Hz, CH), 131.5 (CH), 131.4 (d, $J = 12.5$ Hz, CH), 131.1 (d, $J = 2.8$ Hz, CH), 130.4 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 x CH), 129.8 (2 x CH), 128.2 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.0 (d, $J = 11.5$ Hz, CH), 16.73 (d, $J = 74.3$ Hz, CH₃). $[\alpha]_D^{25} = -27.0$ ($c = 1.67$, MeOH). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁹² Chiral HPLC (Chiralpack Heptane/IPA 95/5 1 mL/min): (*S*)-enantiomer, $R_t = 34.5$ min, (*R*)-enantiomer, $R_t = 41.5$ min.

Synthesis of racemic methylphenyl-*o*-anisylphosphine-borane complex



Racemic methylphenyl-*o*-anisylphosphine-borane complex was prepared from racemic methylphenyl-*o*-anisylphosphine oxide using the reduction method described by G. Gilheany *et coll.*²⁹³ To a stirred solution of methylphenyl-*o*-anisylphosphine oxide ($M = 246.25$ g.mol⁻¹, $m = 49$ mg, $n = 0.20$ mmol, 1.0 eq) in toluene ($V = 2$ mL) under inert atmosphere, was added oxalyl chloride ($M = 126.92$ g.mol⁻¹, $d = 1.48$, $m = 28$ mg, $V = 19$ μ L, $n = 0.22$

²⁹² King, G.; Gilheany, D. G.; Cumming, G., R. Method for increasing the enantiomeric excess of chiral phosphine oxides, sulphides, imides and boranes. WO Patent 004,278/A1, January 14, 2010.

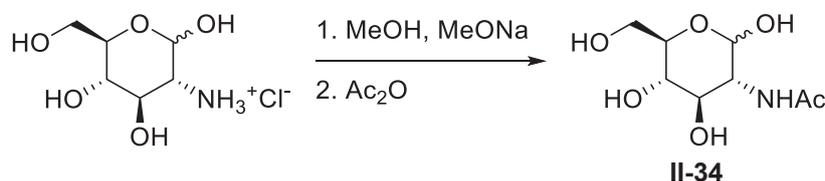
²⁹³ Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 817–819.

mmol, 1.1 eq) at room temperature. The mixture was stirred for 30 minutes and sodium borohydride ($M = 37.83 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 16 \text{ mg}$, $n = 0.42 \text{ mmol}$, 2.1 eq) in solution in diglyme ($V = 2 \text{ mL}$) was added dropwise to the reaction mixture. The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour, washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The product was purified by filtration through a silica plug eluting with toluene. ($M = 244.08 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 46.4 \text{ mg}$, $n = 0.19 \text{ mmol}$, 95% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (ddd, $J = 13.8, 7.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.52 (dddd, $J = 8.4, 7.4, 1.8, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.09 (dddd, $J = 7.5, 2.0, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.90 (ddd, $J = 8.3, 3.4, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.99 (bq, $J = 86.2 \text{ Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.5$ (dd, $J = 60.8 \text{ Hz}$); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): $\delta = -37.2$ (d, $J = 60.8 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.4$ (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, C), 135.7 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, CH), 133.7 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, CH), 131.3 (d, $J = 59.4 \text{ Hz}$, C), 131.2 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 2 x CH), 130.4 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, CH), 128.3 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 2 x CH), 121.1 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, CH), 117.4 (d, $J = 54.4 \text{ Hz}$, C), 111.2 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, CH), 55.4 (s, CH_3), 10.5 (d, $J = 42.3 \text{ Hz}$, CH_3).

BH_3 Chiral phenylanisylmethylphosphine was synthesized in a one-pot procedure.
 $\text{Ph} \begin{array}{c} \text{BH}_3 \\ | \\ \text{P} \\ / \backslash \\ \text{An} \end{array}$ 2-*p*-Tosylaminocyclohexanol ($M = 269.36 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 50 \text{ mg}$, $n = 0.186 \text{ mmol}$, 1.0 eq) was placed in an dried and inert sclenk. Anhydrous dichloromethane ($V = 0.4 \text{ mL}$) was added. The *N*-methylimidazole ($M = 82.11 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.03$, $m = 34 \text{ mg}$, $V = 33 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.41 \text{ mmol}$, 2.2 eq) and dichlorophenylphosphine ($M = 178.98 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.319$, $m = 37 \text{ mg}$, $V = 28 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.20 \text{ mmol}$, 1.1 eq) were slowly added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was then cooled to -78°C and *o*-anisylmagnesium bromide ($C = 1.0 \text{ M}$ in THF, $V = 625 \text{ }\mu\text{L}$, $n = 0.63 \text{ mmol}$, 3.3 eq) was added. After 1 hour at this temperature, the mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was stirred for another hour and was evaporated under reduced pressure. Methylmagnesium chloride ($C = 3.0 \text{ M}$ in THF, $V = 0.4 \text{ mL}$, $n = 1.2 \text{ mmol}$, 6.3 eq) was then added to the previous crude and the mixture was degassed using three cycles of freezer-pump-thaw process. Finally, the mixture was heated to 40°C for 2 hours, cooled to room temperature, quenched with one drop of a saturated ammonium chloride solution and treated with borane dimethylsulfide complex. Crude of the reaction showed an enantiomeric ratio of 74/26. Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/IPA 98/2 0.5 mL/min): (*S*)-enantiomer, $R_t = 23.4 \text{ min}$, (*R*)-enantiomer, $R_t = 27.1 \text{ min}$.

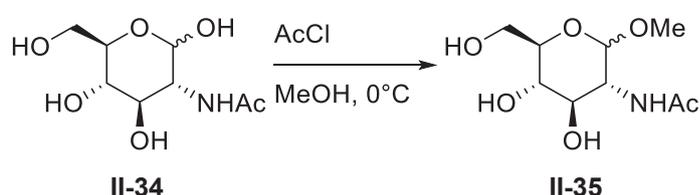
• **Preparation of protected methyl 2-amino-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-D-glucopyranose**

Synthesis of N-Acetyl-D-glucosamine II-34 starting from D-glucosamine hydrochloride



In a dried and inert two-necked 250 mL round bottom flask, D-glucosamine ($M = 215.63 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 21.5 \text{ g}$, $n = 0.10 \text{ mol}$, 1.0 eq) was added to a solution of sodium methanolate (previously prepared by dissolving an equivalent of sodium ($M = 22.99 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 2.30 \text{ g}$, $n = 0.10 \text{ mol}$, 1.0 eq in 100 mL of methanol). After 15 minutes of stirring, sodium chloride was then filtrated under argon and washed with anhydrous methanol. Acetic anhydride ($M = 102.09 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.08$, $m = 12.25 \text{ g}$, $V = 11.3 \text{ mL}$, $n = 0.12 \text{ mol}$, 1.2 eq) was then added at room temperature. The product started to precipitate and the reaction was conducted overnight. The mixture was cooled to 5°C and the product was filtered, washed successively with cold methanol and ether. *N*-Acetylglucosamine **II-34** was obtained as an α/β mixture (ratio $> 9/1$). ($M = 221.21 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 22.10 \text{ g}$, $n = 0.10 \text{ mol}$, quasi-quantitative yield). $m.p. = 195\text{-}199^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 7.63$ (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.01 – 4.76 (m, 2H), 4.62 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.41 (dd, $J = 5.6, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 – 3.33 (m, 5H), 3.17 – 2.99 (m, 1H), 1.82 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): $\delta = 169.4$ (C), 90.6 (CH), 72.1 (CH), 71.2 (CH), 70.5 (CH), 61.2 (CH_2), 54.3 (CH), 22.7 (CH_3). Spectroscopic data matched previous literature report.²⁹⁴

Synthesis of methyl 2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranoside II-35

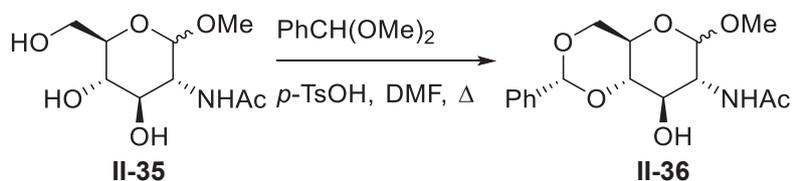


In a schlenk tube was dissolved **II-34** ($M = 221.21 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 3.6 \text{ g}$, $n = 16.27 \text{ mmol}$, 1.0 eq) into 70 mL of fresh distilled methanol and acetyl chloride ($M = 78.50 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.11$, $m = 5.77 \text{ g}$, $V = 5.2 \text{ mL}$, $n = 73.53 \text{ mmol}$, 4.5 eq) were added slowly using a cooling

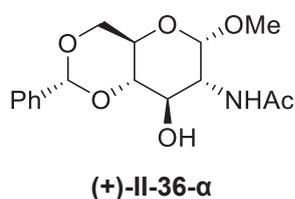
²⁹⁴ Otte, D. A. L.; Borchmann, D. E.; Lin, C.; Weck, M.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1566–1569.

bath. The resulting mixture was stirred at room temperature for 23 hours and the solvent was evaporated affording crude methyl-*N*-acetyl-D-glucosamine as a white solid in quantitative yield as α/β (3/2) anomeric mixture. ($M = 235.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 3.82 \text{ g}$, $n = 16.23 \text{ mmol}$, quasi-quantitative yield). ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 4.70$ (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 0.6H, H-1 $_{\alpha}$), 4.35 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 0.4H, H-1 $_{\beta}$), 3.95 (dd, $J = 10.6, 3.4 \text{ Hz}$, 0.6H, H-2 $_{\alpha}$), 3.90 (dd, $J = 11.9, 1.9 \text{ Hz}$, 0.4H), 3.85 (dd, $J = 11.9, 2.4 \text{ Hz}$, 0.6H), 3.76 – 3.65 (m, 2.0H), 3.60 – 3.45 (m, 2.0H), 3.40 (s, 1.8H, OCH $_{3\alpha}$), 3.36 (s, 1.2H, OCH $_{3\beta}$), 3.25 – 3.20 (m, 0.4H), 2.14 (s, 1.2H, CH $_{3\beta}$), 2.12 (s, 1.8H, CH $_{3\alpha}$); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 173.9$ (C $_{\beta}$), 173.5 (C $_{\alpha}$), 101.7 (C-1 $_{\beta}$), 98.0 (C-1 $_{\alpha}$), 76.6 (C-5 $_{\beta}$), 74.5 (C-3 $_{\beta}$), 72.3 (C-5 $_{\alpha}$), 71.3 (C-3 $_{\alpha}$), 70.8 (C-4 $_{\alpha}$), 70.6 (C-4 $_{\beta}$), 61.2 (C-6 $_{\beta}$), 61.1 (C-6 $_{\alpha}$), 56.7 (C-2 $_{\alpha}$), 55.7 (C-2 $_{\beta}$), 54.7 (OCH $_{3\beta}$), 54.1 (OCH $_{3\alpha}$), 20.6 (CH $_{3\beta}$), 20.3 (CH $_{3\alpha}$).²⁷⁷

Synthesis of methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-D-glucopyranoside (-)-II-36

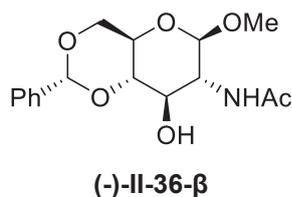


In a schlenk tube, methyl-*N*-acetyl-D-glucosamine **II-35** ($M = 235.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 3.62 \text{ g}$, $n = 15.39 \text{ mmol}$, 1.0 eq) were dissolved in 40 mL of anhydrous DMF and 4.88 mL of benzaldehyde dimethylacetal ($M = 152.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 1.014$, $m = 4.97 \text{ g}$, $V = 4.9 \text{ mL}$, $n = 32.64 \text{ mmol}$, 2.1 eq) and *p*-toluene sulfonic acid ($M = 172.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 55 \text{ mg}$, $n = 0.32 \text{ mmol}$, 0.02 eq) were added. The mixture was stirred at 70 °C for 4 h. After TLC showed completion of the reaction the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between 100 mL of chloroform and 50 mL of saturated sodium hydrogen carbonate solution. The organic layer from the partition was separated, washed with 30 mL of brine, dried over Na $_2$ SO $_4$, filtered and evaporated. The remaining undissolved material was added to the crude mixture. Purification of product and separation of the two anomers were obtained after flash chromatography on silica column using CHCl $_3$:MeOH (98:2) as mobile phase.



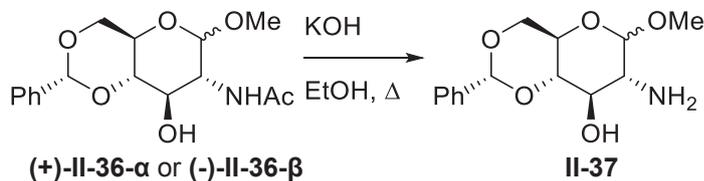
The product was purified by column chromatography as an off-white solid. ($M = 323.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 2.99 \text{ g}$, $n = 9.23 \text{ mmol}$, 60% yield). m.p. = 290°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 7.53$ – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 5.89 (br d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.56

(s, 1H), 4.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.23 (ddd, $J = 9.2, 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.90 (br dd, $J = 9.2, 9.1$ Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 9.1, 9.0$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.12 (br s, 1H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 171.5 (C), 137.1 (C), 129.2 (CH), 128.3 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 102.0 (CH), 98.8 (CH), 82.1 (CH), 71.0 (CH), 68.6 (CH_2), 62.3 (CH), 55.1 (CH_3), 54.0 (CH), 23.4 (CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.3$ ($c = 1.00$, MeOH), lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +90$ ($c = 0.11$, MeOH).

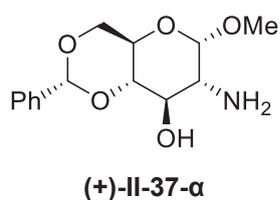


The product was purified by column chromatography as an off-white solid. ($M = 323.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 1.29 \text{ g}$, $n = 4.00 \text{ mmol}$, 26% yield), white solid. m.p. = 285°C . ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 7.56 - 7.45$ (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 - 7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 5.61 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 10.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 3H), 3.59 - 3.34 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 172.9$ (C), 138.3 (C), 129.1 (CH), 128.2 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 103.3 (CH), 102.1 (CH), 82.0 (CH), 71.8 (CH), 68.8 (CH), 66.8 (CH), 57.0 (CH_3), 56.4 (CH), 22.1 (CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59.7$ ($c = 0.21$, MeOH), lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -57$ ($c = 0.21$, MeOH).

Synthesis of methyl 2-amino-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-D-glucopyranoside II-38

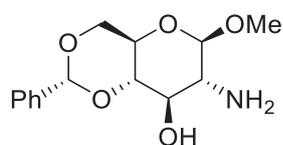


(+)-II-36-α or **(-)-II-36-β** were added to 30 mL of 4 M KOH in ethanol and heated at reflux overnight. After TLC (9:1 CHCl_3 -MeOH) showed completion of the reaction most of ethanol was evaporated under reduced pressure. After dilution with DCM the mixture was washed twice with water, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give the pure product.



Starting from **(+)-II-37-α** ($M = 323.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 1.14 \text{ g}$, $n = 3.53 \text{ mmol}$). The product was obtained as an off-white solid. ($M = 282.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 966.7 \text{ mg}$, $n = 3.42 \text{ mmol}$, 97% yield) m.p. = 155°C . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54 - 7.45$ (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.57 (m, 3H), 3.46 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 9.4, 3.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.4$ (C), 129.4 (CH), 128.5 (2 x CH), 126.5

(2 x CH), 102.1 (CH), 101.4 (CH), 82.2 (CH), 71.9 (CH), 69.2 (CH), 62.7 (CH), 56.8 (CH), 55.6 (CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +47.4$ (c = 0.27, CHCl₃), lit. $[\alpha]_D^{25} = +103.1$ (c = 0.905, CHCl₃).

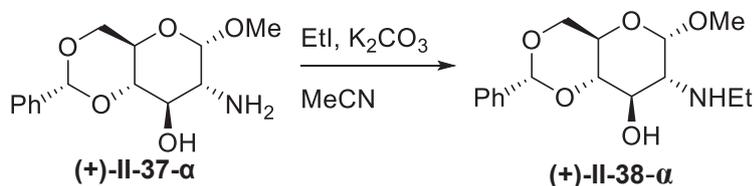


(-)-II-37-β

Starting from **(-)-II-37-β** ($M = 323.35 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 0.2 \text{ g}$, $n = 0.62 \text{ mmol}$). The product was obtained as an off-white solid. ($M = 282.31 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 127.8 \text{ mg}$, $n = 0.45 \text{ mmol}$, 73% yield). $m.p. = 155 \text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55 - 7.45$ (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 – 7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 5.54 (s, 1H), 4.33 (dd, $J = 10.4, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.2, 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.2, 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 8.4, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.49 (br s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.0$ (C), 129.2 (CH), 128.2 (2 x CH), 126.2 (2 x CH), 105.0 (CH), 101.8 (CH), 81.2 (CH), 72.8 (CH), 68.6 (CH), 66.3 (CH), 57.7 (CH), 57.3 (CH₃). $[\alpha]_D^{25} = -39.3$ (c = 0.22, CHCl₃), lit. $[\alpha]_D^{25} = -55.6$ (c = 0.90, CHCl₃).

