



HAL
open science

Nouveaux ligands issus de dianhydrohexitols : évaluation en catalyse organométallique pour le couplage biarylique atroposélectif

Thibault Maunoury

► To cite this version:

Thibault Maunoury. Nouveaux ligands issus de dianhydrohexitols : évaluation en catalyse organométallique pour le couplage biarylique atroposélectif. Chimie théorique et/ou physique. Le Mans Université, 2013. Français. NNT : 2013LEMA1026 . tel-01149497

HAL Id: tel-01149497

<https://theses.hal.science/tel-01149497v1>

Submitted on 7 May 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.

Thèse de Doctorat

Thibault Maunoury

Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université du Maine
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans

École doctorale : 3MPL

Nouveaux ligands issus de dianhydrohexitols : évaluation en catalyse organométallique pour le couplage biarylique atroposélectif

JURY

Rapporteurs : **Giang VO-THANH**, Professeur, Université de Paris-Sud 11
Florence POPOWYCZ, Professeur, INSA, Lyon

Examineurs : **Arnaud Tatibouët**, Professeur, Université d'Orléans

Directeur de Thèse : **Christine Saluzzo**, Professeur, Université du Maine, Le Mans
Encadrant : **Stéphane GUILLARME**, Maître de conférences, Université du Maine, Le Mans

Remerciements

Le présent travail a été réalisé dans la composante Méthodologie de Synthèse Organique de l'Institut des Molécules et des Matériaux du Mans (IMMM, UMR CNRS 6283) de l'Université du Maine sous la direction du Professeur Christine SALUZZO. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour les conseils et le soutien qu'elle m'a donnés tout au long de mon doctorat ainsi que l'intérêt qu'elle a porté à mes travaux.

Je remercie aussi Monsieur Stéphane GUILLARME, Maître de Conférences, pour son soutien durant les moments difficiles ainsi que les conseils qu'il a su me prodiguer pendant ce travail.

Je tiens à remercier Madame Florence POPOWYCZ, Professeur à l'INSA de Lyon, ainsi qu'à Monsieur Giang VO-THANH, Professeur à l'Université de Paris-Sud 11 qui ont aimablement acceptés de juger ce travail.

Ma gratitude va également à Monsieur Arnaud TATIBOUËT, Professeur à l'Université d'Orléans, pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance à tous les membres de la composante Méthodologie de Synthèse Organique, Monsieur Frédérique LEGROS, Madame Amélie DURANT, Madame Patricia GANGNERY, Madame Maryvonne BONNIER, et Madame Jizhen GAO qui m'ont encouragés et aidés tout au long de ce doctorat.

Je remercie ma famille et mes amis qui m'ont encouragés durant ma thèse et m'ont donnés du réconfort pendant les moments difficiles.

Je remercie également le gouvernement français pour leur soutien financier.

Abréviations utilisées

Å : Angström
Ac : Acétyle
acac : acétylacétone
Ar : Aryle mono ou polysubstitué
atm : Atmosphère
ATR : Attenuated total reflectance
BINAL-H : 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyl lithiumaluminium hydride
BINAM : 1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINAP(O) : Oxyde de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL : 1,1'-binaphtalène-2,2'-diol
BIPHEMP : 2,2'-diméthyl-6,6'-bis-(diphénylphosphino)biphényle
bmim : 1-Butyl-3-méthylimidazolium
Bn : Benzyle
Boc : *tert*-Butyloxycarbonyle
BSA : *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide
Bu : Butyle
C : Concentration
cat. : Catalyseur
cat.* : Catalyseur chiral
Cbz : Carbobenzyloxy
conv. : Conversion
Cy : Cyclohexyle
dba : Dibenzylidène acétone
ddppm : 1,4 :3,6-dianhydro-2,5-didéoxy-2,5-bis-(diphényl-phosphino)-D-mannitol
d.e. : Excès diastéréoisomérique
DEAD : Azodicarboxylate de diéthyle
DIAD : Azodicarboxylate de di-isopropyle
DIOP : *O*-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
DMAP : 4-Diméthylaminopyridine
DME : 1,2-diméthoxyéthane
DMF : Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DPFNME : *N,N*-diméthyl-1-[(*R*)-10,2-bis(diphénylphosphino)ferrocenyl]éthylamine
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
d.r. : Rapport diastéréoisomérique
EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique
ee : Excès énantiomérique
eq. : Equivalent
éq. : Equivalent(s)
ESI+ : Positive électrospray ionization
Et : Ethyle
ETP : 2-(diphénylphosphino)-2'-éthyl-1,1'-binaphtalène
EtOAc : Ethyl acetate
FD : Désorption de champ
FI : Field ionization
GP : Groupe protecteur
HRMS : High resolution mass spectroscopy
i-Bu : isobutyle

i-Pr : isopropyle
IR : Infraréd
L : Ligand
L* : Ligand chiral
m : méta
M : Métal
*m*CPBA : Acide méta-chloroperbenzoïque
Me : Méthyle
mL : Milliliter
MM : Molar mass
mmol : Millimole
Mn : Masse molaire moyenne en nombre
MOP : 2-(diphénylphosphino)-2'-méthoxy-1,1'-binaphthalène
Mp : Melting point
Ms : Mésylate
n-Bu : *n*-butyle
nm : nanomètre
NMR : Nuclear magnetic resonance
n-Pr : *n*-propyle
Nu* : Nucléophile chiral
o : ortho
OXONE : Hydrogénopersulfate de potassium
p : para
PBM : 1-(2-méthylpyrrolidinyl)-pyrrolidine
PDC : Dichromate de pyridinium
PFNMe : *N,N*-diméthyl-1-[(*R*)-2-diphénylphosphino]ferrocenyl]éthylamine
Ph : Phényle
Phos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
PMB : *p*-Méthoxybenzyle
PS : Polystyrène
Rdt : Rendement
[red] : Réducteur
[red]* : Réducteur chiral
Rf : Rapport frontal
RMN : résonance magnétique nucléaire
sec-Bu : *sec*-butyle
SEGPLHOS : (4,4'-*bis*-1,3-benzodioxole)-5,5'-diyl-*bis*(diphénylphosphine)
S_N : Substitution nucléophile
S_NAr : Substitution nucléophile aromatique
t.a. : Température ambiante
t-Bu : *tert*-butyle
Tf : Triflate
THF : Tétrahydrofurane
TIPS : Tri-isopropylsilyle
TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine
TMS : Tétraméthylsilane
TMS : Triméthylsilyle
Tol : Tolye
Ts : Tosylate
UV : Ultraviolet
X : Halogène

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre 1	6
<u>I Les motifs biaryliques à chiralité axiale</u>	7
<u>II Synthèses atroposélectives de biaryles</u>	9
II-1 Transformation atroposélective d'un système biarylique pro-chiral	9
<u>II-1.1 Désymétrisation de biaryl pro-chiraux par formation atroposélective d'un « pont »</u>	10
<u>II-1.2. Dédoublement cinétique par formation d'un « pont » chiral</u>	10
<u>II-1.3 Ouverture atroposélective de lactones biaryliques : « Concept lactone »</u>	11
II-2. Couplage biarylique asymétrique direct	14
<u>II-2.1 Couplage biarylique atropodiastéréosélectif</u>	14
<i>II-2.1.a Couplage intramoléculaire</i>	15
<i>II-2.1.b Couplage intermoléculaire</i>	18
<u>II-2.2 Couplage biarylique atropoénantiosélectif</u>	22
<i>II.2.2.a La S_NAr</i>	22
<i>II.2.2.b Les réactions de couplages catalysées par des complexes métalliques chiraux</i>	24
<i>II.2.2.b (i) Couplage de Kumada-Corriu</i>	25
<i>II.2.2.b (ii) Couplage de Negishi</i>	27
<i>II.2.2.b (iii) Couplage de Suzuki-Miyaura</i>	28
<u>III Le couplage Oxydant</u>	47
III-1 Utilisation du vanadium	48
III-2 Utilisation du cuivre	56
<u>III-2.1 Homocouplage</u>	56
<u>III-2.2 Couplage croisé</u>	65
<u>III-2.3 Mécanismes proposés pour le couplage oxydant</u>	67
III-3 Polymérisation	68
<u>III-3.1 Polymérisation catalysée au cuivre</u>	68
<u>III-3.2 Polymérisation catalysée au vanadium</u>	70
Chapitre 2	72
<u>I Etude bibliographique sur les dianhydrohexitols</u>	73

I-1 La catalyse organométallique asymétrique utilisant les dianhydrohexitols	74
I-1.1 Réactions diverses	74
I-1.2 Réaction de réduction de doubles liaisons ou de dérivés carbonylés	76
I-1.3 Les activités du laboratoire sur les dianhydrohexitols	79
<u>II Synthèse d'un ligand possédant un cycle pyrrolidinique</u>	81
II-1 Formation d'un cycle pyrrolidinique sur l'isomannide	83
II-1.1 Etude bibliographique	83
II-1.2 Application directe du brevet	84
II-2 Formation de précurseurs de cycle pyrrolidinique	85
II-2.1 Etude bibliographique	85
II-2.2 Notre travail	88
<u>III Synthèse des ligands des séries isoidide et isomannide</u>	90
III-1 Synthèse de la diamine primaire de la série isoidide	91
III-1.1 Etude bibliographique des synthèses de la diamine primaire de la série isoidide	91
III-1.2 Notre travail	94
III-2 Synthèse de la diamine primaire de la série isomannide	95
III-2.1 Formation de l'isoidide	96
III-2.2 Etude bibliographique des synthèses de la diamine primaire de la série isomannide	97
III-2.3 Notre travail	99
III-3 Préparation des diamines secondaires et tertiaires	102
III-3.1 Synthèse des diamines secondaires	102
III-3.1.a Etude bibliographique des méthodes existantes	102
III-3.1.b Notre travail	105
III-3.2 Synthèse des diamines tertiaires	108
III-4 Synthèse de diamines dissymétriques	110
Chapitre 3	120
<u>I Homocouplage du 2-naphthol</u>	121
I-1 Influence des ligands	121
I-2 Influence du rapport Cuivre/Ligand	126
I-3 Influence de la nature du solvant	128