• **Functionalization of methyl 2-amino-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-*D*-glucopyranoside**

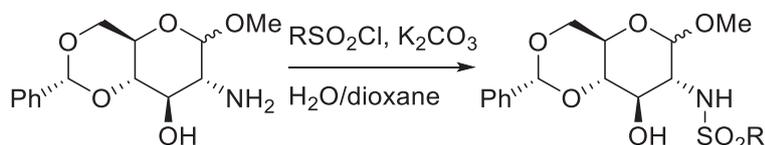
Synthesis of methyl 2-ethylamino-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- α -*D*-glucopyranoside (+)-II-38



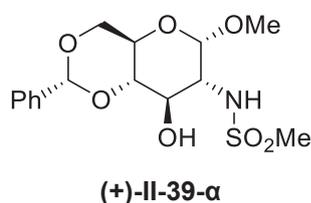
In a dried and inerted schlenk were placed **(+)-II-37-α** ($M = 281.31 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 200.0 \text{ mg}$, $n = 0.71 \text{ mmol}$, 1.0 eq) and potassium carbonate ($M = 138.20 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 108 \text{ mg}$, $n = 0.78 \text{ mmol}$, 1.1 eq). Anhydrous acetonitrile was added ($V = 10 \text{ mL}$) and ethyl iodide ($M = 155.97 \text{ g.mol}^{-1}$, $d = 1.94$, $m = 121.8 \text{ mg}$, $V = 63 \text{ } \mu\text{L}$, $n = 0.78 \text{ mmol}$, 1.1 eq). The mixture was then heated to 60°C for 22 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in dichloromethane and washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography as an off-white solid. ($M = 309.36 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 83.5 \text{ mg}$, $n = 0.27 \text{ mmol}$, 38% yield, $R_f = 0.16$ MeOH/AcOEt 1/10). $m.p. = 95-97^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55 - 7.42$ (m, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (ddd, $J = 4.0, 4.0, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 – 3.66 (m, 3H), 3.61 – 3.45 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.00 – 2.10 (m, 5H), 1.09 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 137.2$ (C), 128.9 (CH), 128.0 (2 x CH), 126.2 (2 x CH), 101.7 (CH), 98.2 (CH), 81.9 (CH), 69.2 (CH), 68.9 (CH₂), 62.7 (CH), 62.2 (CH), 55.2 (CH₃), 41.6 (CH₂), 15.6 (CH₃). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +101.7$ (c = 1.01, CHCl₃), lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +108$ (c = 1.0, CHCl₃).²⁹⁵ Spectroscopic data matched previous literature report.²⁸⁰

Sulfonylation of methyl 2-amino-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-D-glucopyranoside



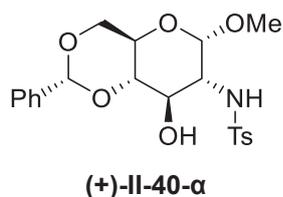
Methyl 2-amino-4,6-benzylidene-2-deoxy-2-glucopyranoside **(+)-II-37- α** or **(-)-II-37- β** ($M = 281.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 200 \text{ mg}$, $n = 0.71 \text{ mmol}$, 1.0 eq) and potassium carbonate were dissolved in 1/1 water/dioxane mixture ($V = 5 \text{ mL}$). The suitable sulfonylchloride (1.1 eq) was then added and the mixture was stirred for 4 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was dissolved in chloroform, washed successively with a saturated sodium carbonate solution and brine. The organic phase was then dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography on silica gel.



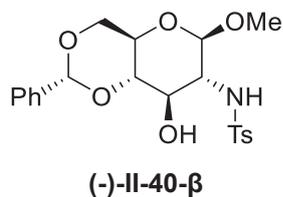
Starting from **(+)-II-37- α** and methylsulfonyl chloride ($M = 114.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 1.48$, $m = 88.8 \text{ mg}$, $V = 60 \mu\text{L}$, $n = 0.78 \text{ mmol}$, 1.1 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 359.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 91.9 \text{ mg}$, $n = 0.26 \text{ mmol}$, 36% yield, $R_f = 0.14$ Cy/AcOEt 7/3) as a white solid. m.p. 207–210°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.52 - 7.44$ (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.28 (ddd, $J = 3.3, 3.3, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 – 3.67 (m, 3H), 3.63 – 3.44 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.84 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 136.9$ (C), 129.4 (CH), 128.4 (2 x C), 126.2 (2 x C), 102.0 (CH), 100.0 (CH), 81.8 (CH), 70.1 (CH), 68.8 (CH₂), 62.1 (CH), 57.7 (CH), 55.6 (CH₃), 42.0 (CH₃). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.8$ (c = 2.175, CHCl₃), lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +60.0$ (c = 0.60, CHCl₃).²⁹⁶ Spectroscopic data matched previous literature report.²⁹⁶

²⁹⁵ Gibbs, C. F.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 290–296.

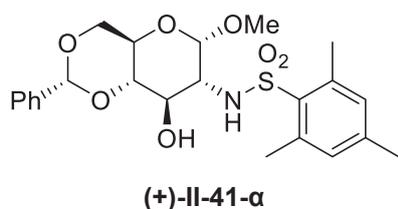
²⁹⁶ Bauer, T.; Smoliński, S. *Appl. Catal., A* **2010**, *375*, 247–251.



Starting from **(+)-II-37-α** and *p*-tolylsulfonyl chloride ($M = 190.65 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 148.9 \text{ mg}$, $n = 0.78 \text{ mmol}$, 1.1 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 435.49 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 244.3 \text{ mg}$, $n = 0.56 \text{ mmol}$, 79% yield, $R_f = 0.17 \text{ Cy/AcOEt } 7/3$) as a white solid. m.p. = 182 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 5.50 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J = 9.0, 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.5, 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.6$ (C), 137.3 (C), 136.6 (C), 129.5 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.0 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 126.0 (2 x CH), 101.6 (CH), 98.4 (CH), 80.9 (CH), 69.1 (CH), 68.4 (CH_2), 61.9 (CH), 57.9 (CH), 55.2 (CH_3), 21.3 (CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.0$ ($c = 0.97$, CHCl_3), lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.4$ ($c = 0.77$, CHCl_3).²⁷⁹ Spectroscopic data matched previous literature report.²⁷⁹



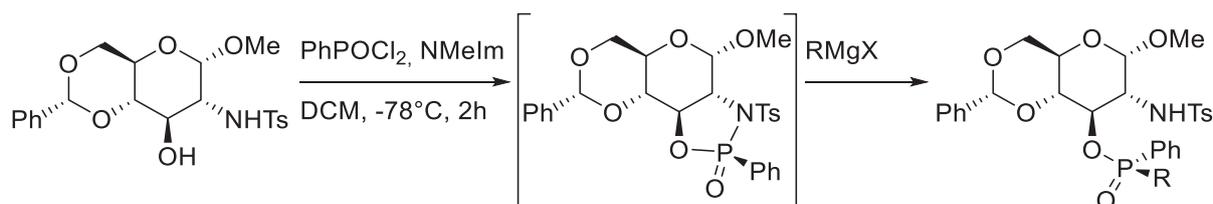
Starting from **(-)-II-37-β** and *p*-tolylsulfonyl chloride ($M = 190.65 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 148.9 \text{ mg}$, $n = 0.78 \text{ mmol}$, 1.1 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 435.49 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 173.2 \text{ mg}$, $n = 0.40 \text{ mmol}$, 56% yield, $R_f = 0.19 \text{ Cy/AcOEt } 7/3$) as a white solid. m.p. = 180 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.51 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.29 (dd, $J = 10.5, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.90 (br dd, $J = 9.3, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J = 10.5, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.3, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 3.22 – 3.12 (m, 4H), 2.44 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.6$ (C), 137.4 (C), 136.9 (C), 129.5 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.3 (2 x CH), 102.5 (CH), 101.9 (CH), 80.9 (CH), 71.6 (CH), 68.5 (CH_2), 66.2 (CH), 61.0 (CH), 57.0 (CH_3), 21.6 (CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58.0$ ($c = 0.965$, CHCl_3), lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.9$ ($c = 0.56$, CHCl_3).²⁹⁶ Spectroscopic data matched previous literature report.²⁹⁶



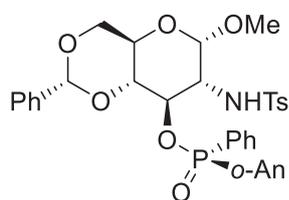
Starting from **(+)-II-37-α** and mesitylsulfonyl chloride ($M = 218.70 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 170.6 \text{ mg}$, $n = 0.78 \text{ mmol}$, 1.1 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 463.55 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 190.9 \text{ mg}$, $n = 0.41 \text{ mmol}$, 58% yield, $R_f = 0.2 \text{ Cy/AcOEt } 7/3$) as a white solid. m.p. = 215-218°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48 - 7.41$ (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 6.97 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 3.88 – 3.64 (m, 3H), 3.49 (dd, $J =$

9.1, 9.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.51 (s, 1H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ = 142.7 (C), 140.5 (C), 138.6 (C), 136.8 (C), 135.8 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (2 x CH), 126.1 (2 x CH), 101.7 (CH), 99.3 (CH), 81.3 (CH), 69.5 (CH), 68.6 (CH₂), 62.1 (CH), 58.0 (CH), 55.5 (CH₃), 24.0 (2 x CH₃), 19.3 (CH₃). $[\alpha]_D^{20}$ = +20.3 (c = 2.16, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd 486.1557 found 486.1541.

- **Synthesis and ring opening of oxazaphospholidine derived from methyl 2-*N-p*-tolylsulfonamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- β -*D*-glucopyranoside**



In a schlenk tube were placed methyl 2-*N-p*-tolylsulfonamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- β -*D*-glucopyranoside ($M = 435.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 100 \text{ mg}$, $n = 0.23 \text{ mmol}$, 1.0 eq) and anhydrous dichloromethane ($V = 1 \text{ mL}$). *N*-Methylimidazole ($M = 82.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 1.03$, $m = 41 \text{ mg}$, $V = 40 \mu\text{L}$, $n = 0.50 \text{ mmol}$, 2.2 eq) was then added and the mixture was cooled to -78°C . Phenylphosphonic dichloride ($M = 178.98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 1.319$, $m = 45 \text{ mg}$, $V = 34 \mu\text{L}$, $n = 0.25 \text{ mmol}$, 1.1 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred 2 hours at this temperature and 1 hour at room temperature. At this point, ^{31}P NMR shows two peaks at 28.3 ppm (0.06P) and 23.8 ppm (0.94P). The mixture was cooled back at -78°C and the suitable Grignard reagent (3.3 eq) was slowly added. The reaction was conducted overnight and quenched with saturated ammonium chloride solution, and washed with brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography on silica gel.



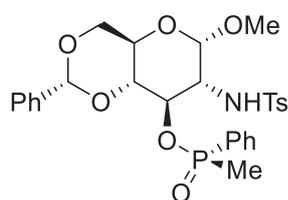
(-)-II-43- α

The product was purified by column chromatography on silica gel. ($M = 558.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 106 \text{ mg}$, $n = 0.19 \text{ mmol}$, 83% yield, $R_f = 0.35$ Cy/AcOEt 7/3). Only one diastereoisomer was detected by ^{31}P NMR. m.p. = 232°C . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 8.00 (ddd, $J = 13.7, 7.5, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 5H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 7.06 (br d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.90 (dddd, $J = 7.5, 7.5, 2.7, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.17 (dd, $J = 8.1, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 3.79 – 3.54 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (ddd, $J = 10.1, 3.6, 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz,

CDCl₃) : δ = 37.1; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 160.7 (d, J = 4.4 Hz, C), 142.5 (C), 137.0 (C), 136.8 (C), 135.1 (d, J = 7.0 Hz, CH), 134.7 (d, J = 1.8 Hz, CH), 131.7 (d, J = 3.0 Hz, CH), 131.6 (d, J = 10.8 Hz, 2 x CH), 131.4 (d, J = 147.7 Hz, C), 129.3 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.6 (d, J = 14.1 Hz, 2 x CH), 127.2 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 120.0 (d, J = 12.7 Hz, CH), 117.8 (d, J = 131.8 Hz, C), 111.2 (d, J = 7.9 Hz, CH), 102.3 (CH), 100.5 (CH), 80.2 (d, J = 4.8 Hz, CH), 71.0 (d, J = 5.9 Hz, CH), 69.0 (CH₂), 62.5 (CH), 57.3 (CH), 56.0 (CH₃), 54.2 (CH₃), 21.5 (CH₃). $[\alpha]_D^{25}$ = -30.8 (c = 0.22, CHCl₃). HRMS [M+Na]⁺ C₃₄H₃₆NNaO₉PS calcd 688.1741 found 688.1734.

X-ray diffraction analysis

Empirical formula: C₃₄H₃₆NO₉PS; molecular weight = 665.70 g.mol⁻¹; crystal system: orthorhombic; space group: P2₁2₁2₁; a = 16.3644(6) Å; b = 15.9689(6) Å; c = 12.8284(5) Å; V = 3352.4(2) Å³; crystal description: needle; crystal color: colorless; crystal size: 0.229×0.273×0.729 mm³; Z = 4 ; T = 293 K; d = 1.331; μ = 0.119 mm⁻¹; Number of independent reflections: 7801; R_{int} = 0.021; R(F) = 0.0422; R_w(F) = 0.0511; S = 1.07; $\Delta\rho_{\min}$ = -0.17 e⁻.Å⁻³; $\Delta\rho_{\max}$ = +0.21 e⁻.Å⁻³; Number of reflections used: 4899; Number of refined parameters: 416; absorption correction: analytical.



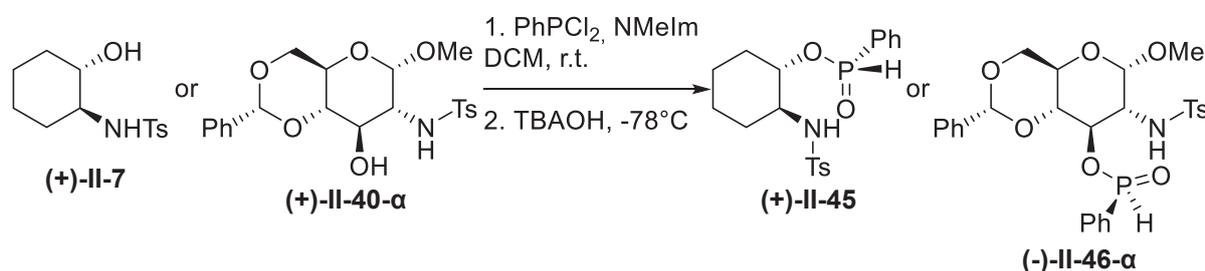
(-)-II-44-α

The product was purified by column chromatography on silica gel followed by recrystallisation using heptane/*iso*-propanol 85/15 (M = 573.60 g.mol⁻¹, m = 110 mg, n = 0.19 mmol, 83% yield, R_f = 0.12 Cy/AcOEt 7/3). m.p. = 109 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.71 - 7.54 (m, 5H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.68 (ddd, J = 9.4, 9.4, 9.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.0, 9.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H, CH₃), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.59 (d, J = 14.1 Hz, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) : δ = 48.2; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 142.8 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 132.4 (d, J = 2.8 Hz, CH), 131.1 (d, J = 136.9 Hz, C), 130.7 (d, J = 10.4 Hz, 2 x CH), 129.2 (3 x CH), 128.5 (d, J = 13.3 Hz, 2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 126.0 (2 x CH), 101.8 (CH), 100.2 (CH), 80.1 (d, J = 3.6 Hz, CH), 70.8 (d, J = 5.9 Hz, CH), 68.9 (CH₂), 62.6 (CH), 57.1 (CH), 56.0 (CH₃), 21.4 (CH₃), 15.9 (d, J = 94.5 Hz, CH₃). $[\alpha]_D^{25}$ = - 6.15 (c = 0.805, CHCl₃). HRMS [M+Na]⁺ C₂₈H₃₂NNaO₈PS calcd 596.1484 found 596.1480.

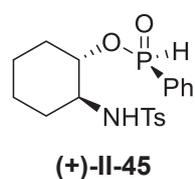
X-ray diffraction analysis

Empirical formula: C₃₁H₄₀NO₉PS; molecular weight = 633.70 g.mol⁻¹; crystal system: monoclinic; space group: P 1₂1; a = 10.2628(5) Å; b = 8.9164(4) Å; c = 18.5939(9) Å; β = 105.023(5)°; V = 1643.33(14) Å³; crystal description: needle; crystal color: colorless; crystal size: 0.142×0.175×0.515 mm³; Z = 2 ; T = 293 K; d = 1.289; μ = 0.200 mm⁻¹; Number of independent reflections: 6292; R_{int} = 0.026; R(F) = 0.0409; R_w(F) = 0.0406; S = 1.15; Δρ_{min} = -0.23 e⁻.Å⁻³; Δρ_{max} = +0.19 e⁻.Å⁻³; Number of reflections used: 3953; Number of refined parameters: 389; absorption correction: analytical.

• **Synthesis of secondary phosphine oxide by hydrolysis of oxazaphospholidine**

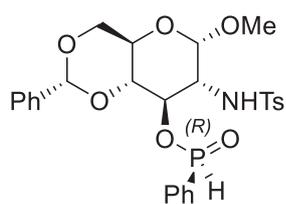


In a dried and inert schlenk was placed either (*1S,2S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol (+)-II-7 (M = 269.36 g.mol⁻¹, m = 104.0 mg, n = 0.39 mmol, 1.0 eq) or glucosamine derivative (+)-II-40-α (M = 435.49 g.mol⁻¹, m = 168.1 mg, n = 0.39 mmol, 1.0 eq). Dichloromethane (V = 0.8 mL), *N*-methylimidazole (M = 82.11 g.mol⁻¹, d = 1.03, m = 70.0 mg, V = 68 μL, n = 0.85 mmol, 2.2 eq) and dichlorophenylphosphine (M = 178.98 g.mol⁻¹, d = 1.319, m = 76.0 mg, V = 58 μL, n = 0.425 mmol, 1.1 eq) were added to the reaction mixture. The reactants were stirred for 30 minutes at room temperature. At this point, ³¹P NMR shows one major peak at 160.8 ppm or 143.8 ppm for (+)-II-7 and (+)-II-40-α, respectively. The temperature was then allowed to decrease to -78°C before addition of the tetrabutylammonium hydroxide 30-hydrate (M = 799.93 g.mol⁻¹, m = 154.4 mg, n = 0.19 mmol, 0.5 eq). The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel.



Starting from (*1S,2S*)-2-*p*-tolylsulfonamidocyclohexanol II-7. The product was purified by column chromatography as a colorless oil (M = 393.44 g.mol⁻¹, m = 92.6 mg, n = 0.24 mmol, 61% yield, R_f = 0.21 Cy/AcOEt 1/1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 – 7.58 (m, 5H), 7.53 (d, J = 558.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 4.7 Hz, 1H),

4.15 (dddd, $J = 10.5, 10.0, 9.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J = 14.2, 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 4H), 2.18 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.44 (m, 3H), 1.41 – 1.10 (m, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.5$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.5$ (s, C), 137.5 (s, C), 133.2 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 131.0 (d, $J = 11.9$ Hz, 2xCH), 129.1 (s, 2xCH), 128.6 (d, $J = 136.8$ Hz, C), 128.6 (d, $J = 14.2$ Hz, 2xCH), 127.0 (s, 2xCH), 77.6 (d, $J = 6.5$ Hz, CH), 57.2 (d, $J = 3.0$ Hz, CH), 33.2 (s, CH_2), 32.7 (d, $J = 3.0$ Hz, CH_2), 23.7 (s, CH_2), 23.5 (s, CH_2), 21.33 (s, CH_3). $[\alpha]_D^{20} = +14.1$ ($c = 2.23$, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NNaO}_4\text{PS}$ calcd 416.1056 found 416.1045.

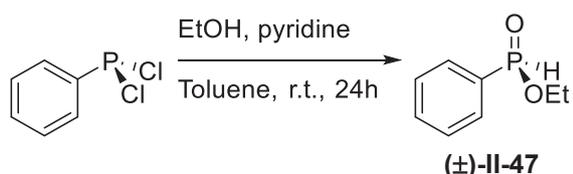


(-)-II-46-α

Starting from methyl 2-*p*-tolylsulfonamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- α -D-glucopyranoside (+)-II-40- α . The product was purified by column chromatography as colorless oil. ($M = 559.57$ g.mol $^{-1}$, $m = 116.6$ mg, $n = 0.21$ mmol, 54% yield, $R_f = 0.18$ Cy/AcOEt 6/4). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73 - 7.67$ (m, 2H), 7.67 – 7.53 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 573.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 5.54 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.91 – 3.64 (m, 3H), 3.54 (ddd, $J = 10.2, 8.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.0$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.9$ (s, C), 137.2 (s, C), 136.6 (s, C), 133.0 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 130.7 (d, $J = 12.3$ Hz, 2xCH), 129.2 (s, 2xCH), 129.1 (s, CH), 129.0 (d, $J = 135.7$ Hz, C), 128.4 (d, $J = 14.3$ Hz, 2xCH), 128.2 (s, 2xCH), 127.1 (s, 2xCH), 125.9 (s, 2xCH), 101.4 (s, CH), 99.9 (s, CH), 80.5 (d, $J = 2.0$ Hz, CH), 72.4 (d, $J = 6.5$ Hz, CH), 68.6 (s, CH_2), 62.3 (s, CH), 56.8 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 55.7 (s, CH_3), 21.3 (s, CH_3). $[\alpha]_D^{20} = -23.8$ ($c = 1.07$, CHCl_3). HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NNaO}_8\text{PS}$ calcd 582.1322 found 582.1318.

• Synthesis of racemic and enantioenriched secondary phosphine oxide

Synthesis of racemic ethyl phenylphosphinate

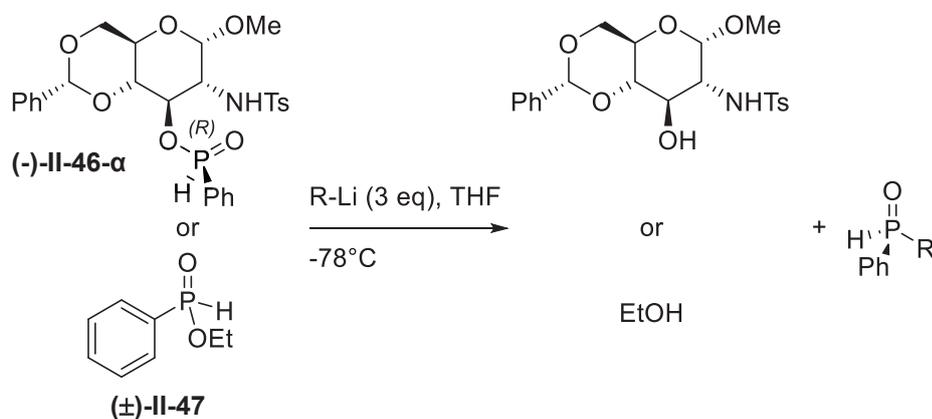


(±)-II-47

In a dried and inert shlenk were placed dichlorophenylphosphine ($M = 178.98$ g.mol $^{-1}$, $d = 1.319$, $m = 13.19$ g, $V = 10$ mL, $n = 73.7$ mmol, 1.0 eq) and toluene ($V = 10$ mL). A solution of ethanol ($M = 46.07$ g.mol $^{-1}$, $d = 0.789$, $m = 7.49$ g, $V = 9.5$ mL, $n = 162.1$ mmol, 2.2 eq) and pyridine ($M = 79.10$ g.mol $^{-1}$, $d = 0.98$, $m = 7.54$ g, $V = 7.7$ mL, $n = 95.3$ mmol,

1.3 eq) was added dropwise over 30 minutes. The mixture was stirred for 1.5 hour and allowed to sit without stirring overday. The resulting mixture was washed with saturated sodium bicarbonate solution and the aqueous layer was back-extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the pure product without further purification as a slight yellow oil. ($M = 170.15 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 9.28 \text{ g}$, $n = 54.5 \text{ mmol}$, 74% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.87 - 7.73$ (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 562.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 4.28 – 4.07 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) : $\delta = 24.6$; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 132.7$ (bs, CH), 130.5 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2xCH), 129.6 (d, $J = 131.8 \text{ Hz}$, C), 128.4 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 2xCH), 61.6 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, CH_2), 16.0 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, CH_3).

Synthesis of secondary phosphine oxide

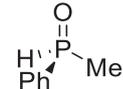


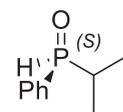
Preparation of secondary phosphine

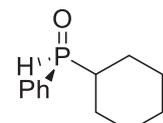
In a dried and inert schlenk was placed either the glucosamine derivative (-)-II-46-α ($M = 559.57 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 100 \text{ mg}$, $n = 0.179 \text{ mmol}$, 1.0 eq) or ethyl phenylphosphinate (±)-II-47 ($M = 170.15 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 85 \text{ mg}$, $n = 0.5 \text{ mmol}$, 1.0 eq) THF ($V = 1 \text{ mL}$) was added and the mixture was cooled to -78°C . The organolithium was then slowly added to the previous solution. 3 equivalents were used in the case of the glucosamine derivative and 2 equivalents in the case of the racemic phosphine. The resulting solution was then stirred for one hour at -78°C and quenched with saturated ammonium chloride solution at this temperature. The mixture was allowed to reach room temperature and was carefully extracted with dichloromethane. The organic extract was dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The product was then purified by column chromatography on previously dried silica gel.

General procedure for halogen-metal exchange

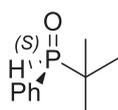
The organolithium, if not commercially available, can be prepared by metal-halogen exchange between *sec*-BuLi and the bromo derivative (1.03 eq) in THF (V = 1 mL). The bromo derivative was placed in a dried and inert schlenk with THF (V = 1 mL). The solution was then cooled to -78°C and *sec*-BuLi (C = 1.4 M in cyclohexane, 1.0 eq) was added. The mixture was stirred 30 minutes at -78°C and allowed to reach room temperature before being cooled back to -78°C.


 Starting from (\pm)-**II-47** (M = 170.15 g.mol⁻¹, m = 85 mg, n = 0.5 mmol, 1.0 eq). The product was purified by column chromatography (M = 140.12 g.mol⁻¹, m = 63.7 mg, n = 0.46 mmol, 91% yield, R_f = 0.11 Pentane/Et₂O/MeOH 1/4/0.05). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.63 (dq, J = 471.6, 3.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 3H), 1.79 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) : δ = 20.3; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 121.8 (d, J = 3.0 Hz, CH), 121.5 (d, J = 99.8 Hz, C), 119.0 (d, J = 11.2 Hz, 2 x CH), 118.4 (d, J = 12.6 Hz, 2 x CH), 5.8 (d, J = 68.8 Hz, CH₃). Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²²⁵

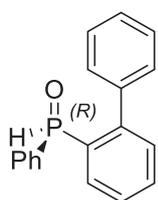

 Starting from (-)-**II-46-a** (M = 559.57 g.mol⁻¹, m = 100 mg, n = 0.179 mmol, 1.0 eq). The product was purified by column chromatography (M = 168.18 g.mol⁻¹, m = 30 mg, n = 0.177 mmol, 99% yield, e.r. 81/19, R_f = 0.18 Pentane/Et₂O/MeOH 1/4/0.02) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.31 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 456.9, 2.0 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 13.6, 7.3, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 1.12 (dd, J = 7.3, 11.0 Hz, 3H), 1.06 (dd, J = 7.3, 10.5 Hz, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) : δ = 39.3; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 132.4 (d, J = 2.8 Hz, CH), 130.3 (d, J = 10.2 Hz, CH), 129.7 (d, J = 93.0 Hz, C), 128.7 (d, J = 12.0 Hz, 2 x CH), 28.6 (d, J = 69.1 Hz, 2 x CH), 15.1 (d, J = 0.8 Hz, CH₃), 14.5 (d, J = 1.7 Hz, CH₃). Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/*i*-PrOH 97/3 0.5 mL/min): (*R*)-enantiomer, R_t = 84.6 min, (*S*)-enantiomer, R_t = 96.5 min. Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²²⁵


 Starting from (\pm)-**II-47** (M = 170.15 g.mol⁻¹, m = 85 mg, n = 0.5 mmol, 1.0 eq). The product was purified by column chromatography (M = 208.24 g.mol⁻¹, m = 41 mg, n = 84.3 mmol, 81% yield, R_f = 0.21 Pentane/Et₂O/MeOH 1/4/0.02). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 7.19 (bd, J = 456.7 Hz, 1H), 2.02 – 1.50 (m, 6H), 1.50 – 0.92 (m, 5H); ³¹P NMR

(121 MHz, CDCl₃) : δ = 36.7; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 132.2 (d, J = 2.5 Hz, CH), 130.2 (d, J = 10.3 Hz, 2 x CH), 129.8 (d, J = 92.9 Hz, C), 128.6 (d, J = 12.0 Hz, 2 x CH), 38.5 (d, J = 69.7 Hz, CH), 25.9 (d, J = 3.3 Hz, CH₂), 25.7 (d, J = 2.8 Hz, CH₂), 25.6 (CH₂), 25.1 (d, J = 0.9 Hz, CH₂), 24.4 (d, J = 2.2 Hz, CH₂). Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁹⁷

**II-51**

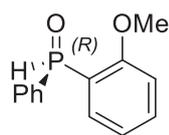
Starting from (-)-**II-46-a** (M = 559.57 g.mol⁻¹, m = 100 mg, n = 0.179 mmol, 1.0 eq). The product was purified by column chromatography (M = 182.20 g.mol⁻¹, m = 31 mg, n = 0.168 mmol, 94% yield, e.r. 85/15, R_f = 0.18 Pentane/Et₂O/MeOH 3/2/0.05). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 7.01 (d, J = 452.9 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 16.6 Hz, 9H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) : δ = 47.5; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 132.4 (d, J = 2.8 Hz, CH), 130.8 (d, J = 10.0 Hz, 2 x CH), 128.9 (d, J = 90.0 Hz, C), 128.4 (d, J = 11.8 Hz, 2 x CH), 31.9 (d, J = 69.2 Hz, C), 23.4 (d, J = 2.1 Hz, 3xCH₃). Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/*i*-PrOH 95/5 1 mL/min): (*R*)-enantiomer, R_t = 34.1 min, (*S*)-enantiomer, R_t = 22.5 min. Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²²⁵

**II-52**

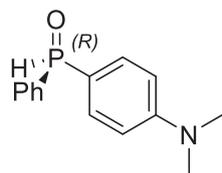
Starting from (-)-**II-46-a** (M = 559.57 g.mol⁻¹, m = 100 mg, n = 0.179 mmol, 1.0 eq). The product was purified by column chromatography (M = 278.29 g.mol⁻¹, m = 21 mg, n = 0.15 mmol, 42% yield, e.r. 84/16, R_f = 0.32 Et₂O). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.96 (ddd, J = 14.0, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 492.5 Hz, 1H), 7.60 (dddd, J = 7.5, 7.5, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dddd, J = 7.5, 7.5, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.19 (m, 11H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) : δ = 18.4; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 145.9 (d, J = 10.2 Hz, C), 139.2 (d, J = 5.2 Hz, C), 132.7 (d, J = 10.5 Hz, CH), 132.2 (d, J = 2.6 Hz, CH), 131.8 (d, J = 2.9 Hz, CH), 131.5 (d, J = 98.7 Hz, C), 130.6 (d, J = 9.3 Hz, CH), 130.4 (d, J = 11.6 Hz, 2 x CH), 130.2 (d, J = 96.5 Hz, C), 129.4 (s, 2 x CH), 128.3 (d, J = 12.9 Hz, 2 x CH), 128.2 (s, 2 x CH), 127.9 (s, CH), 127.5 (d, J = 12.0 Hz, CH). Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/*i*-PrOH 90/10 1 mL/min): (*R*)-enantiomer, R_t = 42.0 min, (*S*)-enantiomer, R_t = 27.8 min. Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁹⁸

²⁹⁷ Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 326–330.

²⁹⁸ Notar Francesco, I.; Egloff, C.; Wagner, A.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4037–4045.

**II-53**

Starting from **(-)-II-46-a** ($M = 559.57 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 100 \text{ mg}$, $n = 0.179 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 232.22 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 24.9 \text{ mg}$, $n = 0.11 \text{ mmol}$, 60% yield, e.r. 94/6, $R_f = 0.4$ Pentane/Et₂O/MeOH 1/4/0.02). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.14$ (d, $J = 499.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.83 – 7.62 (m, 3H), 7.56 – 7.36 (m, 4H), 7.07 (dddd, $J = 7.5, 1.9, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3$; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.5$ (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, C), 134.3 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, CH), 132.8 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, CH), 132.0 (d, $J = 104.4 \text{ Hz}$, C), 131.9 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, CH), 130.3 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2 x CH), 128.3 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 2 x CH), 120.9 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, CH), 119.3 (d, $J = 101.7 \text{ Hz}$, C), 110.6 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, CH), 55.4 (s, CH₃). Chiral HPLC (Chiralpack AD Heptane/*i*-PrOH 97/3 0.8 mL/min): (*R*)-enantiomer, $R_t = 202.4 \text{ min}$, (*S*)-enantiomer, $R_t = 222.1 \text{ min}$. Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²²⁵

**II-54**

Starting from **(-)-II-46-a** ($M = 559.57 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 100 \text{ mg}$, $n = 0.179 \text{ mmol}$, 1.0 eq). The product was purified by column chromatography ($M = 245.26 \text{ g.mol}^{-1}$, $m = 23.7 \text{ mg}$, $n = 0.097 \text{ mmol}$, 54% ³¹P NMR yield, e.r. = 70/30, $R_f = 0.25$ Pentane/Et₂O/MeOH 1/4/0.05). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.99$ (d, $J = 475.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 2H), 7.60 – 7.38 (m, 5H), 6.71 (dd, $J = 9.0, 2.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.00 (s, 6H); ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.0$; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 153.0$ (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, C), 132.7 (d, $J = 101.5 \text{ Hz}$, C), 132.3 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 2 x CH), 132.1 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, CH), 130.8 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 2 x CH), 128.8 (d, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 2 x CH), 115.8 (d, $J = 112.8 \text{ Hz}$, C), 111.6 (d, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 2 x CH), 40.1 (s, 2 x CH₃); HRMS $[M+H]^+$ C₁₄H₁₇NOP calcd 246.1042 found 246.1040. Chiral HPLC (Cellulose 3 Heptane/*i*-PrOH 95/5 1 mL/min): (*R*)-enantiomer, $R_t = 26.8 \text{ min}$, (*S*)-enantiomer, $R_t = 34.1 \text{ min}$.

Conclusion générale et perspectives

Pour conclure, cette thèse se divise en deux parties distinctes. Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de ligands dérivés de porphyrines et de salens comportant à la fois une partie dipyrrométhène et deux groupements phénols en vue d'étudier leurs activités catalytiques pour l'époxydation d'alcènes non-fonctionnalisés. De manière à varier le mode de coordination, une famille de ligands de type N_4 a également été développée. Si les ligands de type N_2O_2 sont connus pour complexer une large gamme de métaux, les ligands de type N_4 ont donné soit des complexes instables dû à l'encombrement du ligand, soit un mélange de complexes. Finalement, seuls les ligands de type dipyrrométhènediphénols ont donné de faibles résultats en catalyse d'époxydation. Ces activités sont alors certainement à la fois imputables à la faible stabilité des complexes en conditions oxydantes et à la faible réactivité du complexe manganèse oxo responsable de la catalyse. Les données d'électrochimie¹¹³, ainsi que l'étude du groupe de F. Thomas,¹⁰³ ont montré la richesse électronique et le caractère non-innocent de ces ligands. Ils sont donc capables de redonner des électrons au métal complexé, stabilisant ainsi les hauts degrés d'oxydation. Les mécanismes de catalyse dans lesquels ces ligands serviraient de « réservoir d'électrons » seraient alors certainement plus appropriés que les réactions d'oxydation passant par un métal-oxo. Ce mode de catalyse trouvent un intérêt grandissant et permet d'obtenir, avec certains métaux de transitions tels que le fer et cobalt, des mécanismes habituellement observés avec des métaux plus nobles tels que le palladium, le platine ou le rhodium.^{128,129}

Suite aux différentes structures de diffractions aux rayons X obtenues et de manière à valoriser les molécules obtenues, nous nous sommes alors tournés vers l'évaluation des propriétés de complexation d'anions. A part les groupements acétamides, ces ligands forment des complexes labiles avec les anions peu basiques. Ces valeurs modestes sont à attribuer aux liaisons hydrogènes intramoléculaires qui empêche la formation efficace de liaisons hydrogènes intermoléculaires et à la petite taille de la cavité des ligands. L'ajout d'anion n'a alors que peu d'effet sur la structure électronique des ligands et seule la déprotonation des ligands induit un changement dans les spectres UV-visible de ces molécules.

Dans une deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de phosphines P-chirogéniques partant d'aminoalcool de stéréochimie *trans*. Le projet faisait initialement intervenir la D-glucosamine comme substitut de l'éphédrine. De manière à simplifier cette

problématique, l'aminosucrose a été avantageusement remplacé par le (*1S,2S*)-2-aminocyclohexanol. L'amine a été fonctionnalisée de différentes manières et le groupement *p*-tolylsulfonamide a permis la formation efficace d'oxazaphospholidines. L'un ou l'autre diastéréoisomère de cet hétérocycle peut alors être obtenu selon le degré d'oxydation de la phosphine utilisée et ce résultat a été confirmé par modélisation moléculaire.

Si la liaison P-NTs est très réactive vis-à-vis de nombreux nucléophiles, la liaison P-O s'avère très difficile à couper. Ainsi, la réaction de divers organomagnésiens sur les hétérocycles a permis l'obtention de phosphinates avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. En revanche, le champ d'application de la dernière étape de synthèse reste limité et peu de réactivité est obtenue lorsque les réactifs sont encombrés.