I-4 Influence de la source de cuivre I	129
I-5 Influence de la température	131
<u>II Homocouplage du 2-hydroxy-3-naphtoate de méthyle</u>	133
II-1 Influence des ligands	133
II-2 Influence du rapport Cuivre/Ligand	138
II-3 Influence de la nature du solvant	139
II-4 Influence de la source de cuivre	140
<u>III L'homocouplage des autres substrats</u>	144
<u>IV Couplage croisé</u>	145
Chapitre 4	147
<u>I Synthèse des ligands</u>	149
I-1 Synthèse des diphosphinites et diphosphites à partir de l'isomannide	149
I-2 Synthèse des ligands avec le motif mono-tétrahydrofuranique	153
<u>I-2.1 Synthèse du disphosphinite 113</u>	154
<u>I-2.2 Synthèse des imino- ou amino-pyridine et quinoléine</u>	155
<u>I-2.3 Synthèse d'un complexe de palladium (II) de type pinceur</u>	158
<u>II-Couplage de Suzuki-Miyaura</u>	162
II-1 Préparation des substrats	162
II-2 Couplage de Suzuki Miyaura	163
<u>II-2.1 Couplage racémique</u>	163
<u>II-2.2 Couplage asymétrique : étude préliminaire</u>	164
Conclusion générale	166
Partie expérimentale	169
<u>General conditions</u>	170
Chapitre 2	170
<u>II Synthèse d'un ligand possédant un cycle pyrrolidinique</u>	170
<u>III Synthèse des ligands des séries isoidide et isomannide</u>	175
III-1 Synthèse de la diamine primaire de la série isoidide	175
III-2 Synthèse de la diamine primaire de la série isomannide	177
III-3 Préparation des diamines secondaires et tertiaires	181
III-4 Synthèse de diamines dissymétriques	191
Chapitre 3	205

Chapitre 4	212
<u>I Synthèse des ligands</u>	212
<u>II Couplage de Suzuki-Miyaura</u>	225
<u>Bibliographie</u>	230

Introduction générale

Les motifs biaryliques encombrés peuvent présenter une chiralité axiale appelée atropoisomérisation. Ils sont présents dans de nombreuses molécules ayant un intérêt pharmaceutique¹ comme, par exemple, le gossypol **1** ou la nigéronine² **2**, des produits antitumoraux ou encore la deméthylancistrobertsonine C³ **3** utilisée contre le paludisme (figure 1).

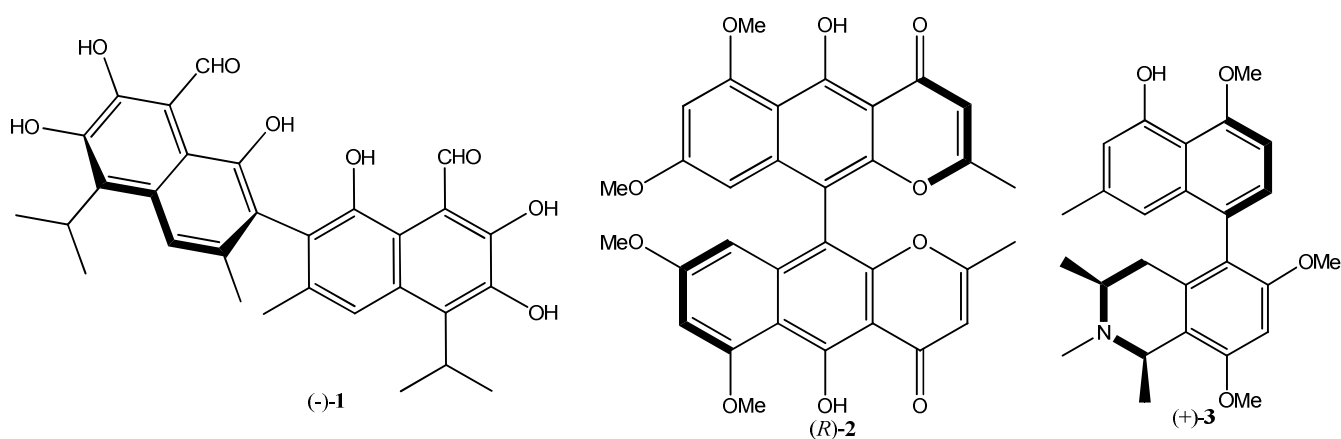


Figure 1

De plus, les composés possédant des structures biaryliques chirales ont trouvé de nombreuses applications comme auxiliaires chiraux ou ligands chiraux. Par exemple, grâce à leur chiralité axiale, les dérivés du bis-naphthalène tels que le 1,1'-binaphthalène-2,2'-diol (BINOL) **4** et ses dérivés (BINAM **5** ou BINAP **6**) (figure 2) sont souvent utilisés comme ligands chiraux en synthèse asymétrique en quantité stœchiométrique⁴ ou catalytique.⁵

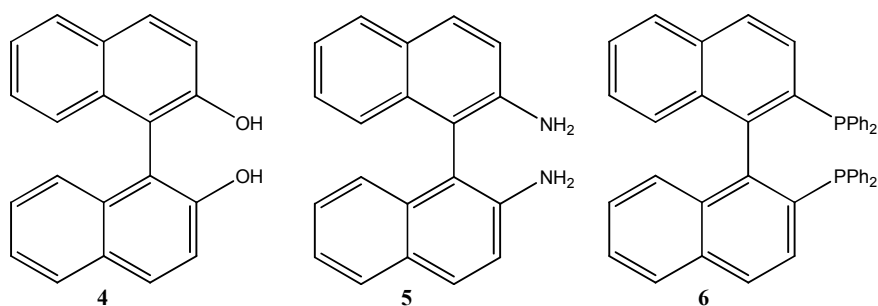


Figure 2

¹ (a) La Plante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke, O. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 505-513. (b) Huang, S.; Petersen, T. B.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14021-14023. (c) Sichaem, J.; Rukslip, T.; Worawalai, W.; Siripong P.; Khumkratok, S.; Tip-pyang S. *Fitoterapia*, **2011**, *82*, 422-425.

² DiVirgilio, E. S.; Dugan, E. C.; Mulrooney, C. A.; Koslowski, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 385-388.

³ Bringmann, G.; Rüdener, S.; Bruhn, T.; Benson, L.; Brun, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5563-5568.

⁴ Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129-3131.

⁵ (a) Bringmann, G.; Breuning, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 385-390. (b) Kim, K. H.; Lee, D.-W.; Lee, Y.-S.; Ko, D.-H.; Ha, D.-C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9037-9042. (c) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659-665.

Le BINOL **4** reste le produit le plus connu ayant un motif biarylique. D'abord synthétisé en 1873 sous forme racémique par Von Richter,⁶ il a été isolé sous forme énantiopure, la barrière énergétique permettant de passer d'un atropoisomère à l'autre étant suffisamment importante. Les configurations absolues ont également été déterminées dans les années 1970.^{7,8} Dès 1979, l'équipe de Noyori l'utilise en synthèse asymétrique. Le BINOL est complexé avec l'aluminohydrure de lithium en quantité stœchiométrique afin de réaliser une réduction asymétrique de cétones aromatiques avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 99%.⁹ De même, Noyori a montré que le BINAP **6** pouvait être utilisé comme ligand chiral pour des réactions d'hydrogénation de doubles liaisons catalysées au Rhodium.¹⁰ Par la suite, d'autres réactions ont été étudiées comme, par exemple, des réductions de carbonyles pour lesquels un hydrure organométallique dérivé du BINOL est employé^{11,12} en quantité stœchiométrique. Puis, peu à peu, les dérivés du BINOL ont été utilisés en quantité catalytique pour réaliser des réactions organométalliques asymétriques. Ils sont utilisés pour des aldolisations organométalliques,¹³ pour des réactions de Diels-Alder¹⁴ ainsi que pour d'autres réactions.^{15,8}

A l'origine, les composés étaient formés sous leur forme racémique puis dédoublés afin d'isoler leur forme énantiopure mais avec des rendements maximum de 50%. Afin d'éviter cela, différentes méthodes de synthèses atroposélectives ont été développées. Plusieurs méthodes, directes ou indirectes, existent en impliquant des stratégies diverses. Elles peuvent nécessiter la construction atroposélective d'un cycle aromatique à partir d'un composé arylique ou encore l'utilisation d'un pont chiral pour induire la chiralité à une réaction de couplage ou la forme racémique d'un composé biarylique.

Nous nous intéressons plus particulièrement aux méthodes de couplage atroposélectifs direct de composés aryliques encombrés, la plupart de celles-ci nécessitent une catalyse métallique. Or, pour induire la chiralité à ce type de réaction, un ligand chiral est indispensable.

⁶ Von Richter, V. *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 1249-1260.

⁷ Jacques, J.; Fouquey, C. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4617-4620.

⁸ Kyba, E. P.; Gokel, G. H.; de Jong, F.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Kaplan, L.; Sogah, G. D. Y.; Cram, J. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173-4184.

⁹ Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129-3131.

¹⁰ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.

¹¹ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.

¹² Matsuki, K.; Inoue, H.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1167-1170.

¹³ Mukaiyama, T.; Inubushi, A.; Suda, S.; Hara, S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1015-1018.

¹⁴ Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954-974.

¹⁵ Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Smrcina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213-3246.

Les dérivés de sucre constituent une source de chiralité très utilisée pour diverses réactions stéréosélectives car ils sont disponibles en grande quantité et ils sont en général peu coûteux. Parmi ceux-ci, il existe la famille des dianhydrohexitols, ou isohexides, qui sont issus de polysaccharides d'origine céréalière.

Dans notre laboratoire, nous développons des systèmes catalytiques avec des composés issus des isohexides. Certains de ces dérivés ont déjà été utilisés en synthèse asymétrique dont quelques exemples en catalyse organométallique, mais aucun article ne décrit de couplage biarylique direct catalysé par un métal complexé par des composés issus de dianhydrohexitols.

Ce mémoire, est divisé en quatre chapitres.