De manière à contourner cette limitation, la stratégie a été modifiée en utilisant la D-glucosamine de manière à former des oxydes de phosphines secondaires possédant alors un encombrement stérique beaucoup plus faible. La copule chirale peut alors être substituée par des groupements *tert*-butyle avec de bons rendements. Malheureusement, l'épimérisation du produit de départ en présence de bases fortes empêche l'obtention de bons excès énantiomériques. Cette dernière stratégie pourrait être néanmoins améliorée par l'utilisation de phosphines tétraédriques. En effet, de meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus malgré les conditions relativement dures utilisées lors de la première stratégie. La synthèse pourrait alors être légèrement modifiée en protégeant l'oxazaphospholidine par un groupement borane. La phosphine tétraédrique obtenue pourra donc être hydrolysée de manière à former l'acide phosphineux correspondant qui sera mis à réagir avec des réactifs organométalliques.

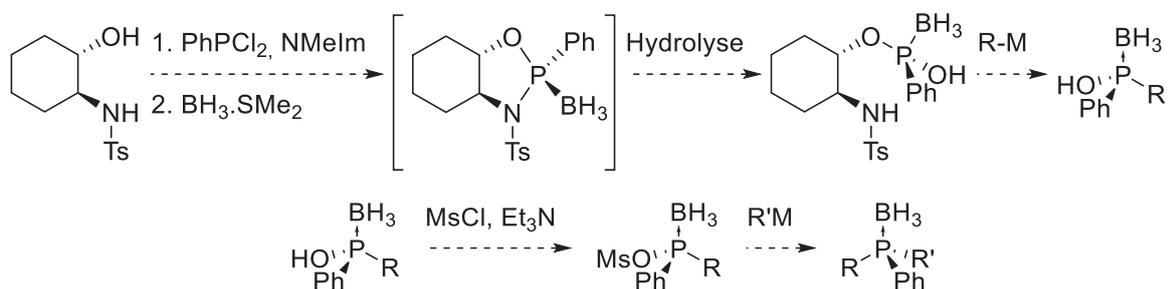


Schéma : Synthèse de complexes phosphine-boranes utilisant l'acide phénylphosphineux.

De plus, les phosphines secondaires pourraient être valorisées d'une autre manière que par une méthodologie de synthèse. En effet, la déprotection du benzylidène du phosphinate (**-II-46-a**) est susceptible de conduire à la formation d'une phosphine soluble dans l'eau. Ainsi, la D-glucosamine, qui aura préalablement servi pour la formation de la phosphine

chirale, possèdera un second rôle en apportant de l'hydrosolubilité à la phosphine. Celle-ci pourra alors, après complexation avec un métal tel que le palladium, réaliser des réactions de catalyse dans l'eau.

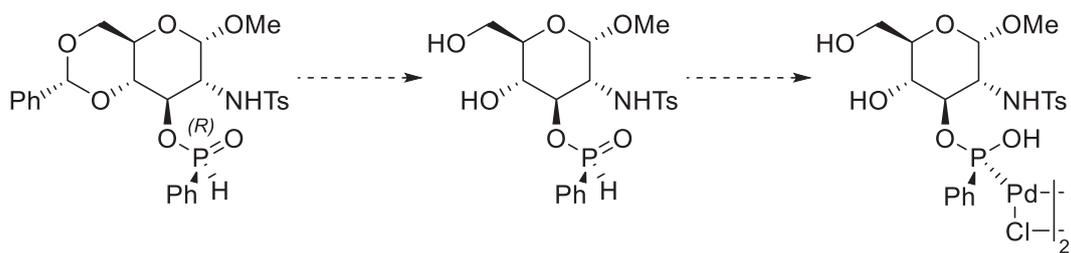


Schéma : Synthèse de complexes de palladium hydrosolubles.

Finalement, les ligands obtenus dans le chapitre I étant peu stables en conditions oxydantes, l'objectif initial de synthétiser de nouveaux ligands phosphorés P-chirogéniques possédant une structure de dipyrrométhène n'a pas été entrepris.

Références bibliographiques

- (1) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
- (2) Hill, C. L. *Nature* **1999**, *401*, 436–437.
- (3) Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **1989**, *89*, 431–458.
- (4) Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411–1456.
- (5) Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457–2473.
- (6) Bressan, M.; Morvillo, A. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 950–953.
- (7) Stoop, R. M.; Mezzetti, A. *Green Chem.* **1999**, *1*, 39–41.
- (8) Stoop, R. M.; Bachmann, S.; Valentini, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2000**, *19*, 4117–4126.
- (9) Gorzynski Smith, J. *Synthesis* **1984**, 629–656.
- (10) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- (11) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329–2363.
- (12) Besse, P.; Veschambre, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885–8927.
- (13) Rebsdatt, S.; Mayer, D. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; 2001.
- (14) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- (15) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922–1925.
- (16) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.
- (17) Layer, G.; Reichelt, J.; Jahn, D.; Heinz, D. W. *Protein Sci.* **2010**, *19*, 1137–1161.
- (18) Lane, B. S.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2933–2934.
- (19) VanAtta, R. B.; Franklin, C. C.; Valentine, J. S. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4121–4123.
- (20) Franklin, C. C.; VanAtta, R. B.; Tai, A. F.; Valentine, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 814–816.
- (21) Yamamoto, T.; Kimura, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 948–949.
- (22) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2010–2011.
- (23) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625–627.
- (24) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476–476.
- (25) Fontecave, M.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 879–881.
- (26) Groves, J. T.; Nemo, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5786–5791.
- (27) Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032–1033.
- (28) Groves, J. T.; Haushalter, R. C.; Nakamura, M.; Nemo, T. E.; Evans, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2884–2886.
- (29) Gouterman, M. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 2343–2353.
- (30) Mansuy, D.; Leclaire, J.; Fontecave, M.; Dansette, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2847–2857.
- (31) Mansuy, D.; Battioni, P.; Renaud, J.-P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1255–1257.
- (32) Traylor, T. G.; Fann, W.-P.; Bandyopadhyay, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8009–8010.
- (33) Traylor, T. G.; Xu, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6201–6202.
- (34) Traylor, T. G.; Kim, C.; Richards, J. L.; Xu, F.; Perrin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3468–3474.
- (35) Traylor, T. G.; Tsuchiya, S.; Byun, Y.-S.; Kim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2775–2781.
- (36) Kwan, W. P.; Voelker, B. M. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 1467–1476.
- (37) Lee, K. A.; Nam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1916–1922.

- (38) Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; O'Connell, K. T. A.; Scott, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2133–2139.
- (39) Cunningham, I. D.; Danks, T. N.; Hay, J. N.; Hamerton, I.; Gunathilagan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6847–6853.
- (40) Stephenson, N. A.; Bell, A. T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 54–62.
- (41) Traylor, T. G.; Miksztal, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7443–7448.
- (42) Goh, Y. M.; Nam, W. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 914–920.
- (43) Bartoli, J. F.; Battioni, P.; De Foor, W. R.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 23–24.
- (44) Groves, J. T.; Stern, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8628–8638.
- (45) Arasasingham, R. D.; He, G.-X.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7985–7991.
- (46) Groves, J. T.; Lee, J.; Marla, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6269–6273.
- (47) D' A Rocha Gonsalves, A. M.; Serra, A. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *168*, 25–32.
- (48) Groves, J. T.; Kruper, W. J.; Haushalter, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6375–6377.
- (49) Mahammed, A.; Gross, Z. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 535–540.
- (50) Renaud, J.-P.; Battioni, P.; Bartoli, J. F.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 888–889.
- (51) Battioni, P.; Renaud, J. P.; Bartoli, J. F.; Reina-Artiles, M.; Fort, M.; Mansuy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8462–8470.
- (52) Baciocchi, E.; Boschi, T.; Cassioli, L.; Galli, C.; Lapi, A.; Tagliatesta, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7283–7286.
- (53) Battioni, P.; Renaud, J.-P.; Bartoli, J. F.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 341–343.
- (54) Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 779–780.
- (55) Banfi, S.; Legramandi, F.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1285–1287.
- (56) Anelli, P. L.; Banfi, S.; Legramandi, F.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1345–1357.
- (57) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123–152.
- (58) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5950–5951.
- (59) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7345–7348.
- (60) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- (61) Siddall, T. L.; Miyaura, N.; Huffman, J. C.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1185–1186.
- (62) Samsel, E. G.; Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7606–7617.
- (63) Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4671–4679.
- (64) Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309–2320.
- (65) Schardt, B. C.; Hollander, F. J.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3964–3972.
- (66) Skarzewski, J.; Gupta, A.; Vogt, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *103*, L63–L68.
- (67) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064.
- (68) Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380.
- (69) Fukuda, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 197–198.
- (70) Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5123–5126.
- (71) Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6533–6536.

- (72) Paollesse, R.; Licoccia, S.; Fanciullo, M.; Morgante, E.; Boschi, T. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *203*, 107–114.
- (73) Gross, Z.; Galili, N.; Saltsman, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1427–1429.
- (74) Gross, Z.; Galili, N.; Simkhovich, L.; Saltsman, I.; Botoshansky, M.; Bläser, D.; Boese, R.; Goldberg, I. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 599–602.
- (75) Gross, Z.; Simkhovich, L.; Galili, N. *Chem. Commun.* **1999**, 599–600.
- (76) Collman, J. P.; Zeng, L.; Decreau, R. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2974–2975.
- (77) Gross, Z.; Golubkov, G.; Simkhovich, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4045–4047.
- (78) Mandimutsira, B. S.; Ramdhanie, B.; Todd, R. C.; Wang, H.; Zareba, A. A.; Czernuszewicz, R. S.; Goldberg, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15170–15171.
- (79) Mahammed, A.; Gross, Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7040–7042.
- (80) Chng, L. L.; Chang, C. J.; Nocera, D. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2421–2424.
- (81) Zhang, R.; Harischandra, D. N.; Newcomb, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5713–5720.
- (82) Wang, S. H.; Mandimutsira, B. S.; Todd, R.; Ramdhanie, B.; Fox, J. P.; Goldberg, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 18–19.
- (83) Chatel, G.; Goux-Henry, C.; Mirabaud, A.; Rossi, T.; Kardos, N.; Andrioletti, B.; Draye, M. *J. Catal.* **2012**, *291*, 127–132.
- (84) El Kadiri, M. Y.; El Ghachtouli, S.; Guillot, R.; Billon, L.; Charlot, M.-F.; Framery, E.; Andrioletti, B.; Aukauloo, A. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2147–2150.
- (85) Bloom, S. M.; Garcia, P. P. Novel dipyrromethene Dyes. U.S. Patent 3,691,161, 1972.
- (86) Bloom, S. M.; Garcia, P. P. Intermediates for dipyrromethene dyes. U.S. Patent 3,888,555, 1975.
- (87) Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831–1861.
- (88) Baudron, S. A. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7498–7509.
- (89) Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208–223.
- (90) Kim, H.; Burghart, A.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889–1890.
- (91) Burghart, A.; Kim, H.; Welch, M. B.; Thoresen, L. H.; Reibenspies, J.; Burgess, K.; Bergström, F.; Johansson, L. B.-Å. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813–7819.
- (92) Tomimori, Y.; Okujima, T.; Yano, T.; Mori, S.; Ono, N.; Yamada, H.; Uno, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3187–3193.
- (93) Ikeda, C.; Ueda, S.; Nabeshima, T. *Chem. Commun.* **2009**, 2544–2546.
- (94) Ikeda, C.; Maruyama, T.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3349–3351.
- (95) Sakamoto, N.; Ikeda, C.; Yamamura, M.; Nabeshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4726–4729.
- (96) Yamamura, M.; Takizawa, H.; Sakamoto, N.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7049–7052.
- (97) Yamamura, M.; Albrecht, M.; Albrecht, M.; Nishimura, Y.; Arai, T.; Nabeshima, T. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1355–1360.
- (98) Parhi, A. K.; Kung, M.-P.; Ploessl, K.; Kung, H. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3395–3399.
- (99) Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591–595.
- (100) Nakano, K.; Kobayashi, K.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10720–10723.
- (101) Nakano, K.; Nozaki, K.; Sugimoto, Y. Method for producing polycarbonate using metal complex, the metal complex, and catalyst system including the metal complex. JP Patent 0,206,120, 2011.
- (102) Rausaria, S.; Kamadulski, A.; Rath, N. P.; Bryant, L.; Chen, Z.; Salvemini, D.; Neumann, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 4200–4203.

- (103) Kochem, A.; Chiang, L.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Leconte, N.; Jarjays, O.; Storr, T.; Thomas, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14590–14593.
- (104) Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C.-H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391–1396.
- (105) Rieth, R. D.; Mankad, N. P.; Calimano, E.; Sadighi, J. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3981–3983.
- (106) Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827–836.
- (107) Littler, B. J.; Ciringh, Y.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2864–2872.
- (108) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. In *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)*; Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., Eds.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 2009; pp. 445–576.
- (109) Fu, R.; Bercaw, J. E.; Labinger, J. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6751–6765.
- (110) Agapie, T.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **2007**, *26*, 2957–2959.
- (111) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 2006; pp. 367–430.
- (112) Thampidas, V. S.; Radhakrishnan, T.; Pike, R. D. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, m307.
- (113) El Ghachtouli, S.; Wójcik, K.; Copey, L.; Szydło, F.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Billon, L.; Charlot, M.-F.; Guillot, R.; Andrioletti, B.; Aukauloo, A. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9090–9093.
- (114) Collins, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 279–285.
- (115) Collins, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 782–790.
- (116) Yuefei, H.; Changwei, S.; Xinyan, W.; Jimin, X.; Rui, Z. Method for preparing 2-(2-nitrophenyl) pyrrole and 2,5-bis(2-nitrophenyl) pyrrole compounds. CN Patent 101,817,774, 2010.
- (117) Gunter, M. J.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4792–4795.
- (118) Bernátková, M.; Andrioletti, B.; Král, V.; Rose, E.; Vaissermann, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8140–8143.
- (119) Byun, E.; Hong, B.; De Castro, K. A.; Lim, M.; Rhee, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9815–9817.
- (120) Gakias, S.; Rix, C.; Fowless, A.; Hobday, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2291–2295.
- (121) Green, M.; Tasker, P. A. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 3105–3108.
- (122) Green, M.; Tasker, P. A. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2531–2539.
- (123) Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60–61.
- (124) Autret, M.; Ou, Z.; Antonini, A.; Boschi, T.; Tagliatesta, P.; Kadish, K. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 2793–2797.
- (125) Kelly, S. L.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3631–3639.
- (126) Gross, Z. *JBIC, J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 733–738.
- (127) Venkataramanan, N. S.; Kuppuraj, G.; Rajagopal, S. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1249–1268.
- (128) Luca, O. R.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1440–1459.
- (129) Lyaskovskyy, V.; de Bruin, B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 270–279.
- (130) Collins, T. J.; Powell, R. D.; Sleboznick, C.; Uffelman, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 899–901.
- (131) Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry, 2006.
- (132) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- (133) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431–2432.
- (134) Sessler, J. L.; Cyr, M.; Furuta, H.; Král, V.; Mody, T.; Morishima, T.; Shionoya, M.; Weghorn, S. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 393–393.

- (135) Shionoya, M.; Furuta, H.; Lynch, V.; Harriman, A.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5714–5722.
- (136) Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17–55.
- (137) Sessler, J. L.; Weghorn, S. J.; Lynch, V.; Fransson, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1289–1290.
- (138) Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Král, V.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140–5141.
- (139) Caltagirone, C.; Bill, N. L.; Gross, D. E.; Light, M. E.; Sessler, J. L.; Gale, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 96–99.
- (140) Pascal, Jr., R. A.; Spergel, J.; Van Engen, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4099–4102.
- (141) Valiyaveetil, S.; Engbersen, J. F. J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 900–901.
- (142) Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072–7080.
- (143) Chmielewski, M. J.; Jurczak, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7652–7667.
- (144) Black, C. B.; Andrioletti, B.; Try, A. C.; Ruiperez, C.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10438–10439.
- (145) He, X.; Hu, S.; Liu, K.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 333–336.
- (146) Libra, E. R.; Scott, M. J. *Chem. Commun.* **2006**, 1485–1487.
- (147) Yong, X.; Su, M.; Wang, W.; Yan, Y.; Qu, J.; Liu, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2254–2257.
- (148) Alešković, M.; Halasz, I.; Basarić, N.; Mlinarić-Majerski, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2051–2058.
- (149) Alešković, M.; Basarić, N.; Halasz, I.; Liang, X.; Qin, W.; Mlinarić-Majerski, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1725–1734.
- (150) Dydio, P.; Dzik, W. I.; Lutz, M.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 396–400.
- (151) Dydio, P.; Rubay, C.; Gadzikwa, T.; Lutz, M.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17176–17179.
- (152) Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113–203.
- (153) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323.
- (154) Gronert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10258–10266.
- (155) Velder, J.; Robert, T.; Weidner, I.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1309–1315.
- (156) Agapie, T.; Golisz, S.; Tofan, D.; Bercaw, J. Non-Metallocene Organometallic Complexes and Related Methods and Systems. Wo Patent 036,882/A1, March 27, 2008.
- (157) Cadogan, J. I. G.; Clark, B. A. J.; Ford, D.; MacDonald, R. J.; MacPherson, A. D.; McNab, H.; Nicolson, I. S.; Reed, D.; Sommerville, C. C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5173–5183.
- (158) Hynes, M. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 311–312.
- (159) Hirose, K. *J. Incl. Phenom. Macro.* **2001**, *39*, 193–209.
- (160) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.
- (161) Renaudat, A.; Jean-Gérard, L.; Jazzar, R.; Kefalidis, C. E. K.; Clot, E.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261–7265.
- (162) Martin, N.; Pierre, C.; Davi, M.; Jazzar, R.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4480–4484.
- (163) Korpiun, O.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4784–4786.
- (164) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- (165) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942–942.
- (166) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.

- (167) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10–11.
- (168) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.
- (169) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481–481.
- (170) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- (171) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676.
- (172) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- (173) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- (174) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069.
- (175) Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119–2176.
- (176) Halpern, A. M.; Ondrechen, M. J.; Ziegler, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3907–3912.
- (177) Jolly, C. A.; Chan, F.; Marynick, D. S. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *174*, 320–324.
- (178) Baechler, R. D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3090–3093.
- (179) In *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010; pp. 1–20.
- (180) Bader, A.; Nullmeyers, T.; Pabel, M.; Salem, G.; Willis, A. C.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 384–389.
- (181) Humbel, S.; Bertrand, C.; Darcel, C.; Bauduin, C.; Jugé, S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 420–427.
- (182) Reichl, K. D.; Ess, D. H.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9354–9357.
- (183) Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375–1411.
- (184) Ohff, M.; Holz, J.; Quirnbach, M.; Börner, A. *Synthesis* **1998**, 1391–1415.
- (185) Crépy, K. V. L.; Imamoto, T. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 1–40.
- (186) Brunel, J. M.; Faure, B.; Maffei, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 665–698.
- (187) Moulin, D.; Bago, S.; Bauduin, C.; Darcel, C.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3939–3956.
- (188) Juge, S.; Stephan, M.; Laffite, J. A.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357–6360.
- (189) Brisset, H.; Gourdel, Y.; Pellon, P.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4523–4526.
- (190) Hamada, T.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 999–1001.
- (191) McKinstry, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9319–9322.
- (192) McKinstry, L.; Overberg, J. J.; Soubra-Ghaoui, C.; Walsh, D. S.; Robins, K. A.; Toto, T. T.; Toto, J. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2261–2263.
- (193) Horner, L.; Balzer, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1157–1162.
- (194) Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675–4678.
- (195) Coumbe, T.; Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 625–628.
- (196) Duclos, M.-C.; Singjunla, Y.; Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Jeanneau, E.; Popowycz, F.; Méta, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5984–5986.
- (197) Imamoto, T.; Kikuchi, S. -i.; Miura, T.; Wada, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 87–90.
- (198) Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 356–359.
- (199) Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1279–1332.
- (200) Glueck, D. S. *Synlett* **2007**, 2627–2634.
- (201) Grabulosa, A.; Granell, J.; Muller, G. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 25–90.
- (202) Harvey, J. S.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7477–7485.
- (203) Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1–46.

- (204) Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075–9076.
- (205) Popovici, C.; Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Roces, L.; García-Granda, S.; Iglesias, M. J.; Ortiz, F. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 428–431.
- (206) Genet, C.; Canipa, S. J.; O'Brien, P.; Taylor, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9336–9337.
- (207) Wolfe, B.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116–5117.
- (208) Moncarz, J. R.; Laritcheva, N. F.; Glueck, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13356–13357.
- (209) Bergin, E.; O'Connor, C. T.; Robinson, S. B.; McGarrigle, E. M.; O'Mahony, C. P.; Gilheany, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9566–9567.
- (210) Rajendran, K. V.; Kudavalli, J. S.; Dunne, K. S.; Gilheany, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2720–2723.
- (211) Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10040–10042.
- (212) Rajendran, K. V.; Kennedy, L.; O'Connor, C. T.; Bergin, E.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7009–7012.
- (213) Nikitin, K.; Rajendran, K. V.; Müller-Bunz, H.; Gilheany, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 1937–1940.
- (214) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- (215) Korpiun, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842–4846.
- (216) Koide, Y.; Sakamoto, A.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3375–3376.
- (217) Oshiki, T.; Imamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3719–3721.
- (218) Oshiki, T.; Hikosaka, T.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3371–3374.
- (219) In *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010; pp. 21–113.
- (220) Farnham, W. B.; Murray, R. K.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5809–5810.
- (221) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244–5252.
- (222) Oshiki, T.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3975–3977.
- (223) Leyris, A.; Bigeault, J.; Nuel, D.; Giordano, L.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5247–5250.
- (224) Gatineau, D.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728–10731.
- (225) Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648–12655.
- (226) Han, L.-B.; Xu, Q. Process for Production of Optically Active Phosphorous Compound. U.S. Patent 2010,174,079/A1, July 8, 2010.
- (227) Moraleda, D.; Gatineau, D.; Martin, D.; Giordano, L.; Buono, G. *Chem. Commun.* **2008**, 3031–3033.
- (228) Berger, O.; Montchamp, J.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11377–11380.
- (229) Montchamp, J.-L.; Berger, O. Synthesis of P-Chiral Compounds. U.S. Patent 2013,331,594/A1, December 12, 2013.
- (230) Berger, O.; Gavara, L.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3404–3407.
- (231) Schmidt, U.; Riedl, B.; Griesser, H.; Fitz, C. *Synthesis* **1991**, 655–657.
- (232) Benabra, A.; Alcudia, A.; Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3353–3356.
- (230) Olliana, M.; King, F.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Hii, K. K. (Mimi) *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2472–2479.
- (234) Adams, H.; Collins, R. C.; Jones, S.; Warner, C. J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6576–6579.
- (235) Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2009–2011.
- (236) Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7478–7486.

- (237) Cooper, D. B.; Inch, T. D.; Lewis, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1043–1048.
- (238) Segi, M.; Nakamura, Y.; Nakajima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 913–916.
- (239) Kato, T.; Kobayashi, K.; Masuda, S.; Segi, M.; Nakajima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1915–1918.
- (240) Jugé, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783–2786.
- (241) Carey, J. V.; Barker, M. D.; Brown, J. M.; Russell, M. J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 831–839.
- (242) Corey, E. J.; Chen, Z.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11000–11001.
- (243) Hersh, W. H.; Xu, P.; Simpson, C. K.; Wood, T.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 384–385.
- (244) Hersh, W. H.; Xu, P.; Simpson, C. K.; Grob, J.; Bickford, B.; Hamdani, M. S.; Wood, T.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2153–2163.
- (245) Hersh, W. H.; Klein, L.; Todaro, L. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7355–7358.
- (246) Koizumi, T.; Yanada, R.; Takagi, H.; Hirai, H.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 477–480.
- (247) Koizumi, T.; Yanada, R.; Takagi, H.; Hirai, H.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 571–572.
- (248) Leyris, A.; Nuel, D.; Giordano, L.; Achard, M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8677–8680.
- (249) Richter, W. J. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2328–2336.
- (250) Cooper, D. B.; Harrison, J. M.; Inch, T. D.; Lewis, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1058–1068.
- (251) Rippert, A. J.; Linden, A.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 311–321.
- (252) Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E. B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293–4301.
- (253) Kaloun, K., E. B.; Merdès, R.; Genêt, J.-P.; Uziel, J.; Jugé, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 455–463.
- (254) Maienza, F.; Spindler, F.; Thommen, M.; Pugin, B.; Malan, C.; Mezzetti, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5239–5249.
- (255) Moulin, D.; Darcel, C.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4729–4743.
- (256) Schuman, M.; Trevitt, M.; Redd, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2491–2493.
- (254) Stephan, M. (Massoud S.); Šterk, D.; Modéc, B.; Mohar, B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8010–8018.
- (258) Brown, J. M.; Laing, J. C. P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 435–444.
- (259) Jugé, S.; Stephan, M.; Merdès, R.; Genet, J. P.; Halut-Desportes, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 531–533.
- (257) Chaux, F.; Frynas, S.; Laureano, H.; Salomon, C.; Morata, G.; Auclair, M.-L.; Stephan, M. (Massoud S.); Merdès, R.; Richard, P.; Ondel-Eymin, M.-J.; Henry, J.-C.; Bayardon, J.; Darcel, C.; Jugé, S. *Comptes Rendus Chimie* **2010**, *13*, 1213–1226.
- (261) León, T.; Riera, A.; Verdaguer, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740–5743.
- (262) Zijlstra, H.; Leon, T.; de Cózar, A.; Guerra, C. F.; Byrom, D.; Riera, A.; Verdaguer, X.; Bickelhaupt, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 4483–4491.
- (263) Han, Z. S.; Goyal, N.; Herbage, M. A.; Sieber, J. D.; Qu, B.; Xu, Y.; Li, Z.; Reeves, J. T.; Desrosiers, J.-N.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Mangunuru, H. P. R.; Zhang, Y.; Krishnamurthy, D.; Lu, B. Z.; Song, J. J.; Wang, G.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2474–2477.
- (264) O.I.C.S. Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes <http://www.incb.org/incb/en/precursors/1988-convention.html> (accessed Jul 3, 2014).

- (265) D.G.C.I.S. Précurseurs de drogues
http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/precursseurs-chimiques-drogues/brochure-precursseurs.pdf (accessed Jul 3, 2014).
- (266) Guangyou, Z.; Yuqing, L.; Zhaohui, W.; Nohira, H.; Hirose, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3297–3300.
- (267) Cooper, D. B.; Hall, C. R.; Harrison, J. M.; Inch, T. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1969–1980.
- (268) Wei, C.-H.; Wu, C.-E.; Huang, Y.-L.; Kultyshev, R. G.; Hong, F.-E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1583–1593.
- (269) Huang, J.; O'Brien, P. *Synthesis* **2006**, 425–434.
- (270) Setzer, W. N.; Black, B. G.; Hovanes, B. A.; Hubbard, J. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1709–1713.
- (271) Emziane, M.; Sutowardoyo, K. I.; Sinou, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, C7–C10.
- (272) Birrell, J. A.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2895–2897.
- (273) Schiffers, I.; Rantanen, T.; Schmidt, F.; Bergmans, W.; Zani, L.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320–2331.
- (274) Overman, L. E.; Sugai, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4154–4155.
- (275) Nishida, A.; Shirato, F.; Nakagawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3789–3805.
- (276) Inouye, Y.; Onodera, K.; Kitaoka, S.; Hirano, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4722–4724.
- (277) Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 213–221.
- (278) Enugala, R.; Carvalho, L. C. R.; Dias Pires, M. J.; Marques, M. M. B. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2482–2501.
- (279) Bauer, T.; Tarasiuk, J.; Pańniczek, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 77–82.
- (280) Emmerson, D. P. G.; Villard, R.; Mugnaini, C.; Batsanov, A.; Howard, J. A. K.; Hems, W. P.; Tooze, R. P.; Davis, B. G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3826–3838.
- (281) Kuo, L. Y.; Baker, D. C.; Dortignacq, A. K.; Dill, K. M. *Organometallics* **2013**, *32*, 4759–4765.
- (282) Reiff, L. P.; Aaron, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5275–5276.
- (283) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012.
- (284) Van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10738–10744.
- (285) Van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2452–2463.
- (286) Xue, F.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8467–8487.
- (287) Mentzel, M.; Reiche, D.; Bruckner, R.; David, S.; Van Steen, B.; Schon, U.; Jasserand, D.; Preuschoff, U. Hydronopol derivatives as agonists on human or11 receptors. U.S. Patent 0,131,004 A1, 2005.
- (288) Lu, X.; Xu, Z.; Tang, G. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 184–185.
- (289) Yamaguchi, T.; Heseck, D.; Lee, M.; Oliver, A. G.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3515–3517.
- (290) Watanabe, T.; Kinsho, T. Polymerizable ester having sulfonamide structure and patterning process. U.S. Patent 0,003,303/A1, January 6, 2005.
- (291) Brown, J. M.; Carey, J. V.; Russell, M. J. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4877–4886.
- (292) King, G.; Gilheany, D. G.; Cumming, G., R. Method for increasing the enantiomeric excess of chiral phosphine oxides, sulphides, imides and boranes. WO Patent 004,278/A1, January 14, 2010.
- (293) Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 817–819.

- (294) Otte, D. A. L.; Borchmann, D. E.; Lin, C.; Weck, M.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1566–1569.
- (295) Gibbs, C. F.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 290–296.
- (296) Bauer, T.; Smoliński, S. *Appl. Catal., A* **2010**, *375*, 247–251.
- (297) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 326–330.
- (298) Notar Francesco, I.; Egloff, C.; Wagner, A.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4037–4045.

Table des illustrations – Chapitre I

Figure I-1 : Protoporphyrine IX et porphyrine synthétique de fer Fe(TPP)Cl.....	10
Figure I-2 : Complexe cationique de chrome (III) et de chrome (V) oxo.....	19
Figure I-3 : Catalyseurs chiraux de type salen.....	21
Figure I-4 : Approche « side-on » et « top-on » sur des salens de manganèse.....	22
Figure I-5 : Structures des complexes de bore de dipyrrométhènediphénols analogues aux BODIPY®.....	27
Figure I-6 : Structure X et spectre UV-visible de I-11c	38
Figure I-7 : Structure générale des ligands de type TAML.....	40
Figure I-8 : Structure X du composé I-17	44
Figure I-9 : Conformation « in-in » et « in-out » des ligands de type N ₄	45
Figure I-10 : Suivi de l'époxydation du cyclooctène par I-11c et l'iodosylbenzène en fonction du temps.....	52
Figure I-11 : Epoxydation d'alcènes par les complexes de manganèse dérivés des ligands de type N ₂ O ₂ et l'iodosylbenzène.....	53
Figure I-12 : Voltammogramme cyclique du complexe I-11c	54
Figure I-13 : Potentiels de réduction et d'oxydation (Mn ⁿ /Mn ⁿ⁺¹) de différents complexes dérivés de porphyrines, salens et N ₂ O ₂	54
Figure I-14 : Structures possibles du complexe de manganèse-(IV)-aquo dérivés de I-11c ..	55
Figure I-15 : Structures électroniques possibles du complexe manganèse (V) oxo dérivé de I-11c	56
Figure I-16 : Structure issue de l'optimisation de géométrie du complexe de manganèse oxo dérivé de I-11c (U-DFT, B3LYP, 6-31G*).....	56
Figure I-17 : Structure X du composé I-18 avec une molécule de méthanol– conformation « in-in ».....	58
Figure I-18 : Structure X du composé I-19 – conformation « in-out ».....	59
Figure I-19 : Structures de diffraction aux rayons X des composés I-14 et I-15	59
Figure I-20 : 15-couronne-5, 18-couronne-6 et [2,2,2]-cryptand et « cage » ammonium.....	61
Figure I-21 : Complexes de fluorure et de chlorure issus de sapphyrine.....	62
Figure I-22 : Complexe de chlorure issu d'hexapyrrine.....	63
Figure I-23 : Calixpyrrole et calixarène.....	63
Figure I-24 : Conformations et complexation de fluorure par les calixpyrroles.....	64
Figure I-25 : Groupements fonctionnels couramment utilisés en complexation d'anions.....	64

Figure I-26 : Influence de l'ajout d'anions sur la couleur de composé de type bis(indolyl)méthène.....	66
Figure I-27 : Composés phénoliques utilisés en complexation d'anions.	67
Figure I-28 : Composés de type adamantylidopyrrométhane utilisés en complexation d'anions.	68
Figure I-29 : Influence de l'ajout d'anion sur la couleur du composé I-5a	74
Figure I-30 : Influence de l'addition de TBAF.3H ₂ O sur le spectre UV-visible du composé I-17 dans l'acétone.	75
Figure I-31 : Influence de l'ajout de TBAF.3H ₂ O sur le spectre RMN ¹ H du composé I-17 dans l'acétone-d ₆	75
Figure I-32 : Influence de l'ajout de TBACl sur le spectre ¹ H RMN du composé I-17 dans l'acétone-d ₆	77
Figure I-33 : Influence du modèle 1/1 et 2/1 (ligand/anion) sur la titration du composé I-5a par du TBACl – Suivi des protons aromatiques.....	78
Figure I-34 : Structures possibles du complexe monomérique et dimérique du composé I-5a avec du TBACl.....	78
Figure I-35 : Influence des modèles 1/1 et 2/1 sur les constantes d'association du composé I-5a avec du TBACl – Suivi des protons aromatiques.....	79
Figure I-36 : Fraction molaire des espèces en solution – Titration du composé I-5a par du TBACl.	80
Figure I-37 : Structure X du composé I-4a en présence de TBACl.....	82
Figure II-1 : Premières phosphines utilisées en hydrogénation asymétrique.....	103
Figure II-2 : Diverses phosphines chirales utilisées en hydrogénation asymétrique.	104
Figure II-3 : Détermination des constantes de couplage et stéréochimie de l'1,4,2-oxazaphosphinane (±)- II-4 par analyse RMN ¹ H.	133
Figure II-4 : Structure X du composé (±)- II-4	134
Figure II-5 : Structure X du composé (±)- II-10b	137
Figure II-6 : Constantes de couplage et stéréochimie de l'oxazaphospholidine (±)- II-8	139
Figure II-7 : Spectre NOE et stéréochimie du composé (±)- II-8a	139
Figure II-8 : Structure X du composé (±)- II-8	140
Figure II-9 : Structure X du composé (±)- II-13	141
Figure II-10 : Structure X du composé (-)- II-17	147
Figure II-11 : Interaction entre la position anomère et le groupement p-tolylsulfonamide. .	156
Figure II-12 : Structure X du composé (-)- II-43-α	156

Figure II-13 : Structure X du composé (-)-II-44- <i>a</i>	157
Figure II-14 : Spectre NOE et stéréochimie du composé (±)-II-45.	162
Figure II-15 : Spectre NOE et stéréochimie du composé (-)-II-46- <i>a</i>	164
Figure II-16 : Géométries des oxazaphospholidines (S) et (R) dans le dichlorométhane.	171
Figure II-17 : Etat de transition et produits associés à l'attaque du N-méthylimidazole sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le vide.	173
Figure II-18 : Etat de transition et produit associés à l'addition du méthanol sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le vide.	174
Figure II-19 : Etats de transition associés à la réaction de type S _N 2 entre le méthanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le dichlorométhane.	175
Figure II-20 : Etats de transition associés à la réaction de type S _N 2 entre la N-méthyltosylamine et l'oxyde de chlorométhoxyphénylphosphine dans le dichlorométhane.	176
Figure II-21 : Complexe réactif et état de transition associé à l'épimérisation de l'oxyde de chlorométhoxyphénylphosphine en présence de chlorure.	177
Figure II-22 : Etat de transition associé à la réaction de type S _N 2 entre le composé 2-p-tolylsulfonamidocyclohexanol et l'oxyde de dichlorophénylphosphine dans le dichlorométhane.	178
Figure II-23 : Chlorophosphines(S) et (R) intermédiaires.	179
Figure II-24 : Etat de transition associé à l'épimérisation des chlorophosphines intermédiaires.	179
Figure II-25 : Etats de transition associés à la réaction de cyclisation dans le dichlorométhane.	181
Figure II-26 : Etats de transition associés à la réaction de cyclisation par le p-tolylsulfonamidure dans le dichlorométhane.	181
Figure II-27 : Chemin réactionnel associé à la formation de l'oxyde d'oxazaphospholidine.	182
Figure II-28 : Géométries des chlorophosphines P(III) intermédiaires.	183
Figure II-29 : Etats de transition associés à la formation de l'oxazaphospholidine.	184
Figure II-30 : Chemin réactionnel associé à la formation des oxazaphospholidines (R) et (S) dans le dichlorométhane.	184
Schéma I-1 : Ouverture d'époxydes par divers réactifs.	7
Schéma I-2 : Mécanisme d'époxydation d'alcènes par le m-CPBA.	8
Schéma I-3 : Epoxydation d'alcool allylique selon B. Sharpless.	9