La première partie est consacrée à une étude bibliographique des principales méthodes existantes qui permettent de construire des systèmes biaryliques chiraux. Deux d'entre elles y sont plus particulièrement développées car il s'agit des deux réactions étudiées au cours de ce travail :

- Le couplage oxydant de dérivés du 2-naphtol catalysé au cuivre (I) (schéma 1)

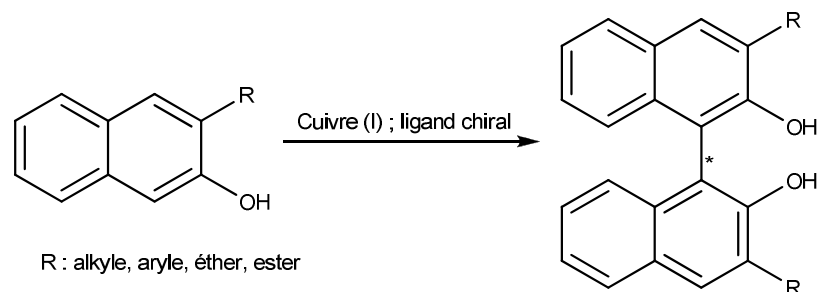


Schéma 1

- Le couplage de Suzuki-Miyaura palladocatalysé (schéma 2)

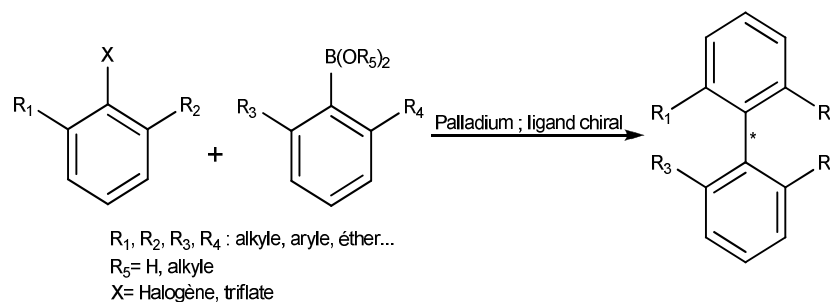


Schéma 2

Dans le deuxième chapitre, après avoir rappelé l'utilisation de dérivés de dianhydrohexitols en synthèse asymétrique, nous présentons la préparation de ligands azotés dérivés principalement de l'isomannide et de l'isoidide. Leurs complexes de cuivre (I) sont évalués pour le couplage oxydant du 2-naphtol ou d'esters 2-hydroxynaphtoïque, ce qui fait l'objet du troisième chapitre.

Enfin, dans la dernière partie de ce manuscrit, une étude préliminaire met en jeu des complexes de palladium formés à partir de ligands azotés ou phosphorés issus de l'isomannide et de l'isosorbide, dont certains sont originaux, pour le couplage palladocatalysé de Suzuki-Miyaura.

Chapitre 1

I Les motifs biaryliques à chiralité axiale

La chiralité axiale est une forme de chiralité sans centre stéréogénique où les différents substituants sont situés autour d'un axe. On retrouve ce type de chiralité sur tous les composés présentant une hélicité, certains allènes, spiranes et composés biaryliques encombrés (figure 3).

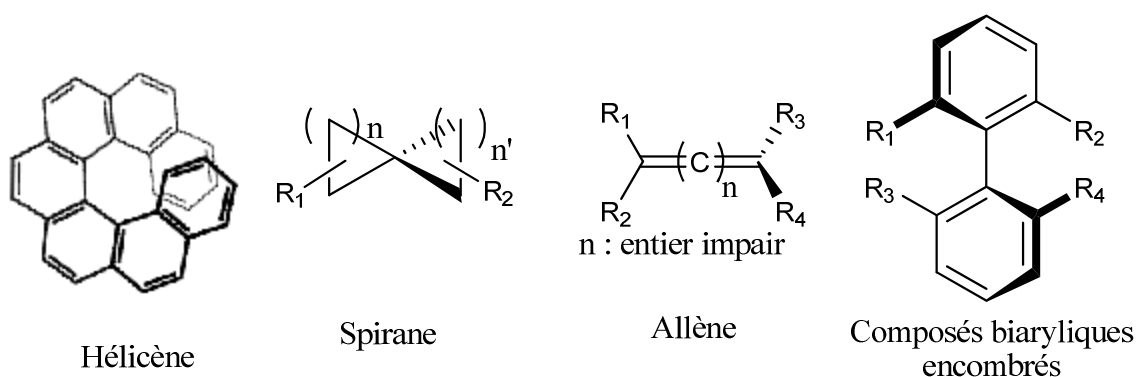


Figure 3

Pour ces derniers, Christie et Kenner en 1922¹⁶ ont mis en évidence pour la première fois deux conformations relativement stables de l'acide 6,6'-dinitro-*bis*-benzoïque présentant une structure antiplanaire. Le terme donné à ce type de phénomène est atropoisomérisation (du grec *a* : négation et *tropos* : tourner) qui décrit, de façon générale, des conformères qui ont une rotation restreinte ou bloquée autour d'une liaison σ due, le plus souvent, à des substituants situés en *ortho* de la liaison aryle-aryle (Ar-Ar). La gêne stérique générée par ces substituants empêche la libre rotation autour de l'axe Ar-Ar et conduit à des conformères isolables. Ainsi, les composés peuvent exister sous deux formes énantiomériques **7** et **8** à conditions que, sur chaque noyau, les groupes R_1, R_2 d'une part et R_3, R_4 d'autre part soient différents (figure 4). Néanmoins, deux énantiomères peuvent exister si tous les groupements sont identiques mais seulement si ces derniers sont connectés deux à deux par deux ponts comme sur le composé **9** (figure 4).^{17,18} Pour tous ces composés, une symétrie axiale de type C_2 peut être présente.

¹⁶ Christie, C. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 614-620.

¹⁷ Mislow, K. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 683-689.

¹⁸ Mislow, K.; Glass, M. A. W.; Hopps, H. B.; Simon, E.; Wahl, G. H., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1710-1733.

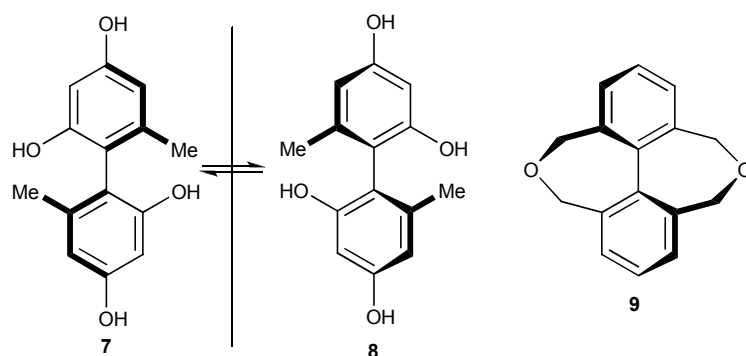


Figure 4

La configuration absolue d'un composé biarylique répondant à ces caractéristiques est déterminée à partir de sa représentation de Newman selon l'axe de la liaison C-C reliant les deux cycles (figure 5). La priorité des substituants de chacun des deux cycles est assignée grâce aux règles de Cahn, Ingold et Prelog.¹⁹ La configuration est donnée par le sens de la rotation selon la priorité des substituants du premier cycle et le substituant avec la plus haute priorité du second : si la rotation s'effectue dans le sens des aiguilles d'une montre, le composé a la configuration absolue *R*, sinon, elle est *S* (figure 5A). Dans le cas de l'utilisation de la nomenclature *P* et *M*, plus ancienne (*P* signifiant *plus* et *M* *minus*), la configuration est donnée par la rotation de 90° entre les substituants de plus haute priorité sur chaque cycle : si la rotation procède selon le sens des aiguilles d'une montre, le composé a la configuration *P*, sinon, elle est *M* (figure 5B).

Si R_2 est prioritaire devant R_1 et R_3 prioritaire devant R_4 :

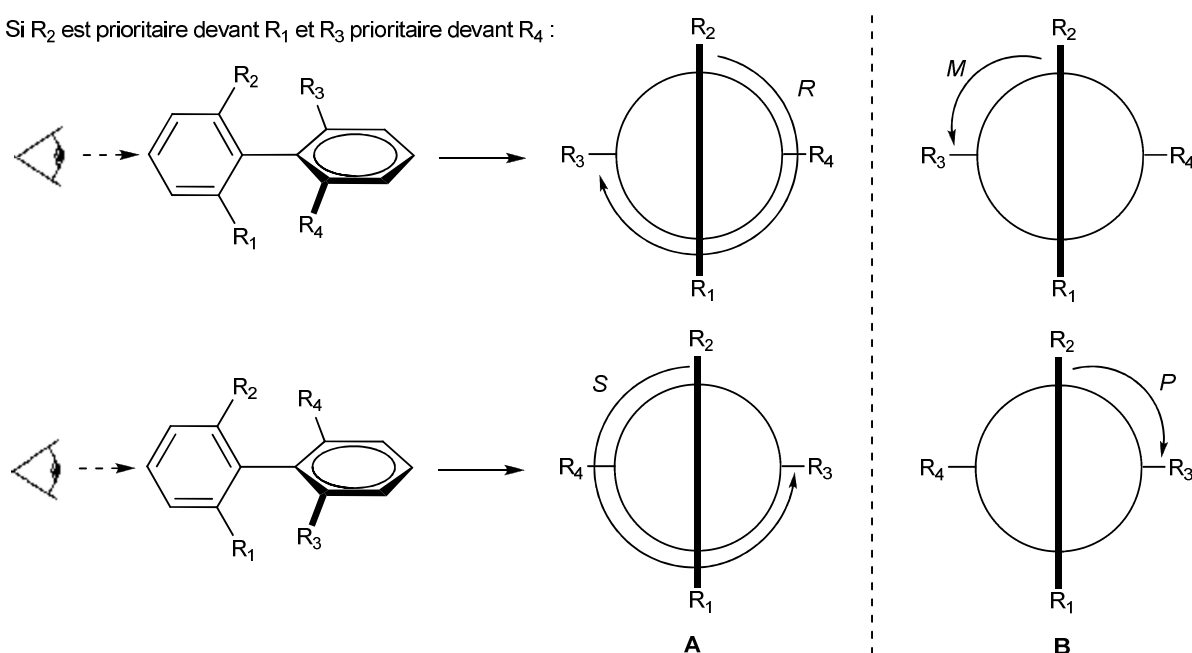


Figure 5

¹⁹ Cahn, R. S.; Sir Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

Bien entendu, pour que ces produits soit chiraux, une certaine stabilité conformationnelle de la liaison σ reliant les deux cycles est nécessaire car chaque molécule possède une barrière d'énergie au delà de laquelle la libre rotation autour de l'axe biarylique est restaurée induisant la racémisation du composé.²⁰

Dans de nombreux cas, il est important d'obtenir des composés pour lesquels l'atropoisométrie soit parfaitement contrôlée surtout s'il s'agit de composés bioactifs. Par exemple, l'isomère (-) du gossipol **1** (figure 1) est un contraceptif alors que son énantiomère est toxique. Afin d'obtenir les composés sous leur forme énantiopure, des méthodes de dédoublement ont été mises en œuvre avec succès. Cependant, 50% du composé n'est pas utilisable. Il a été indispensable de développer des méthodes alternatives basées sur la synthèse atroposélective.