Schéma I-4 : Epoxydation d'alcènes non-fonctionnalisés par des sels métalliques et l'iodosylbenzène.....	11
Schéma I-5 : Synthèse et métallation de la tétraphénylporphyrine.....	12
Schéma I-6 : Mécanisme d'époxydation d'alcènes non-fonctionnalisés par une porphyrine de fer (III) et l'iodosylbenzène.....	13
Schéma I-7 : Mécanisme de formation du complexe de haute valence avec les porphyrines de fer et les hydroperoxydes.....	14
Schéma I-8 : Dégradation des peroxydes par la réaction de Fenton (a) et par les complexes de porphyrine fer oxo (b)	15
Schéma I-9 : Epoxydation du cyclooctène par des porphyrines de manganèse électrodéficientes et l'eau oxygénée.....	17
Schéma I-10 : Mécanisme de formation du complexe oxo en présence d'imidazole et/ou d'acide carboxylique.....	17
Schéma I-11 : Mécanisme d'époxydation d'alcènes par des salens de manganèse et l'iodosylbenzène. Formation de complexe dimérique de manganèse (IV).....	19
Schéma I-12 : Mécanismes de formation de complexes cationiques en présence de pyridine N-oxyde.....	20
Schéma I-13 : Synthèse de salens chiraux à partir de 1,2-diaminocyclohexane et du 3,5-di-tert-butylsalicylaldéhyde.....	22
Schéma I-14 : Synthèse de méso-triphénylcorrole.....	23
Schéma I-15 : Mécanisme d'époxydation par des corroles de manganèse et l'iodosylbenzène.....	25
Schéma I-16 : Structure générale des DiPyrrométhènediPhénols	26
Schéma I-17 : Formation de polycarbonate catalysée par des métallocomplexes de dipyrrométhènediphénols.....	28
Schéma I-18 : (gauche) Mécanisme de formation des complexes oxo de Mn(DPP). (droite) Mécanisme de décomposition des peroxydinitrites et H ₂ O ₂ par des complexes corrole de manganèse. 29	29
Schéma I-19 : Structures électroniques des complexes Ni(DPP).....	29
Schéma I-20 : Synthèse de dipyrrométhène par synthèse hétérocyclique.....	31
Schéma I-21 : Synthèse de 2-arylpyrroles par synthèse hétérocyclique et couplage de Suzuki.....	31
Schéma I-22 : Synthèse de 2-(2-méthoxyphényl)pyrrole par arylation direct du pyrrole.....	31
Schéma I-23 : Synthèse de dipyrrométhène par condensation d'un 2-arylpyrrole avec un chlorure d'acyle ou un aldéhyde.....	32

Schéma I-24 : Stratégie de synthèse des ligands de type N_2O_2	33
Schéma I-25 : Synthèse du 2-(2-méthoxyphényl)-NH-pyrrole par arylation directe du pyrrole.	33
Schéma I-26 : Synthèse du 2-bromo-3,5-di-tert-butylanisole par bromation et méthylation du 3,5-di-tert-butylphénol.	34
Schéma I-27 : Synthèse du 2-(3,5-di-tert-butylphényl-2-méthoxyphényl)-NH-pyrrole par arylation directe du pyrrole.	34
Schéma I-28 : Synthèse de dipyrrométhènes par condensation des 2-arylpyrroles avec un aldéhyde aromatique.	35
Schéma I-29 : Synthèse des dipyrrométhènediphénols déprotégés.	36
Schéma I-30 : Synthèse des dipyrrométhènediphénols déprotégés.	37
Schéma I-31 : Synthèse des complexes de manganèse dérivés de ligand N_2O_2 Mn(DPP).....	37
Schéma I-32 : Synthèse de complexe de fer Fe(DPP).	39
Schéma I-33 : Stratégie de synthèse des ligands de type N_4	39
Schéma I-34 : Synthèse et condensation du 2-(2-nitrophényl)-NH-pyrrole.	40
Schéma I-35 : Synthèse des ligands de type N_4 par réduction des groupements nitro.	41
Schéma I-36 : Synthèse du 2-(2-aminophényl)-NH-pyrrole par réduction de groupement nitro.	42
Schéma I-37 : Tentatives de synthèse de dipyrrométhène alternatives.....	43
Schéma I-38 : Synthèse des dipyrrométhènes de type N_4 à partir du 2-(2-acétamidophényl)-NH-pyrrole.	43
Schéma I-39 : Synthèse de complexes de manganèse des ligands de type N_4	44
Schéma I-40 : Synthèse de dérivés de salens de type N_4 et complexation par du manganèse. 45	
Schéma I-41 : Structures possibles des complexes de manganèse (III) dérivés des ligands de type N_4	46
Schéma I-42 : Epoxydation du cyclooctène par les complexes dérivés des ligands N_4	48
Schéma I-43 : Epoxydation du cyclooctène par le complexe de manganèse I-11c	49
Schéma I-44 : Synthèse de l'iodosylbenzène à partir du (diacétoxyiodo)benzène.	49
Schéma I-45 : Epoxydation du cyclooctène par les complexes de manganèse dérivés des ligands de type N_2O_2 et l'iodosylbenzène.	52
Schéma I-46 : Influence de l'ajout d'anions sur les liaisons hydrogènes intramoléculaires de dérivés d'iso-phtalimide.	65
Schéma I-47 : Synthèse de dipyrrolylquinoxaline à partir du pyrrole.	66
Schéma I-48 : Hydroformylation et hydrogénation contrôlées par complexation de carboxylate.	69

Schéma I-49 : Equilibres de formation du complexe dimérique.....	80
Schéma II-1 : Hydrogénation asymétrique par W. S. Knowles.	104
Schéma II-2 : Inversion pyramidale du phosphore.	105
Schéma II-3 : Racémisation des chlorophosphines et des phosphines secondaires.	106
Schéma II-4 : Interconversion entre les oxydes, sulfures et phosphines-boranes.....	107
Schéma II-5 : Déprotonation énantiosélective par la (-)-spartéine.	108
Schéma II-6 : Dédoubléent cinétique dynamique d'un complexe phosphine-borane secondaire utilisant la (-)-spartéine.	109
Schéma II-7 : Dédoubléent cinétique dynamique de phosphine secondaire utilisant un complexe chiral de palladium.	109
Schéma II-8 : Réduction ou oxydation asymétrique de phosphines.	111
Schéma II-9 : Mécanisme d'épimérisation des chlorophosphoniums.....	111
Schéma II-10 : Synthèse asymétrique de phosphinate de (-)-menthyle et coupure de la liaison P-(O-menthyle) par substitution nucléophile.	112
Schéma II-11 : Clivage de la liaison P-(O-menthyle) par réduction utilisant du LiDBB.	112
Schéma II-12 : Clivage de la liaison P-(O-menthyle) par réduction utilisant les conditions de Birch et par substitution nucléophile.....	113
Schéma II-13 : Synthèse asymétrique de phosphine secondaire dérivé du (-)-menthyle et alkylation par de l'iodure de méthyle.....	113
Schéma II-14 : Synthèse asymétrique de phosphinate de (-)-menthyle par couplage palladocatalysé.	114
Schéma II-15 : Synthèse asymétrique d'oxyde de phosphine secondaire dérivé du (-)-menthyle et coupure de la liaison P-(O-menthyle) par substitution nucléophile.	114
Schéma II-16 : Déprotonation versus substitution nucléophile sur les oxydes de phosphines secondaires dérivés du (-)-menthol.	115
Schéma II-17 : Conversion directe d'oxyde de phosphine secondaire en complexe phosphine-borane.....	115
Schéma II-18 : Conversion d'oxyde de phosphine secondaire en complexe phosphine-borane par silylation.....	116
Schéma II-19 : Synthèse de phosphinates de (-)-menthyle chiraux à partir d'acide hypophosphoreux.	116
Schéma II-20 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par oxydation de Corey-Kim à partir d'hydroxyméthylphosphine.	117
Schéma II-21 : Synthèse asymétrique de phosphinate dérivé du (S)-bornéol.....	117

Schéma II-22 : Synthèse asymétrique de phosphinates dérivés du di-iso-propylène- α -D-glucofuranose.	118
Schéma II-23 : Synthèse asymétrique de phosphinate dérivé du dicyclohexyl- α -D-glucofuranose.	118
Schéma II-24 : Synthèse asymétrique d'aminophosphine dérivé d'oxazolidinone.	119
Schéma II-25 : Synthèse asymétrique d'imino-phosphorane dérivé du camphre.	120
Schéma II-26 : Synthèse générale d'hétérocycle chiral, ouverture et libération de la phosphine P-chirogénique.	120
Schéma II-27 : Synthèse de phosphonate cyclique dérivé du α -D-glucofuranose.	121
Schéma II-28 : Ouverture de phosphonate cyclique issu d' α -D-glucofuranose ou d' α -D-galactofuranose.	121
Schéma II-29 : Formation de phosphonite cyclique dérivé du (S)-butane-1,3-diol.	122
Schéma II-30 : Synthèse d'1,3,2-oxathiaphospholidine dérivé de camphre.	122
Schéma II-31 : Synthèse d'oxazaphospholidine dérivée d'acide aminé N-tosylé.	123
Schéma II-32 : Synthèse et ouverture d'oxazaphospholidine dérivé du L-prolinol.	123
Schéma II-33 : Ouverture d'oxazaphospholidine dérivée de l' α -D-glucofuranose avec inversion ou rétention de configuration.	124
Schéma II-34 : Synthèse et ouverture d'oxazaphospholidine dérivée de la (-)-éphédrine par réaction d'Arbuzov.	124
Schéma II-35 : Synthèse de complexe oxazaphospholidine borane dérivé de la (-)-éphédrine.	125
Schéma II-36 : Réaction secondaire de l'attaque de lithien sur la (-)-oxazaphospholidine. ...	126
Schéma II-37 : Mécanisme de coupure de la liaison P-(O-éphédrine) et isomérisation de l'intermédiaire pentavalent.	126
Schéma II-38 : Synthèse de diphosphine à partir du ferrocène.	127
Schéma II-39 : Synthèse asymétrique de chlorophosphine dérivée de la (-)-éphédrine.	127
Schéma II-40 : Synthèse énantiodivergente de complexes phosphine-boranes utilisant la (-)-éphédrine.	128
Schéma II-41 : Synthèse d'oxazaphospholidine encombrée dérivée du cis-1-amino-2-indanol.	128
Schéma II-42 : Ouverture d'oxazaphospholidine avec rétention ou inversion de configuration selon la protection du cis-1-amino-2-indanol.	129
Schéma II-43 : Synthèse asymétrique d'1,3,2-oxazaphosphinane N-tosylé et ouverture.	129
Schéma II-44 : Ephédrine, précurseurs de composés psychotropes.	130
Schéma II-45 : Synthèse d'oxazaphospholidine dérivé de la D-glucosamine.	131

Schéma II-46 : Synthèse d'aminoalcool à partir de l'oxyde de cyclohexène.	131
Schéma II-47 : Synthèse d'oxazaphospholidine à partir d'aminophosphine, de dichlorophosphine ou de chloroaminophosphine.....	132
Schéma II-48 : Synthèse d'1,4,2-oxazaphosphinane dérivé du trans-2-aminocyclohexanol en présence de cétone.....	133
Schéma II-49 : Hydrolyse de l'aminophosphine et formation d'oxyde de phosphine secondaire.....	134
Schéma II-50 : Synthèse d'oxazaphospholidine à partir de dérivés de trans-2-aminocyclohexanol désactivés.....	135
Schéma II-51 : Synthèse de phénylphosphonate de trans-2-p-tolylsulfonamidocyclohexyle.....	137
Schéma II-52 : Influence de l'encombrement du sulfonamide sur la synthèse d'oxazaphospholidine.....	138
Schéma II-53 : Synthèse d'éthylphosphinate par ouverture du composé (\pm)- II-8	141
Schéma II-54 : Synthèse d'oxyde de phosphine par coupure de la liaison P-O et récupération de la copule chirale.....	142
Schéma II-55 : Méthode générale de synthèse d'oxyde de phosphine P-chirogénique.....	143
Schéma II-56 : Dédoublment d'aminoalcool racémique par des acides carboxyliques chiraux.....	143
Schéma II-57 : Ouverture de l'oxyde de cyclohexène par la (R)-1-phényléthan-1-amine. ...	144
Schéma II-58 : Synthèse asymétrique du (1S,2S)-2-p-tolylsulfonamidocyclohexanol.....	144
Schéma II-59 : Ouverture diastéréosélective de l'oxazaphospholidine par des réactifs organométalliques.....	145
Schéma II-60 : Production d'hydrochlorure de la D-glucosamine à partir de chitine ou de chitosane.....	152
Schéma II-61 : Synthèse et mécanisme de formation du 1-O-méthyl-2-acétamido-2-déoxy-D-glucopyranose II-35	153
Schéma II-62 : Synthèse du méthyle 2-amino-4,6-benzylidène-2-déoxy-D-glucofuranose par acétalisation et déprotection de l'acétamide.....	153
Schéma II-63 : Fonctionnalisation du méthyle 4,6-O-benzylidène-2-déoxy-2-sulfonamido-D-glucopyranose.....	154
Schéma II-64 : Ouverture d'oxazaphospholidine dérivée de D-glucosamine.....	155
Schéma II-65 : Synthèse du méthylphénylphosphinate dérivé de la D-glucosamine.....	157

Schéma II-66 : Synthèse d'H-phosphinate à partir soit d'oxazaphospholidine P(III) ou P(V).	159
Schéma II-67 : Synthèse de phosphine secondaire par attaque d'un hydrure sur l'oxazaphospholidine (\pm)-II-8.	159
Schéma II-68 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par hydrolyse d'oxazaphospholidine.	160
Schéma II-69 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par ouverture de l'oxazaphospholidine avec de l'hydroxyde de tétrabutylammonium.	161
Schéma II-70 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire par hydrolyse de l'oxazaphospholidine issue de la D-glucosamine.	163
Schéma II-71 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire racémique par substitution nucléophile.	164
Schéma II-72 : Substitution nucléophile de la D-glucosamine par un réactif organométallique.	165
Schéma II-73 : Mécanismes possibles d'épimérisation d'oxyde de phosphine secondaire dérivé de la D-glucosamine.	168
Schéma II-74 : Mécanismes d'épimérisation du composé (-)-II-46- α induit par déprotonation.	169
Schéma II-75 : Synthèse d'oxazaphospholidine utilisant la dichlorophénylphosphine ou sa forme oxydée.	170
Schéma II-76 : Mécanisme de formation de l'oxazaphospholidine et réactions modèles.	172
Schéma II-77 : Mécanisme d'activation de la chlorophosphine par le N-méthylimidazole.	172
Schéma II-78 : Mécanisme d'addition-élimination de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine.	172
Schéma II-79 : Mécanisme de type S _N 2 de l'attaque de l'alcool sur l'oxyde de dichlorophénylphosphine.	172
Tableau II-1 : Influence de l'organolithiens sur l'ouverture du complexe éphédrinophosphine-borane.	125
Tableau II-2 : Influence de la base, du solvant et de la température sur la formation de l'oxazaphospholidine.	136
Tableau II-3 : Ouverture diastéréosélective de l'oxazaphospholidine par des réactifs organométalliques.	146
Tableau II-4 : Influence du réactif organométallique sur la coupure de la liaison P-O.	149
Tableau II-5 : Ouverture d'oxazaphospholidine P(III) dérivé de (+)-II-7.	150

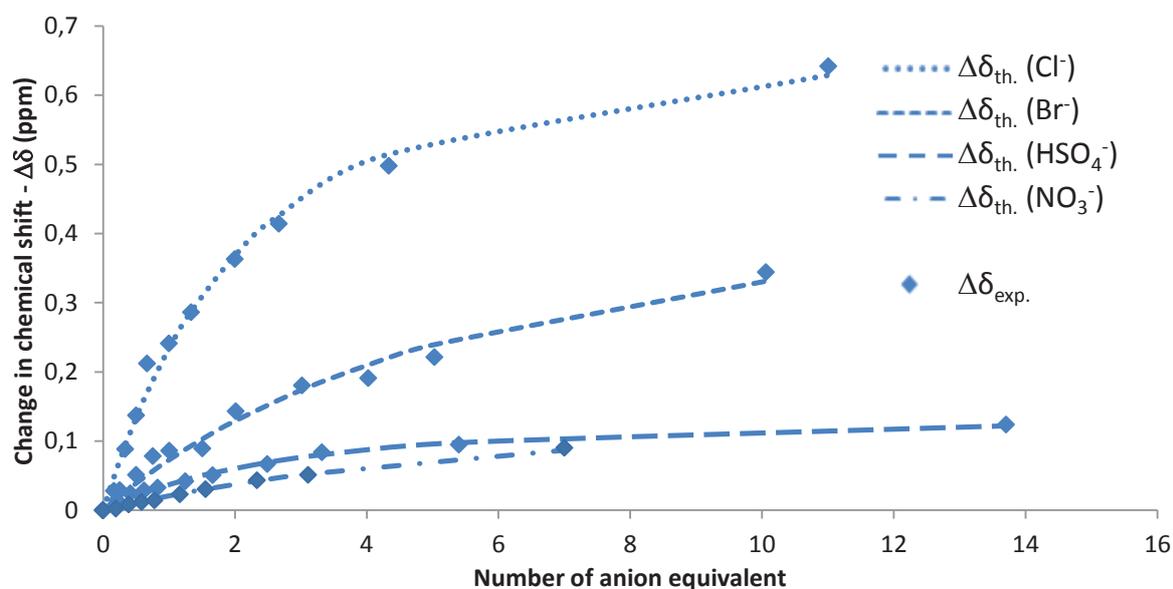
Tableau II-6 : Coupure de la liaison P-O partant de phosphinate ou de complexe phosphinite-borane.	151
Tableau II-7 : Influence du groupement sulfonamide sur la sélectivité lors de la formation de l'oxazaphospholidine.	155
Tableau II-8 : Déplacement de l'auxiliaire dérivé de la D-glucosamine par substitution nucléophile.	158
Tableau II-9 : Hydrolyse de l'oxazaphospholidine par divers nucléophiles.	161
Tableau II-10 : Synthèse de l'oxyde de phosphine secondaire dérivé de la D-glucosamine.	163
Tableau II-11 : Synthèse d'oxyde de phosphine secondaire racémique par substitution nucléophile.	165
Tableau II-12 : Influence du réactif organométallique sur la substitution de (-)-II-46-a	167
Tableau II-13 : Etudes de la fonctionnelle, de la base atomique, du choix du solvant, du critère de convergence sur la valeur de l'énergie d'activation.	174

Annexes

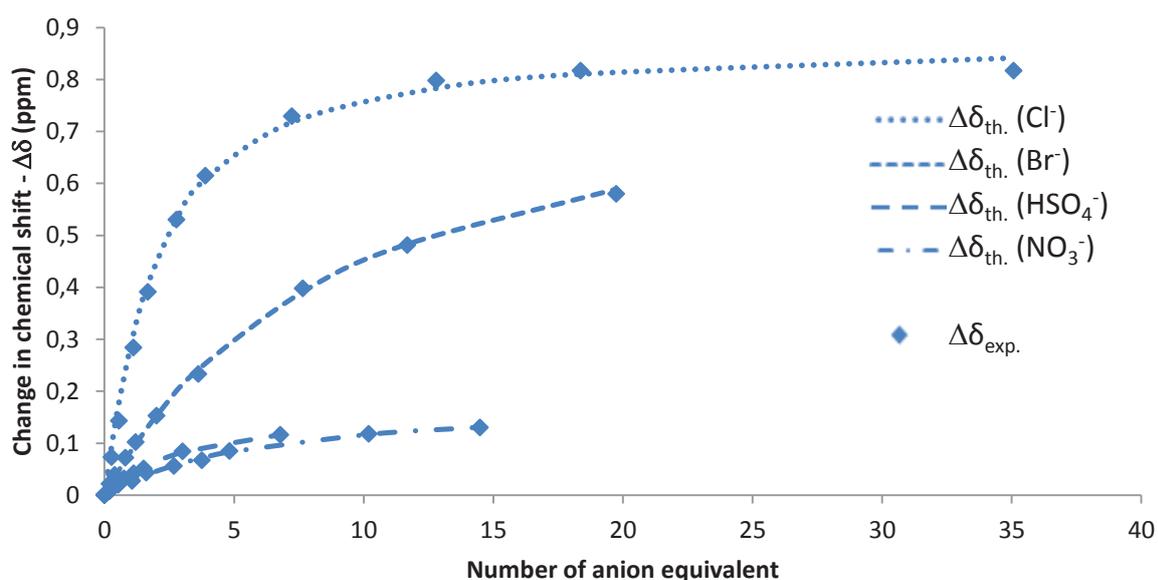
Binding studies

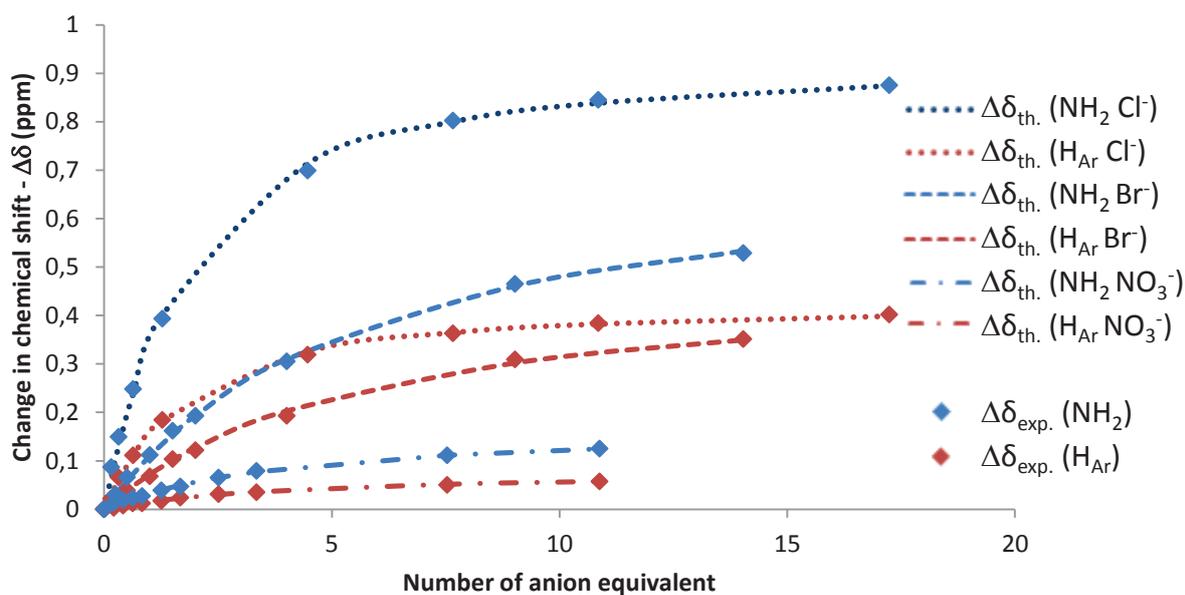
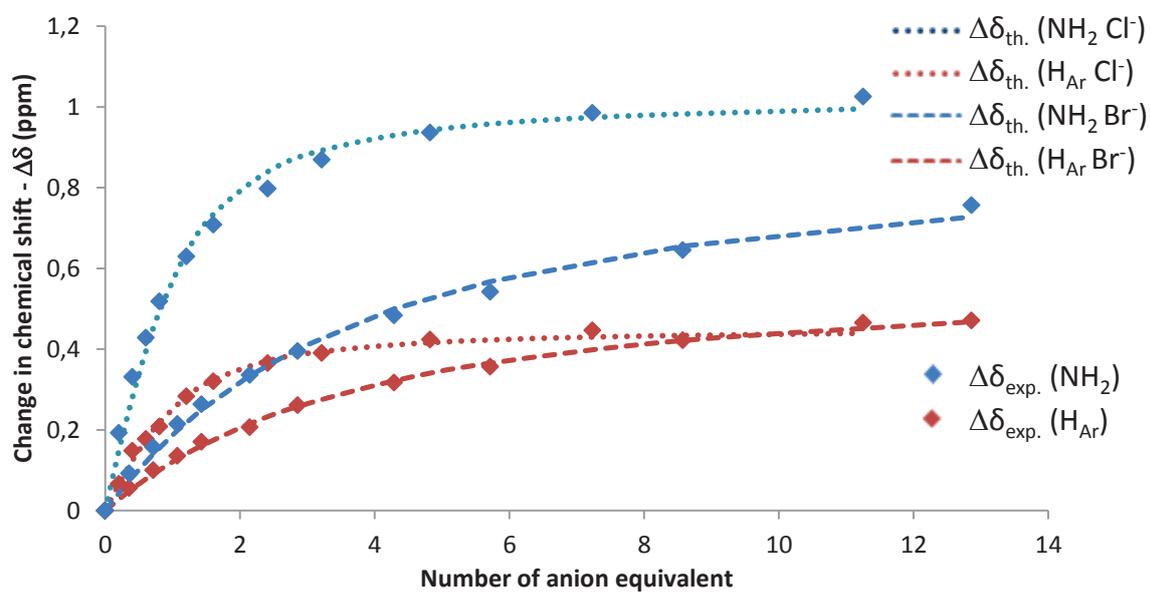
^1H NMR titration experiments

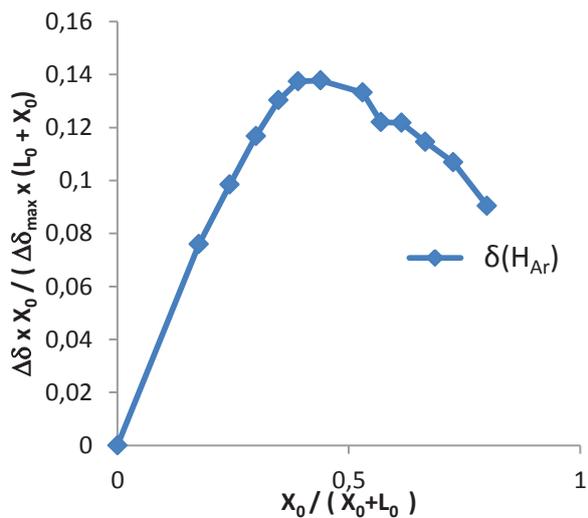
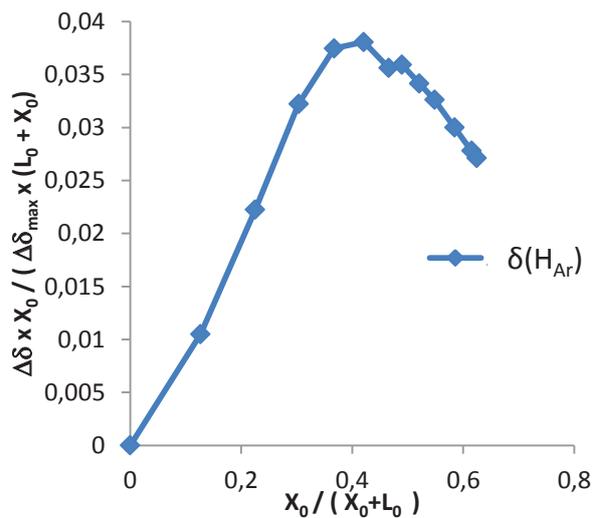
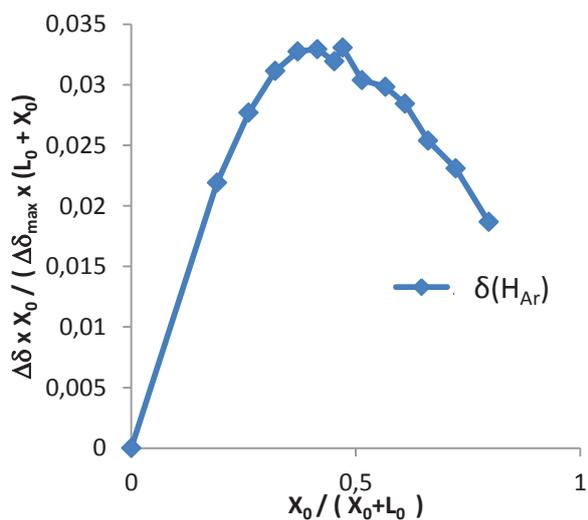
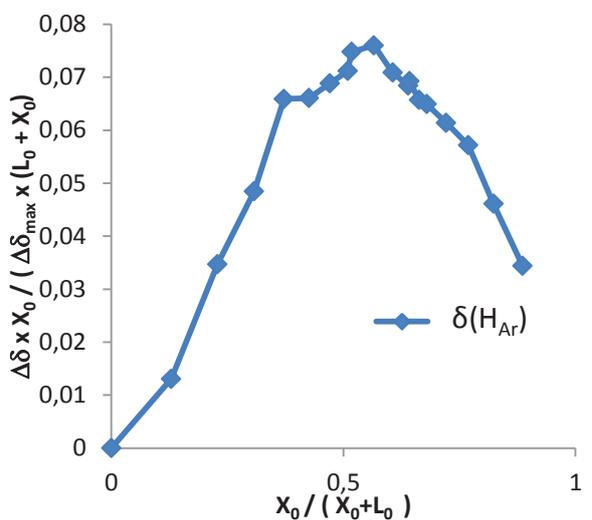
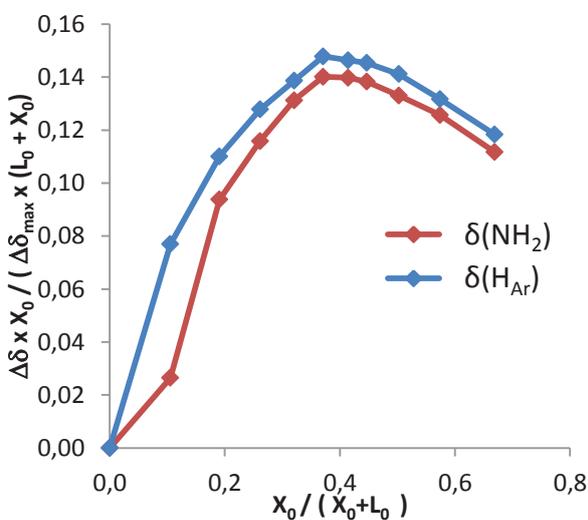
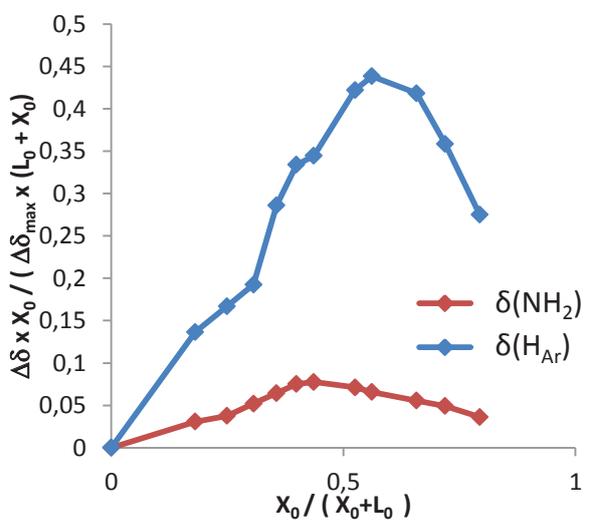
^1H NMR titration curve of **I-4a** with tetrabutylammonium chloride, bromide, hydrogensulfate and nitrate

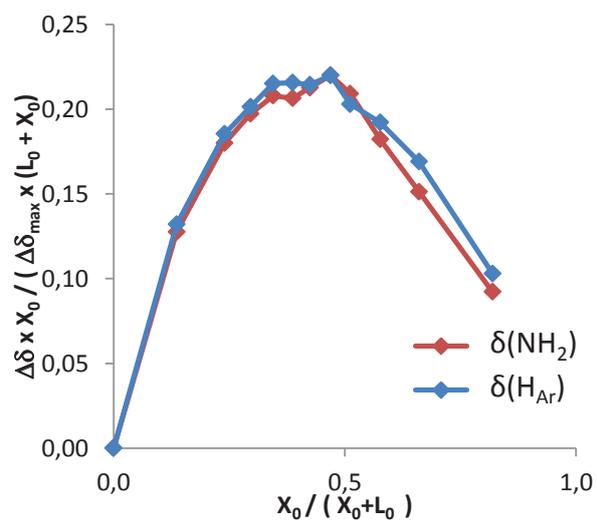


^1H NMR titration curve of **I-5a** with tetrabutylammonium chloride, bromide, hydrogensulfate and nitrate

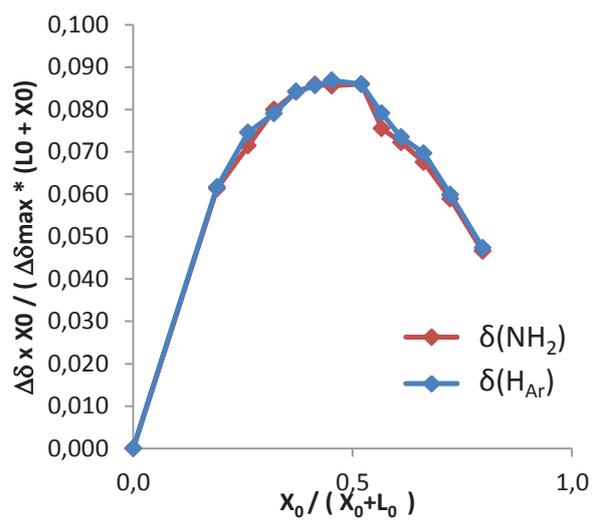


¹H NMR titration curve of **I-16** with tetrabutylammonium chloride, bromide and nitrate¹H NMR titration curve of **I-17** with tetrabutylammonium chloride and bromide.

¹H NMR Job plot experimentsJob plot of **I-5a** with TBAClJob plot of **I-5a** with TBABrJob plot of **I-5a** with TBAHSO₄Job plot of **I-5a** with TBANO₃Job plot of **I-16** with TBAClJob plot of **I-16** with TBANO₃



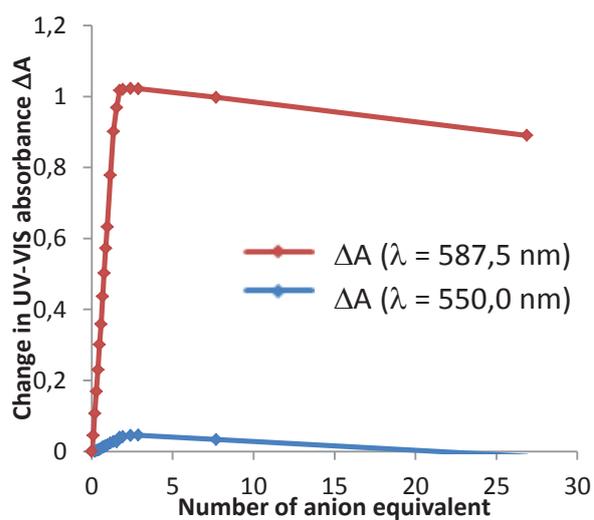
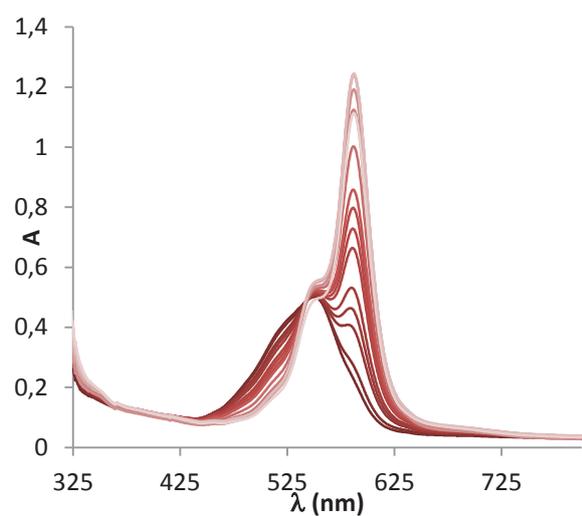
Job plot of I-17 with TBACl