II Synthèses atroposélectives de biaryles

Il existe plusieurs approches pour former des motifs biaryliques de façon asymétrique que nous pouvons classer en trois catégories. La première étant la transformation atroposélective d'un système biarylique pro-chiral en un biaryl chiral. La deuxième est le couplage biarylique atroposélectif direct avec simultanément la création de la liaison C-C biarylique et une induction chirale. Enfin, il peut s'agir de la transformation atroposélective d'un substituant non aromatique situé sur un cycle aromatique en un second noyau aromatique.²¹ Cette dernière stratégie ne sera pas développée dans ce chapitre.²²

II-1 Transformation atroposélective d'un système biarylique pro-chiral

Il est possible de former des composés biaryliques chiraux par une stratégie en deux étapes : la liaison biarylique est formée de manière non-stéréosélective avant d'effectuer la transformation atroposélective.

²⁰ Wilson, K. R.; Pincock R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1474-1478.

²¹ Imase, H.; Suda, T; Shubata, Y.; Noguchi, K.; Hirano, N.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1805-1808.

²² Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, E. *Chem Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.

II-1.1 Désymétrisation de biaryl pro-chiraux par formation atroposélective d'un « pont »

Nous avons vu que l'atropoisomérisation d'un composé biarylique peut être obtenue *via* une jonction entre deux substituants situés sur deux noyaux aromatiques différents.¹⁸ Harada et coll.²³ se sont servis de cette propriété pour induire la chiralité axiale d'un *bis*-diphénol pro-chiral avec un dimésylate chiral en présence d'une base. Ainsi, un seul diastéréoisomère a été formé avec un rendement de 68% (schéma 3).

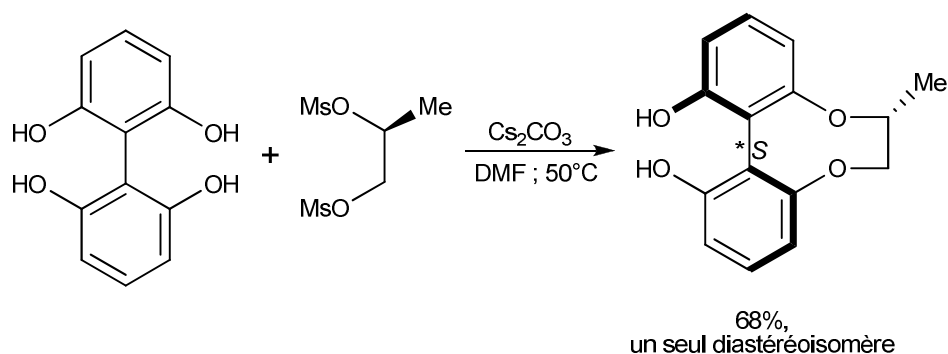


Schéma 3

II-1.2 Dédoublage cinétique par formation d'un « pont » chiral

Une autre approche consiste à former un « pont » chiral sur un biaryle racémique. Le « pont » chiral encombré empêche la libre rotation autour de l'axe biarylique et la chiralité de ce dernier conduit à la formation de deux diastéréoisomères dont l'un est plus stable. Nativi et coll.²⁴ ont ainsi formé un seul diastéréoisomère du chlorure de 1-1'-*bis*-benzoyle grâce à la présence d'un dérivé du glucose dans le toluène en milieu basique mais avec un rendement de 40% (schéma 4).

²³ Harada, T.; Tuyet, T. M. T.; Oku, A. *Org.Lett.* **2000**, 2, 1319-1322.

²⁴ Capozzi, G.; Ciampi, C.; Delogu, G.; Menichetti, S.; Nativi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8787-8792.

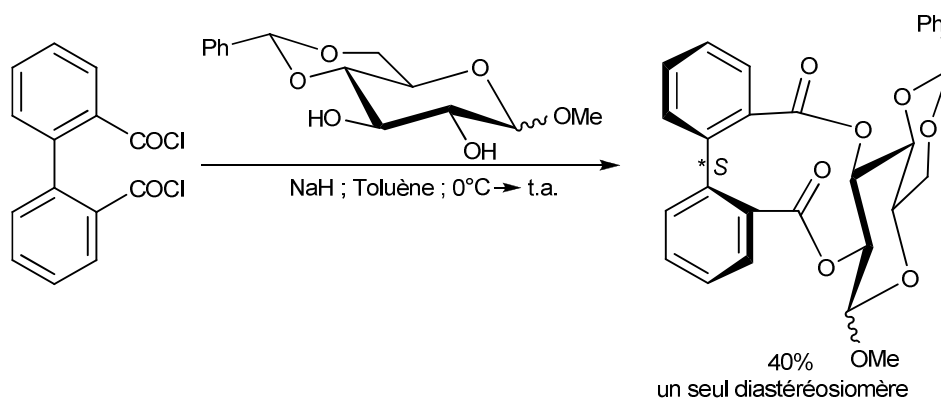


Schéma 4

II-1.3 Ouverture atroposélective de lactones biaryliques : « Concept lactone »

La transformation de composés biaryliques pro-chiraux la plus utilisée est certainement celle basée sur le « concept lactone ».^{25,26} L'origine de cette méthode découle des deux principales difficultés propres au couplage biarylique atroposélectif : la création de la liaison Aryle-Aryle (Ar-Ar) formant l'axe et l'introduction de la chiralité. Pour s'en affranchir, le « concept lactone » se déroule en trois étapes (schéma 5). La première consiste à condenser, *via* une estérification, deux composés aromatiques polysubstitués, puis la liaison Ar-Ar est créée grâce à un couplage organométallique intramoléculaire efficace formant ainsi la lactone. Enfin, une réaction d'ouverture de cette dernière par action d'un nucléophile ou d'un réducteur permet de former atroposélectivement le composé biarylique ciblé. Ce concept est stéréochimiquement performant mais nécessite deux étapes de plus que le couplage direct.

²⁵ Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R. M.; Schenk, W. A.; Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 31-47.

²⁶ Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 525-558.

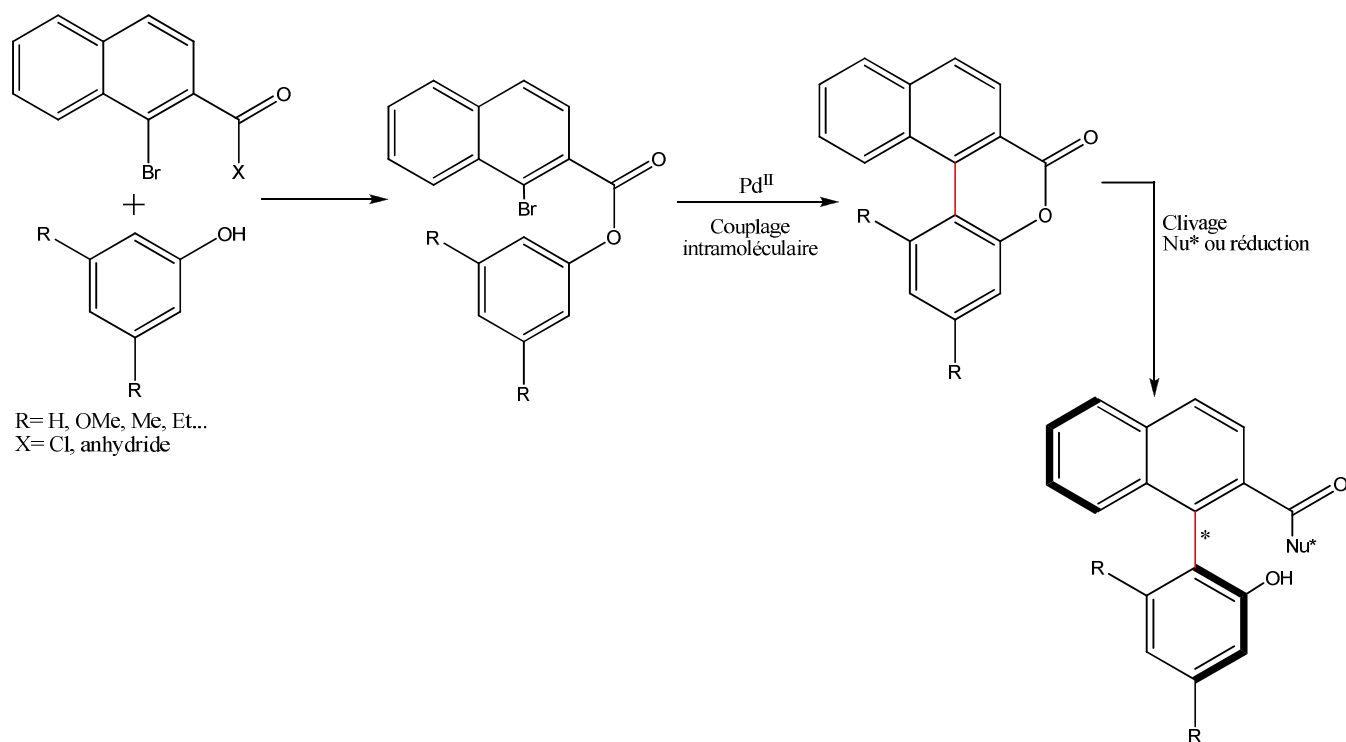


Schéma 5

Trois principales méthodes d'ouverture atroposélective de lactones biaryliques ont été mises au point : l'ouverture par un nucléophile chiral chargé, l'activation du carbonyle par un acide de Lewis chiral suivi de l'attaque par un nucléophile²⁶ ou l'activation puis la stéréodifférenciation du noyau aromatique après formation d'un complexe (η^6 -arène)-chrome tricarbonyle.²⁷

La première méthode est la plus utilisée. Elle a principalement été développée par Bringman. En 1999, deux études parallèles ont été entreprises pour l'ouverture atroposélective de la partie lactone avec, soit des nucléophiles azotés,²⁸ soit des alcoolates²⁹ (schéma 6, tableau 1). Quelque soit le nucléophile chiral utilisé, les rendements sont supérieurs à 70% et le diastéréoisomère majoritaire est présent à plus de 87% dans le mélange.

²⁷ Bringmann, G.; Wuzik, A.; Stowasser, R.; Rummey, C.; Göbel, L.; Stalke, D.; Pfeiffer, M.; Schenk, W. A. *Organometallics* **1999**, *18*, 5017-5021.

²⁸ Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S.; Endress, H.; Ewers, C. L. J.; Göbel, L.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3029-3038.

²⁹ Bringmann, G.; Breuning, M.; Walter, R.; Wuzik, A.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047-3055.

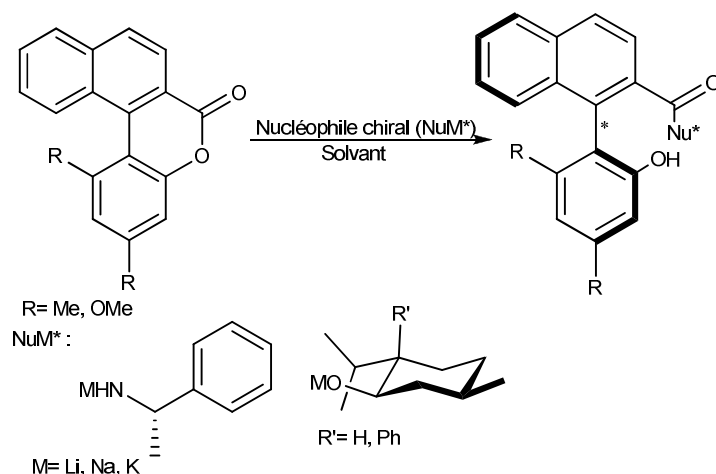


Schéma 6

Tableau 1 : Ouverture atroposélective de lactones aromatiques par des nucléophiles azotés ou oxygénés

Entrée	NuM*	R	M	R'	Rendement	dr
1	Nucléophile Azoté	Me	K	-	85%	95/5
2		OMe	K	-	70%	91/9
3	Alcoolate	Me	Na	H	NC	94/6
4		OMe	K	H	NC	87/13
5		Me	Na	Ph	95%	99/01

Bringmann et coll. ont aussi étudié la réduction atroposélective de la lactone avec deux réducteurs : le réducteur de Corey en 1992³⁰ puis l'hydrure de 2,2'-dihydroxy-1,1'-bisanaphtyl lithiumaluminium ((*R*)-BINAL-H) en 1999^{5a} (schéma 7, tableau 2). Avec le (*R*)-BINAL-H (entrées 1 et 2), les rendements sont supérieurs à 90% avec au minimum 89% de l'énantiomère majoritaire. Quant à l'utilisation du réducteur de Corey (entrées 3 et 4), celui-ci est plus performant car les rendements sont supérieurs à 95% avec plus de 90% de l'isomère majoritaire.

³⁰ Bringmann, G.; Hartung, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, *31*, 761-762.

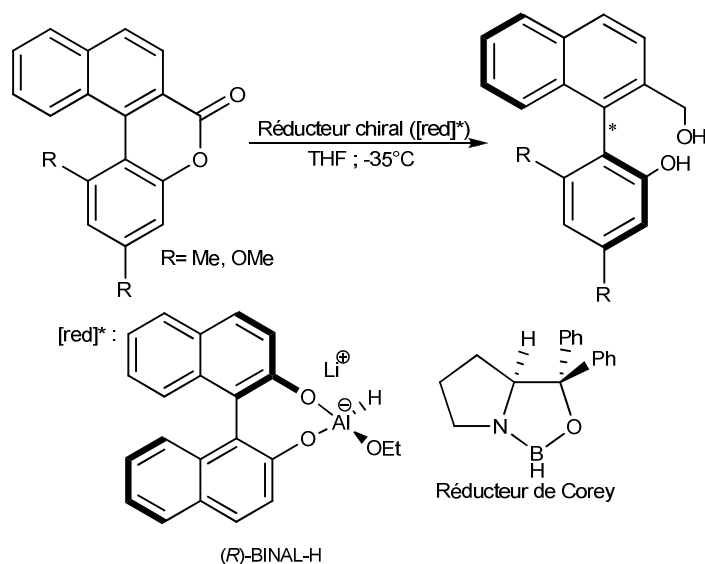


Tableau 2 : Réduction atroposélective de lactones aromatiques

Entrée	[red]*	R	Rendement	er
1	(R)-BINAL-H	Me	>90%	89/11
2		OMe		94/6
3	Corey	Me	>95%	90/10
4		OMe		91/9

II-2. Couplage biarylique asymétrique direct

La formation de la liaison C-C biarylique et l'induction asymétrique sont ici simultanées. Cependant, l'induction asymétrique peut se faire selon deux méthodes, à savoir de manière atropodiasélective ou atropoénantiosélective.

II-2.1. Couplage biarylique atropodiasélectif

Le couplage biarylique atropodiasélectif peut être effectué de façon intramoléculaire (ceci nécessitant l'utilisation d'une « agrafe » chirale permettant préalablement de préfixer les deux noyaux aromatiques) ou alors intermoléculaire. Dans ce cas, un des dérivés aromatiques est substitué en position *ortho* par un substituant chiral.

II-2.1.a Couplage intramoléculaire

Ce couplage nécessite l'utilisation préalable d'une « agrafe » chirale qui permet de relier les deux entités aromatiques à coupler (schéma 8).

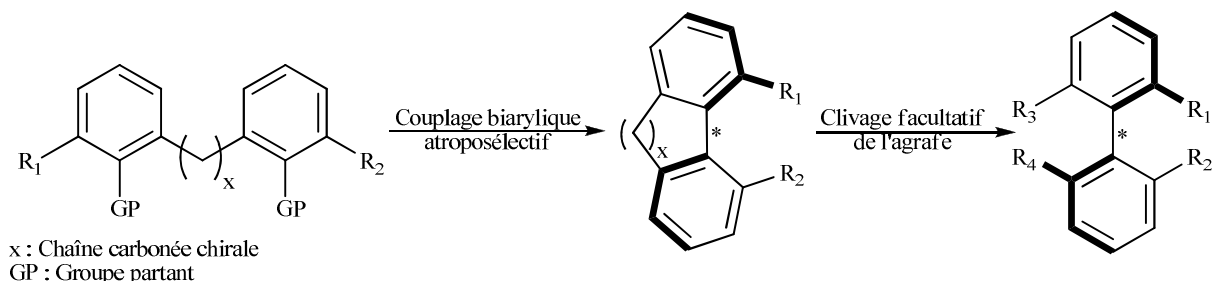


Schéma 8

Miyano et coll. sont les premiers à avoir utilisé cette stratégie en 1984 pour coupler des dérivés du 1-bromonaphtalène avec une réaction d'Ullmann utilisant une large quantité de cuivre (0) au reflux du DMF.³¹ Bien que les rendements n'aient pas été communiqués, la pureté optique a été calculée sur le composé résultant de la réduction du produit de couplage par LiAlH_4 (schéma 9, tableau 3). Celles-ci sont moyennes avec une « agrafe » possédant des centres stéréogènes (entrées 4 à 6) mais peuvent atteindre 71% en énantiomère *S* avec une « agrafe » dérivée du (*S*)-BINOL (entrée 3).

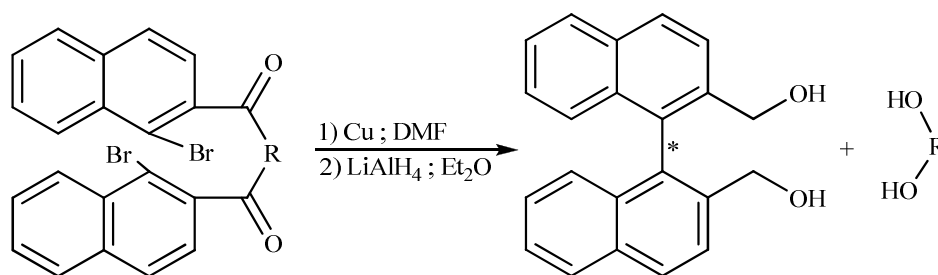


Schéma 9

³¹ Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943-1947.

Tableau 3 : Couplage d'Ullmann diastéréosélectif utilisant des « agrafes » chirales

Entrée	R	Cu (éq.)	C (mol.L ⁻¹)	Temps (heures)	Pureté optique (%)
1		39	0,04	2	45 (S)
2		25	0,016	7	57 (S)
3		36	0,014	10	71 (S)
4		11	0,05	3	23 (S)
5		11	0,03	7	32 (S)
6		11	0,04	7	33 (S)

La méthode a été perfectionnée par Miyano et coll.³² qui ont couplé un dérivé iodé de l'acide benzoïque avec une « agrafe » dérivée du (S)-BINOL. Un rendement de 70% a été obtenu lors de la réaction d'Ullmann réalisée dans les mêmes conditions et un excès diastéroisomérique de 85% a été observé (schéma 10). La saponification ultérieure du produit de couplage en vue de cliver « l'agrafe » ne modifie pas la sélectivité.

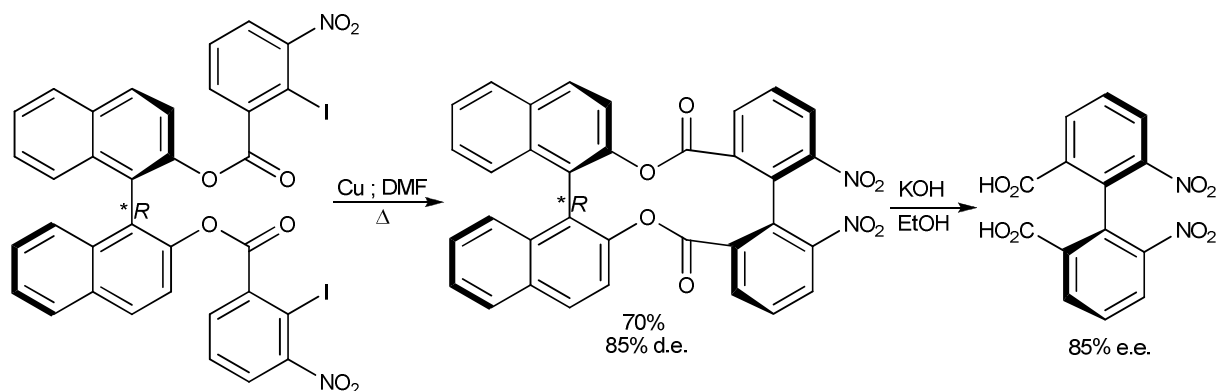


Schéma 10

En 1994, Lipshutz et coll. utilisent la même stratégie pour coupler des bromures aromatiques grâce à des organocuprates mixtes.³³ En traitant le produit dibromé possédant une « agrafe » chirale avec un organolithien à -78°C suivi de l'addition de cyanure de cuivre et de

³² (a) Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943-1947. (b) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249-3254.

³³ Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567-5570.

l'oxydation du cuprate intermédiaire, un seul diastéréoisomère a été formé avec un rendement de 77% (schéma 11).