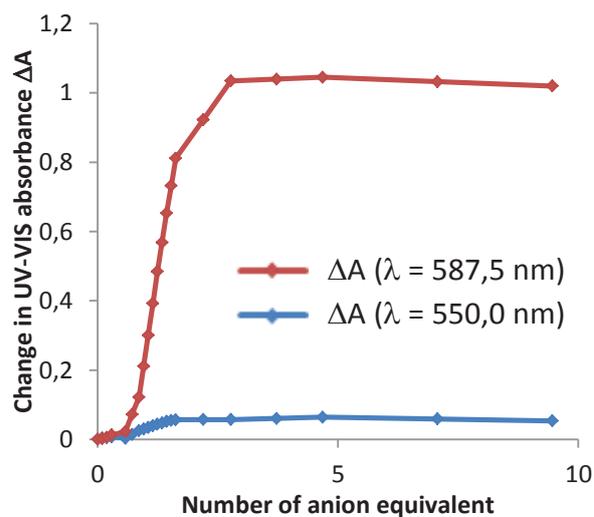
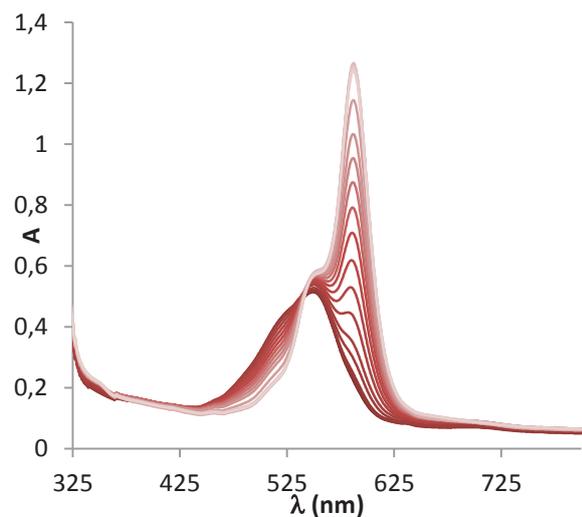
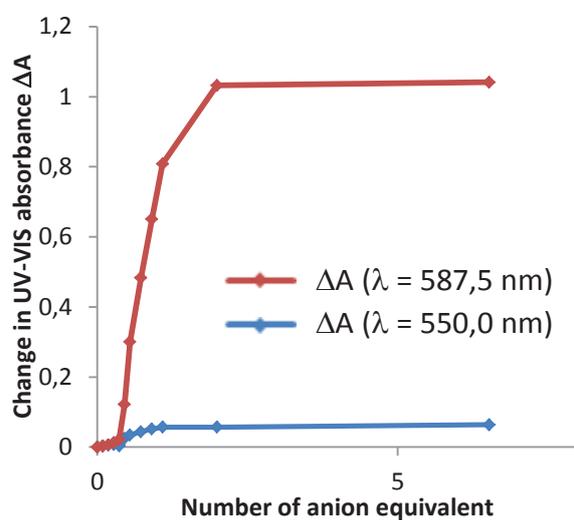
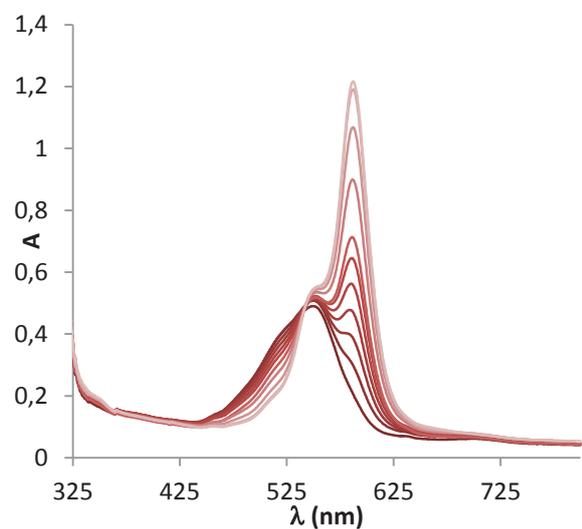
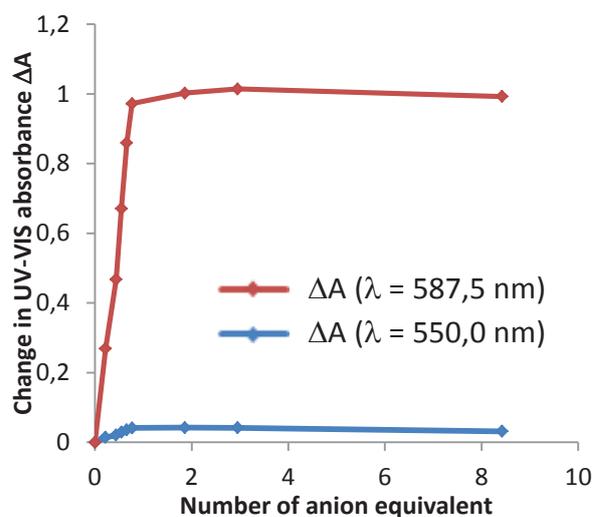
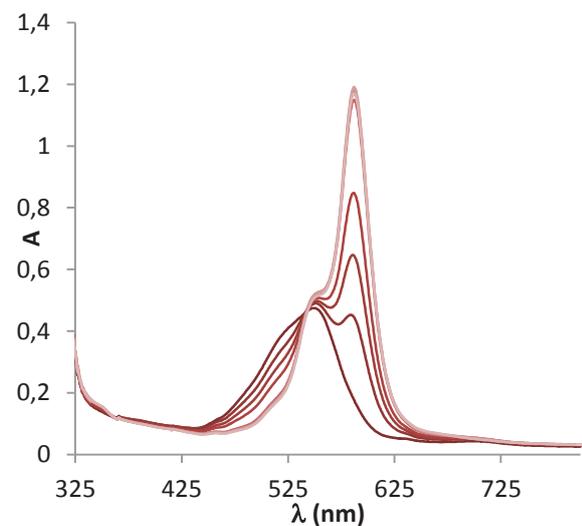


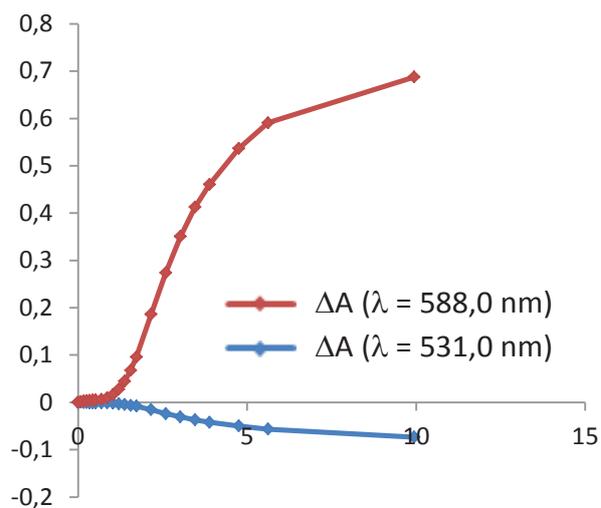
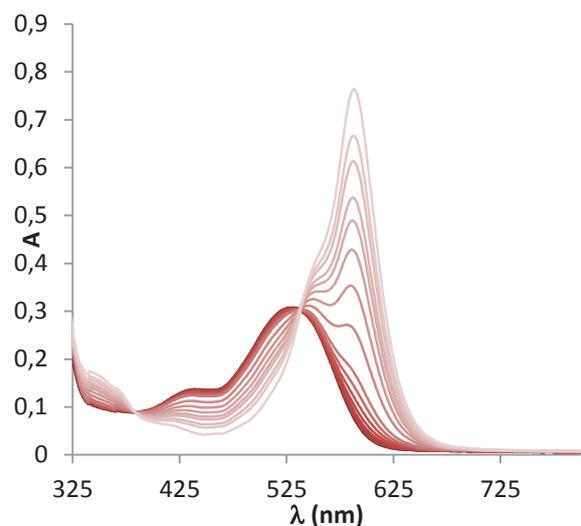
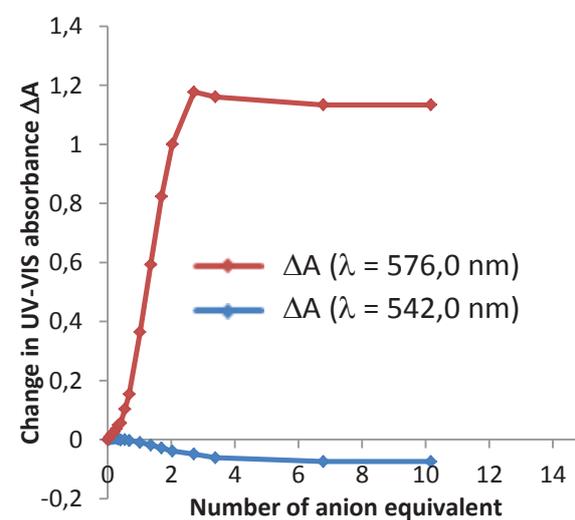
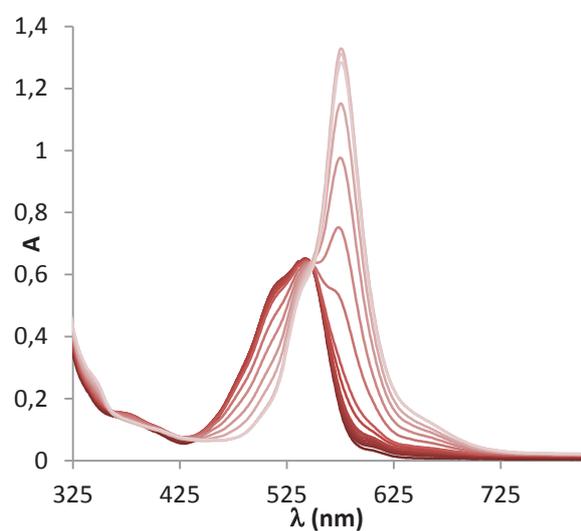
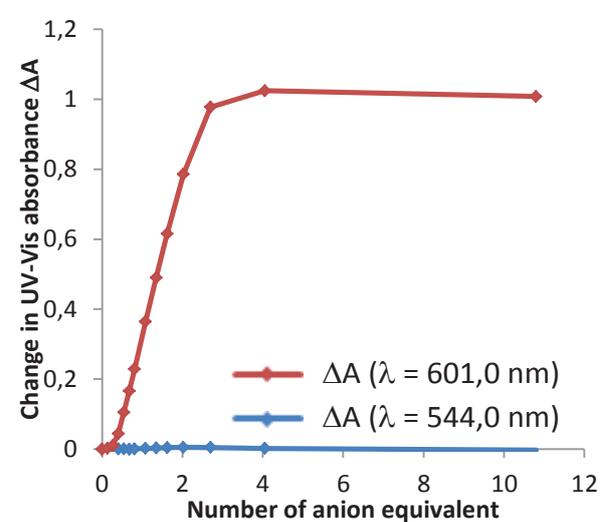
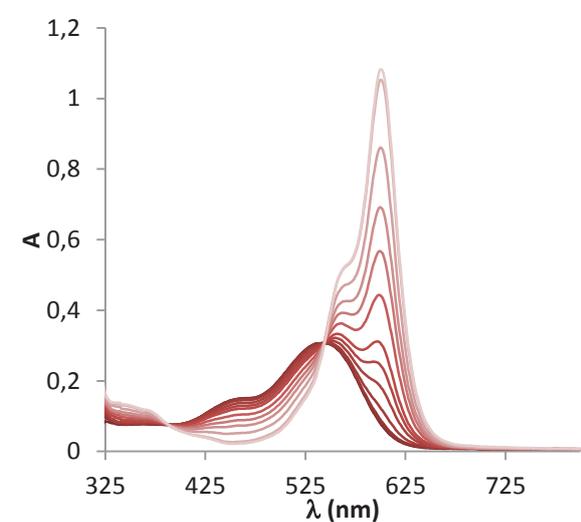
Job plot of I-17 with TBABr

UV titration experiments

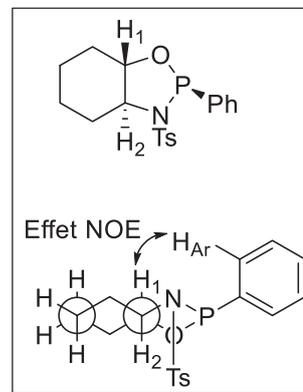
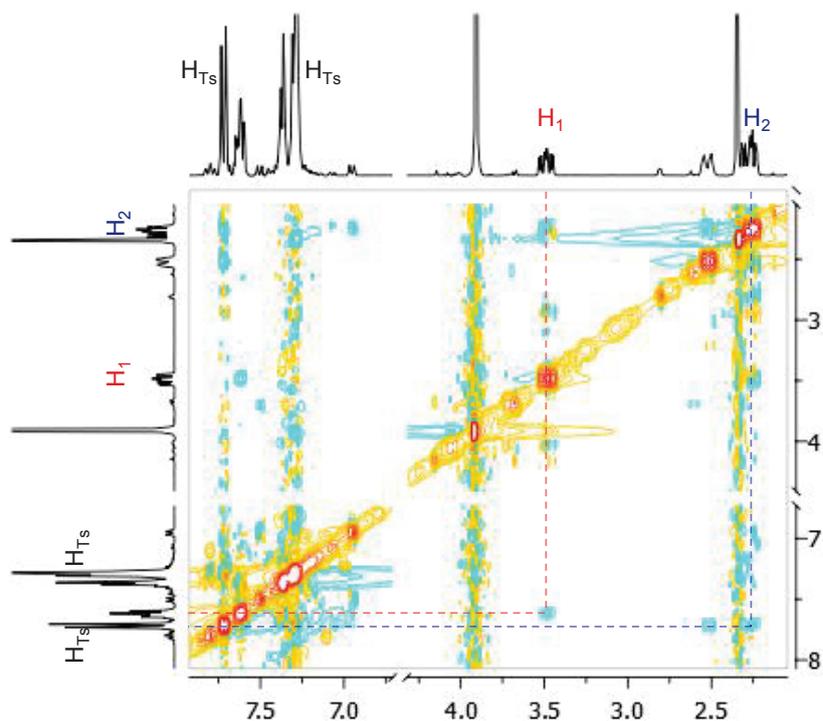
UV titration curve of I-5a with TBAF.3H₂O



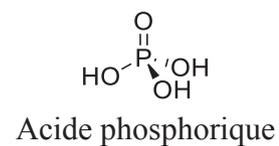
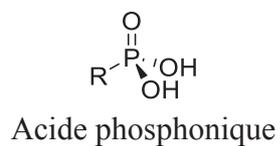
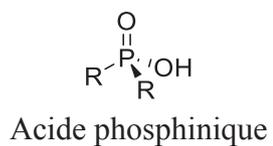
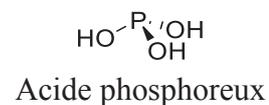
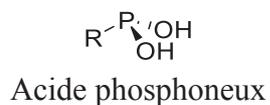
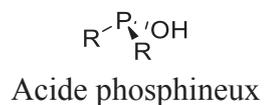
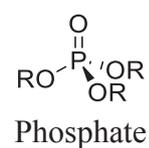
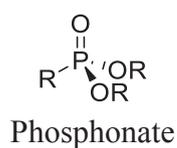
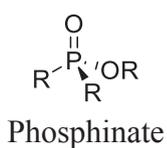
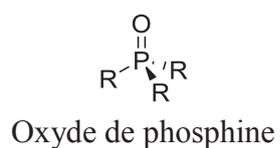
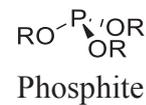
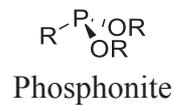
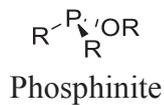
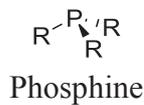
UV titration curve of **I-5a** with $TBAH_2PO_4$ UV titration curve of **I-5a** with $TBAOAc$ UV titration curve of **I-5a** with $TBAOBz$ 

UV titration curve of **I-16** with TBAF.3H₂OUV titration curve of **I-4a** with TBAF.3H₂OUV titration curve of **I-17** with TBAF.3H₂O

Spectre NOE de l'oxazaphospholidine P(III)



Nomenclature du phosphore



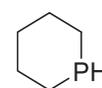
Phosphirane



Phosphetane



Phospholane



Phosphinane

Synthèses et applications de nouveaux ligands pyrroliques et méthodologies de synthèse de phosphines P-chirogéniques.

Deux thématiques principales ont été étudiées au cours de cette thèse. La première partie porte sur la synthèse de complexes de manganèse dérivés de porphyrines et de salens. L'activité catalytique de ces complexes a été évaluée dans l'époxydation d'alcènes non-fonctionnalisés. Suite à cette étude, les propriétés électroniques des ligands ont été étudiées, notamment par le biais de la complexation d'anions.

Dans une deuxième étape, nous nous sommes intéressés à la synthèse de phosphines P-chirogéniques. Afin de trouver un substitut à l'éphédrine, couramment utilisée dans ces synthèses, des dérivés du (*1S,2S*)-2-aminocyclohexanol et de la D-glucosamine ont été synthétisés. L'utilisation de groupements sulfonamides a permis l'obtention aisée d'oxazaphospholidines *N*-tosylées. L'un ou l'autre diastéréoisomère de cet hétérocycle peut être obtenu en fonction du degré d'oxydation du réactif phosphoré utilisé. Avec cette stratégie, divers oxydes de phosphines ont été obtenus avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités.

Synthesis and applications of new ligands derived from pyrrole and methodologies for the synthesis of P-chirogenic phosphines.

This thesis is divided in two parts. The first part focuses on the synthesis of manganese complexes derived from porphyrins and salens. The catalytic activity of these complexes were evaluated toward the epoxidation of unfunctionalized alkenes. Next, the electronic properties of the ligands were evaluated using their anion binding properties.

In a second part, we were interested in the synthesis of P-chirogenic phosphines. In order to find a surrogate to ephedrine, that is commonly used in those syntheses, derivatives from (*1S,2S*)-2-aminocyclohexanol and D-glucosamine were synthesized. The use of sulfonamides allows the access to *N*-tosylated oxazaphospholidines. Both diastereoisomers could be synthesized depending on the oxydation state of the phosphine precursor. Using this strategy, various phosphine oxides were obtained in good yields and enantioselectivities.

DISCIPLINE : Chimie

MOTS-CLES : Complexes organométalliques, Epoxydation, Complexation d'anions, D-glucosamine, Phosphines P-chirogéniques, Synthèse asymétrique, Modélisation moléculaire

ICBMS UMR CNRS 5246, Université Claude Bernard-Lyon 1
Equipe **CASYEN** (CAlyse **S**Ynthèse et **E**Nvironnement)
Domaine Scientifique de la Doua-Bât. Curien/CPE
43 Boulevard du 11 Novembre 1918
F-69622 Villeurbanne Cedex