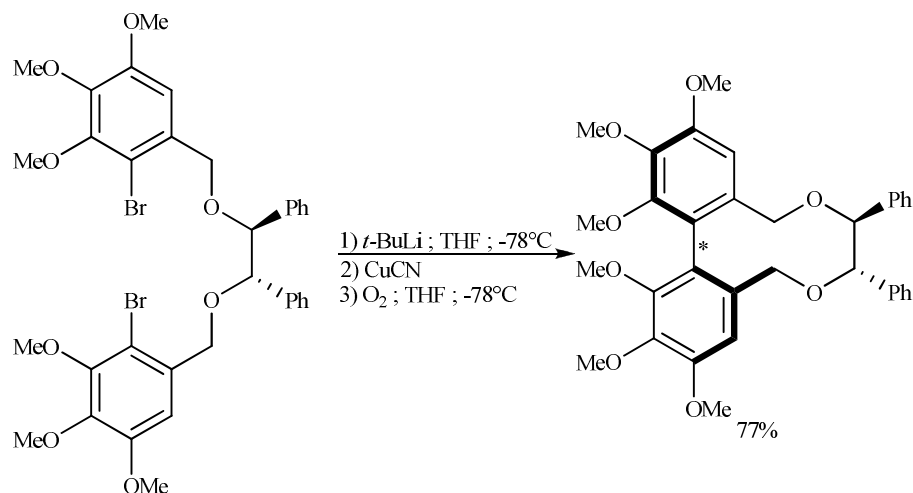


Schéma 11

Lipshutz et coll. ont aussi testé cette stratégie sur le 1-bromo-2-naphtol en changeant « l'agrafe » chirale.³⁴ Avec ce système, le dérivé du (*S*)-BINOL a été formé avec un rendement de 78% (schéma 12).

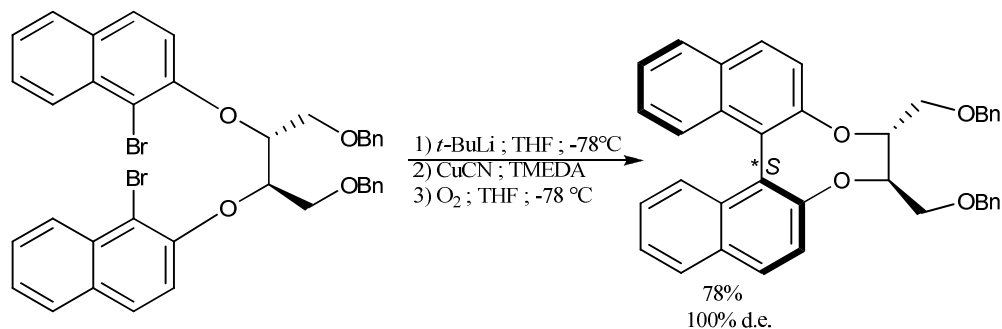


Schéma 12

Trois ans plus tard, Sugimura et coll. ont utilisé la même méthode en vue de synthétiser le BINOL.³⁵ Bien que la diastéréosélectivité soit supérieure à 99%, le rendement n'excède pas 54% (schéma 13).

³⁴ Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *106*, 1842-1844.

³⁵ Sugimura, T.; Yamada, H.; Inoue, S.; Tai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 649-655.

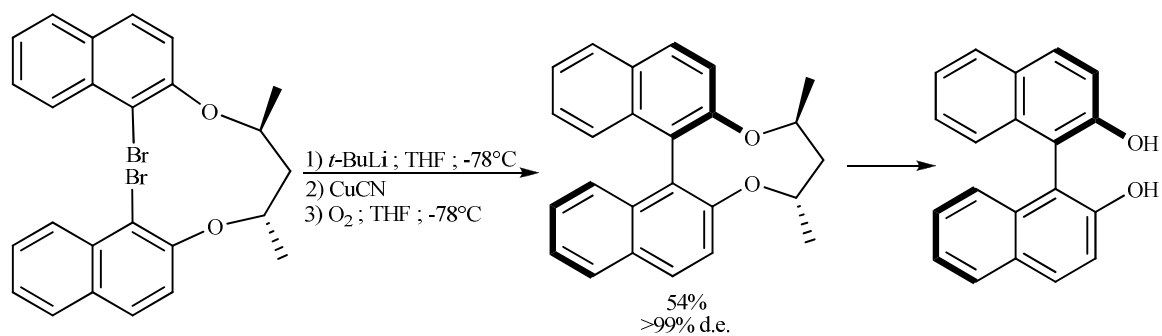


Schéma 13

Lipshutz et coll. ont tenté d'améliorer cette stratégie en réalisant la réaction de couplage oxydant avec le complexe $[\text{CuCl}(\text{OH})\cdot\text{TMEDA}]$ dans le dichlorométhane en présence d'oxygène, l'inducteur chiral étant situé sur les carbones 7 des deux parties naphthol.³⁶ Avec cette méthode, le rendement est supérieur à 90% mais l'excès diastéromérique est de 85% (schéma 14).

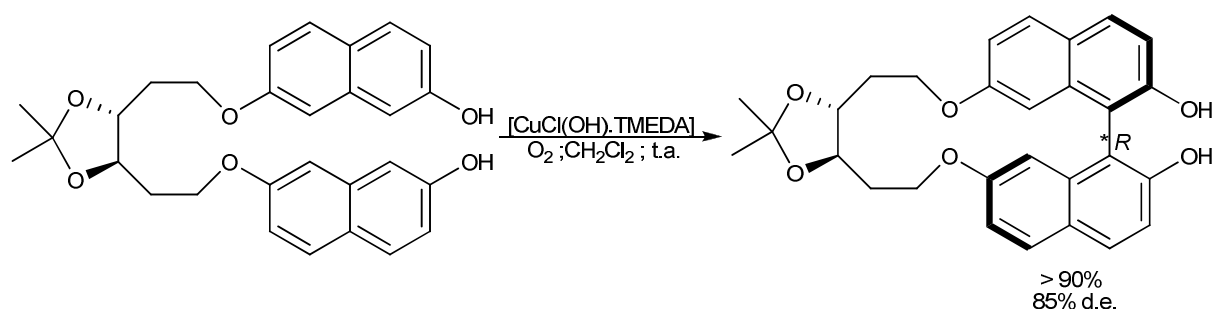


Schéma 14

Cette méthodologie a déjà été employée pour la synthèse d'intermédiaires biaryliques de produits naturels^{37,38} ou de ligands pour la catalyse asymétrique.³⁴

II-2.1.b Couplage intermoléculaire

Afin d'avoir une bonne stéréosélectivité, il est nécessaire d'avoir un substituant chiral en position *ortho*, position proche du site de couplage. Miyano *et coll.* ont rapporté les premiers travaux dans ce domaine mais l'utilisation d'une fonction ester porteuse de la copule chirale n'a pas permis d'obtenir de bonnes diastérosélectivités.³⁹ La principale contribution dans ce domaine a été apportée par l'équipe de Meyers qui a développé une méthode mettant

³⁶ Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 753-756.

³⁷ Feldman, K. S.; Smith, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2606-2612.

³⁸ Lin, G.-Q.; Zhong, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1369-1372.

³⁹ Miyano, S.; Tobita, M.; Suzuki, S.; Nishikawa, Y.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1027-1030.

en œuvre une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) d'organomagnésiums sur des méthoxyarènes porteurs d'une oxazoline chirale (schéma 15, tableau 4).^{40,41} Des rendements corrects ont été obtenus allant de 68% (entrée 2) à 80% (entrée 1) et les rapports diastéréoisomériques observés atteignent 91,9/8,1 (entrée 3).

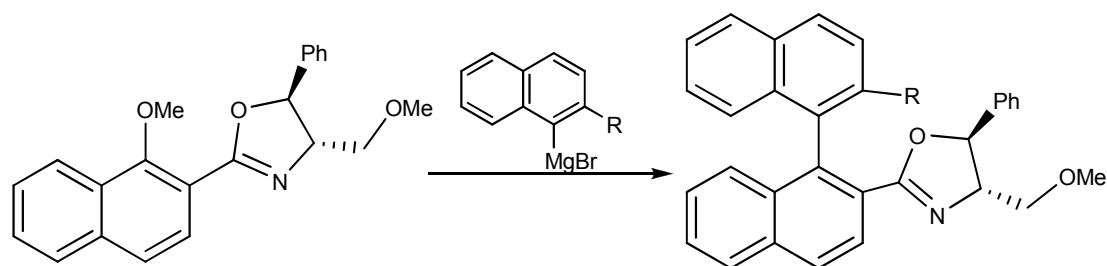


Schéma 15

Tableau 4 : S_NAr diastéréosélective d'un nucléofuge chiral par des naphthylmagnésiums

Entrée	R	Rendement	dr
1	H	80%	87/13
2	Me	68%	76,2/23,8
3	OMe	71%	91,9/8,1

Cette stratégie a été utilisée pour préparer de nombreux composés biaryliques chiraux, intermédiaires clés dans la synthèse de produits naturels comme la (-)-schizandrine⁴² ou la (-)-stéganone (figure 6).⁴³

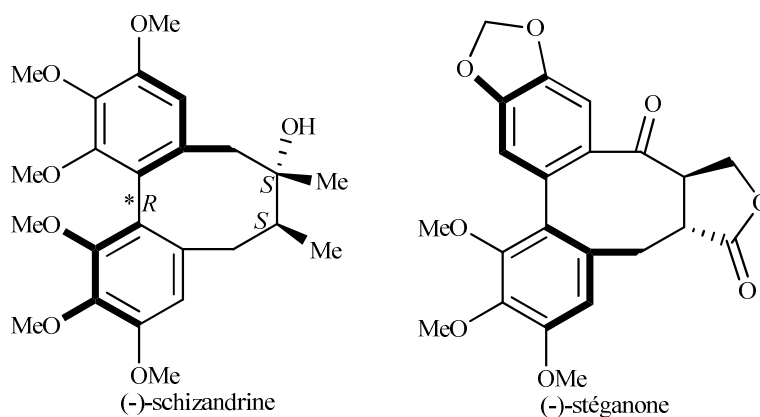


Figure 6

L'utilisation de 1-bromo-2-oxazolinenaphthalènes chiraux dans la réaction d'homocouplage d'Ullmann a conduit à des composés biaryliques avec de très bonnes puretés

⁴⁰ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879-881.

⁴¹ Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413-2437.

⁴² Warshawsky, A. M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090-8099.

⁴³ Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452.

diastéréoisomériques.⁴⁴ En effet, en présence d'un excès de cuivre (0) au reflux de la pyridine, la *bis*-oxazoline a été formée avec un rendement de 77% et une diastéréosélectivité de 94% (schéma 16). Cette dernière dépend fortement de la nature du substituant de l'oxazoline et le meilleur résultat a été obtenu avec le groupe *t*-Bu. Cette méthode a été notamment employée dans la synthèse atroposélective du (*S*)-Gossypol.⁴⁵

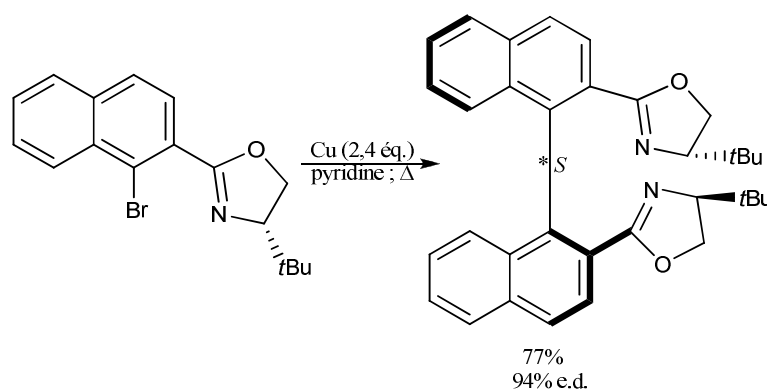


Schéma 16

Un autre substituant chiral positionné en *ortho* a été testé comme inducteur chiral pour la réaction de Suzuki atropodiasélective par Colobert et coll.⁴⁶ Ils ont utilisé un groupe comportant deux centres stéréogènes. Le couplage de Suzuki entre le dérivé iodé chiral **B** et l'acide boronique **A** conduit au composé biarylique correspondant avec d'excellents rendements (>84%) et diastéréosélectivité (>98%) (schéma 17).

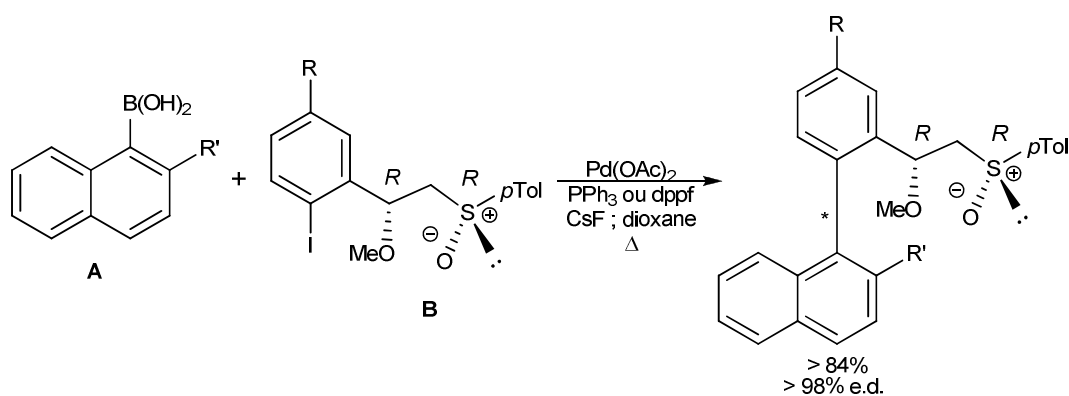


Schéma 17

⁴⁴ Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655-2658.

⁴⁵ Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493-10511.

⁴⁶ (a) Broutin, P. E.; Colobert F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281-3284. (b) Leermann, T.; Broutin, P. E.; Leroux, F. R.; Colobert F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4095-4102.

Colobert et coll.⁴⁷ ont aussi fait varier la position du sulfoxyde chiral en le plaçant directement sur le cycle aromatique pour une réaction de Suzuki diastéréosélective (schéma 18, tableau 5). Avec ce substrat, des rendements plus modestes sont observés et, même si la diastéréosélectivité est moins importante, les rapports diastéréomériques peuvent être supérieurs à 90/10 (entrées 1, 2 et 4).

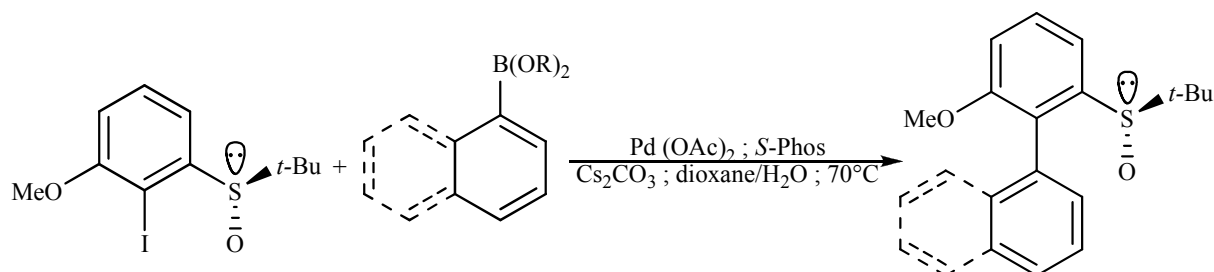


Schéma 18

Tableau 5 : Couplage diastéréosélectif de Suzuki-Miyaura avec un halogénure chiral

Entrée	Dérivé Boré	Rendement (%)	d.r.
1		65	90/10
2		86	95/5
3		60	75/25
4		66	97/3
5		50	85/15

⁴⁷ Colobert, F.; Valdivia V.; Chopin, S.; Leroux, F. R.; Fernández, I.; Alvarez, E.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130-5133

D'autres équipes ont effectué une réaction de couplage de Suzuki atropodiastéoselective comme réaction-clé de synthèse de produits naturels.⁴⁸

II-2.2 Couplage biarylique atropoénantiosélectif

L'induction chirale est ici apportée soit par un groupe partant chiral soit par un ligand chiral complexé à un métal de transition. Dans le premier cas, la réaction mise en œuvre est la substitution nucléophile aromatique (S_NAr) et dans le deuxième cas, les réactions les plus étudiées sont les réactions palladocatalysées et le couplage oxydant. Dans cette partie, nous présenterons, de manière détaillée, la réaction de couplage de Suzuki énantiosélective et le couplage oxydant asymétrique, qui sont les deux réactions qui ont été étudiées lors de cette thèse.

II.2.2.a La S_NAr

Une version énantiosélective de la substitution nucléophile aromatique a notamment été développée par Cram et Wilson au début des années 1980.⁴⁹ L'induction asymétrique est apportée par des groupes partants chiraux de type alcoxy dérivés du menthol par exemple. Le meilleur excès énantiomérique obtenu est de 82% quand le menthyloxy est le groupe partant (schéma 19).

⁴⁸(a) Lipshutz, B. H.; Keith, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533. (b) Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T.-Y.; Natarajam, S.; Chui, X. J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584-2601. (c) Joncour, A.; Décor, A.; Liu, J.-M.; Tran Huu Dau, M.-E. Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5450-5465.

⁴⁹(a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930-4943. (b) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881-884.

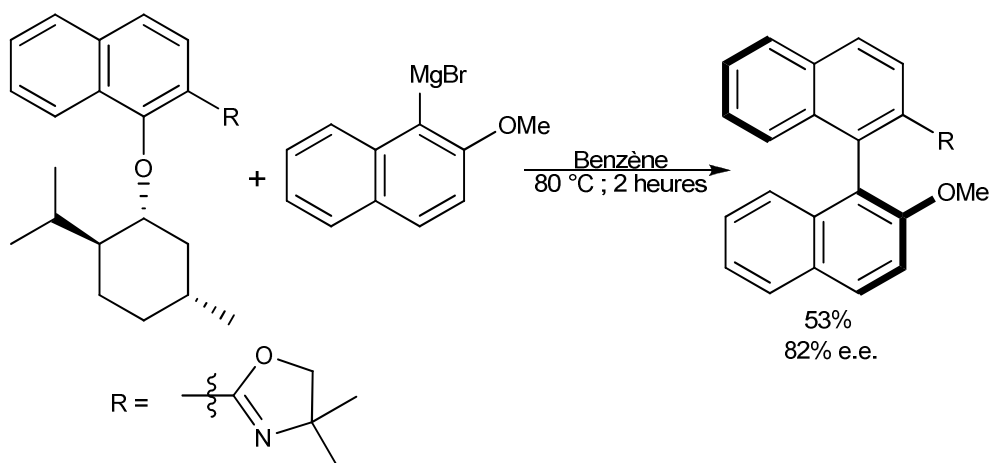


Schéma 19

En 1993, Miyano synthétise des esters naphthoïques comme auxiliaires chiraux en α du nucléofuge (schéma 20, tableau 6).⁵⁰ Bien que les rendements soient supérieurs à 85%, les rendements optiques obtenus sont faibles avec une copule de type *l*-menthyle (entrées 1 à 3) et moyens avec une copule de type (*S*)-1-phényléthyle (entrées 4 à 6). Par contre, les meilleurs résultats sont observés avec des nucléofuges alcoxy chiraux (entrées 7 à 10). En optant pour cette stratégie, les rendements optiques dépassent tous 75% avec des rendements atteignant 95%.

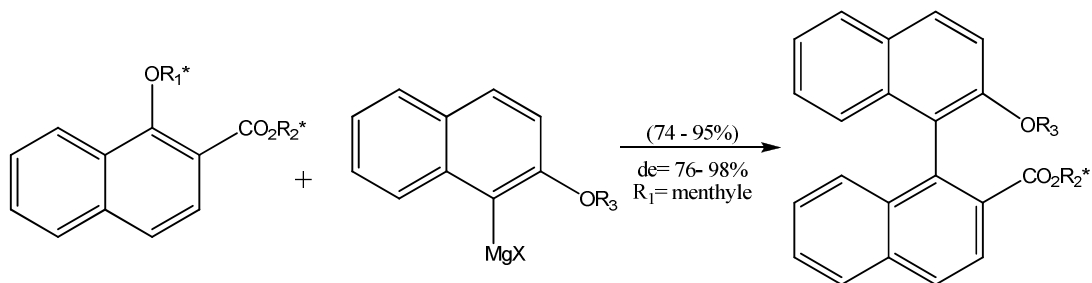
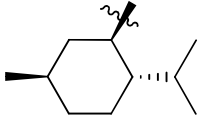
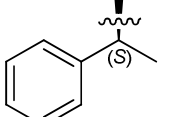
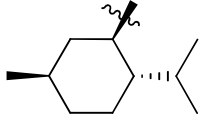
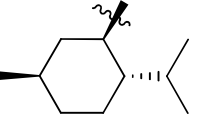
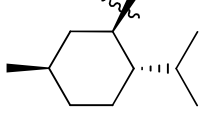


Schéma 20

⁵⁰ Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 613-622.

Tableau 6 : S_NAr avec des nucléofuges chiraux

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Rendement	Rendement optique	Configuration absolue
1	CH ₃		H	88%	4%	<i>a-R</i>
2			CH ₃	86%	9%	<i>a-S</i>
3			OCH ₃	99%	10%	<i>a-R</i>
4	CH ₃		H	92%	28%	<i>a-R</i>
5			CH ₃	96%	20%	<i>a-R</i>
6			OCH ₃	93%	51%	<i>a-R</i>
7			H	81%	76%	<i>a-S</i>
8			OCH ₃	93%	98%	<i>a-S</i>
9		<i>i</i> -Pr	H	92%	80%	<i>a-S</i>
10			OCH ₃	95%	97%	<i>a-S</i>

Cette réaction a été également testée pour former des biphényles chiraux. Une bonne énantiosélectivité n'est obtenue qu'avec les biphényles tétra-*ortho*-substitués.⁵¹ De plus, il a été montré par Baker et Sargent que l'utilisation d'un sulfoxyde chiral comme groupe partant pouvait induire une très bonne énantiosélectivité.⁵²

II.2.2.b Les réactions de couplages catalysées par des complexes métalliques chiraux

Les méthodes de préparation de composés biaryliques les plus utilisées à ce jour restent, sans conteste, les réactions de catalyse organométallique. Bien que les réactions de couplage de Stille⁵³ et d'Hiyama⁵⁴ n'aient jamais été étudiées en synthèse asymétrique, les réactions palladocatalysées, dont la réaction de Suzuki-Miyaura^{55,56} qui est la plus représentée ou les réactions de Kumada et de Negishi, ont été décrites.

⁵¹ Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1994**, 2273-2282.

⁵² Baker, R. W.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Twiss, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2423-2426.

⁵³ Baumgartner, M. T.; Tempesti, T. C.; Pierini, A. B. *Arkivoc* **2003**, (x), 420-433.

⁵⁴ Ines, B.; SanMartin, R.; Churrua, F.; Dominguez, E.; Urtiaga, M. K.; Arriortua, M. I. *Organometallics* **2008**, 27, 2833-2839.

⁵⁵ Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051-12052.

⁵⁶ Baudoin, O. *C. R. Acad. Sci. IIC: Chim.* **2008**, 11, 38-42.

II.2.2.b (i) Couplage de Kumada-Corriu

Le couplage biarylique utilisant la réaction de Kumada a été très peu étudié et le premier exemple n'a été publié qu'à la fin des années 1980. Il a été réalisé par l'équipe de Miyano⁵⁷ pour former, dans un premier temps, des mélanges racémiques en 1986 grâce à une catalyse au chlorure de nickel (II). La première version atroposélective de cette réaction a été mise en œuvre deux ans plus tard par Hayashi et coll.⁵⁸ qui l'ont réalisée avec du nickel métallique complexé par une phosphine dérivée du ferrocène (schéma 21, tableau 7). Les résultats obtenus après plusieurs heures de réaction en dessous de 0°C sont globalement corrects. Quand les deux réactifs sont encombrés, les rendements croissent avec la température et sont proches de 70% et les excès énantiomériques sont supérieurs à 90% (entrées 1 et 2). De plus, si le bromure utilisé est peu encombré, les rendements dépassent 80% mais les excès, bien qu'ils soient corrects, diminuent et ils varient entre 71% et 83% (entrées 3, 4, 6 et 7). Si le magnésien est peu encombré, les résultats sont moins bons (entrée 5).

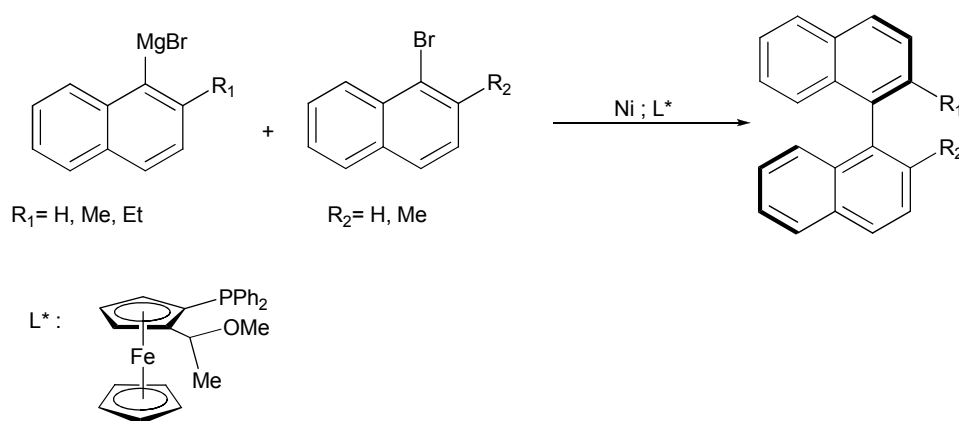


Schéma 21

⁵⁷ Miyano, S.; Okada, S.-I.; Suzuki, T.; Handa, S.; Hashimoto H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2044-2046.

⁵⁸ Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8153-8156.

Tableau 7 : Réaction de Kumada-Corriu catalysée au nickel en présence d'un catalyseur dérivé du ferrocène

Entrée	R ₁	R ₂	Température	Temps (heures)	Rendement	ee (R)
1	Me	Me	-5°C	96	68%	94%
2			0°C	37	74%	93%
3		H	-30°C	96	92%	83%
4			-10°C	16	84%	80%
5	H	Me	-10°C	98	25%	16%
6	Et	H	-20°C	95	85%	77%
7			0°C	45	81%	71%

Un an plus tard, Frejd et Klingstedt⁵⁹ réalisent la réaction de Kumada avec un catalyseur au palladium complexé par des diphosphines à chiralité axiale dans l'éther ou le toluène (schéma 22, tableau 8). Dans ces conditions, les rendements, meilleurs dans le toluène, peuvent atteindre 50% et les excès énantiomériques sont faibles (entrées 3, 4) ou modestes (entrées 1, 2, 5).

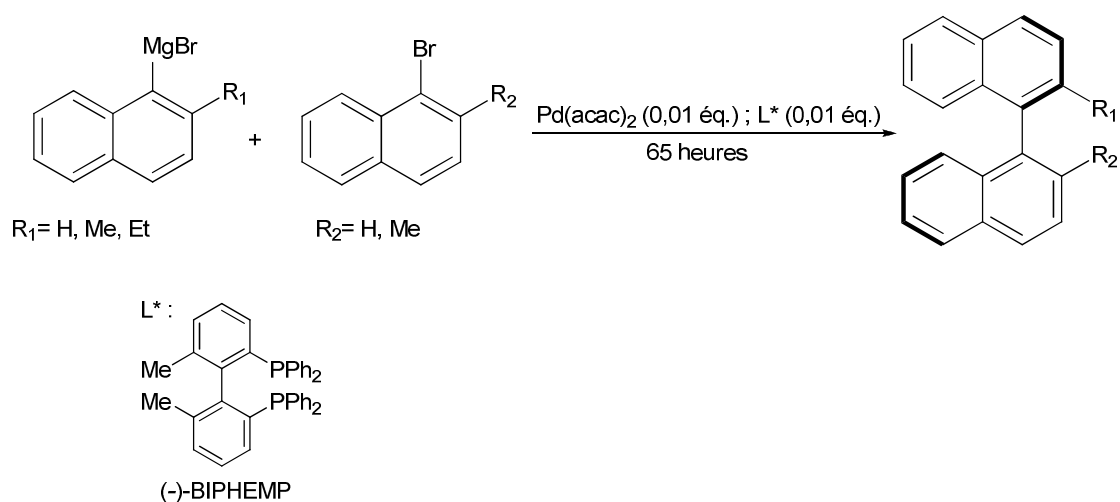


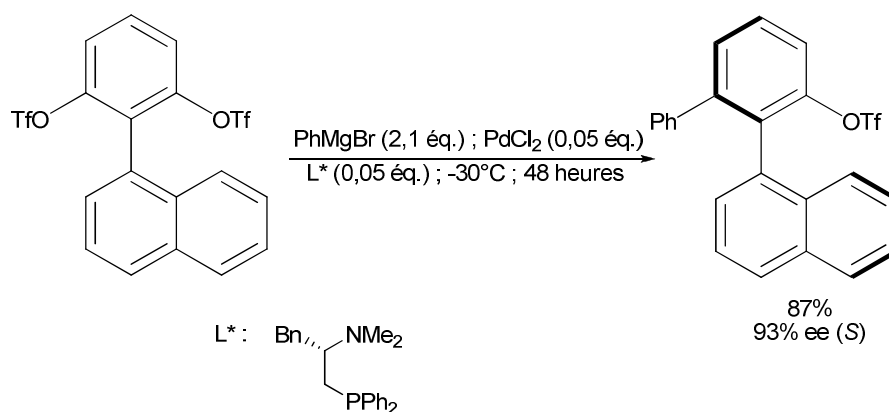
Schéma 22

Tableau 8 : Couplage de Kumada-Corriu catalysé au palladium en présence d'une diphosphine à chiralité axiale

Entrée	R ₁	R ₂	Température	Solvant	Rendement	ee
1	Me	Me	40°C	Et ₂ O	50%	36%
2			40°C	Toluène	23%	26%
3		H	40°C	Et ₂ O	43%	5%
4			80°C	Toluène	34%	3%
5	H	OMe	80°C	Toluène	52%	31%

⁵⁹ Frejd, T.; Klingstedt, T. *Acta Chem. Scand.* **1989**, 43, 670-675.

Hayashi et coll. ont utilisé la réaction de Kumada palladocatalysée afin de transformer atroposélectivement un système biarylique pro-chiral⁶⁰ comportant deux groupements triflate avec le bromure de phénylmagnésium en présence d'une aminophosphine chirale. Le produit triaryle est formé avec un rendement de 87% et l'énantiosélection atteint 93% en isomère *S* (schéma 23).



II.2.2.b (ii) Couplage de Negishi

Le couplage de composés biaryliques réalisé selon la réaction de Negishi est peu représenté dans la littérature. Espinet et coll. ont couplé, en 2006,⁶¹ des dérivés du 1-bromonaphtalène avec des organozinciques naphtylés en présence d'une aminophosphine dérivée du ferrocène (schéma 24, tableau 9). Certains rendements obtenus sont modestes (entrées 2, 3 et 5) mais ils peuvent atteindre 95% (entrées 1 et 4). De plus, même si la plupart des excès énantiomériques sont de l'ordre de 60% (entrées 2 à 5), la meilleure énantiosélection atteint les 85%.

⁶⁰ Hayashi, T.; Niizuma, S.; Kamikawa, T.; Suzuki, N.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101-9102.

⁶¹ Genov, M.; Fuentes, B.; Espinet, P.; Pelaz, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2593-2595.

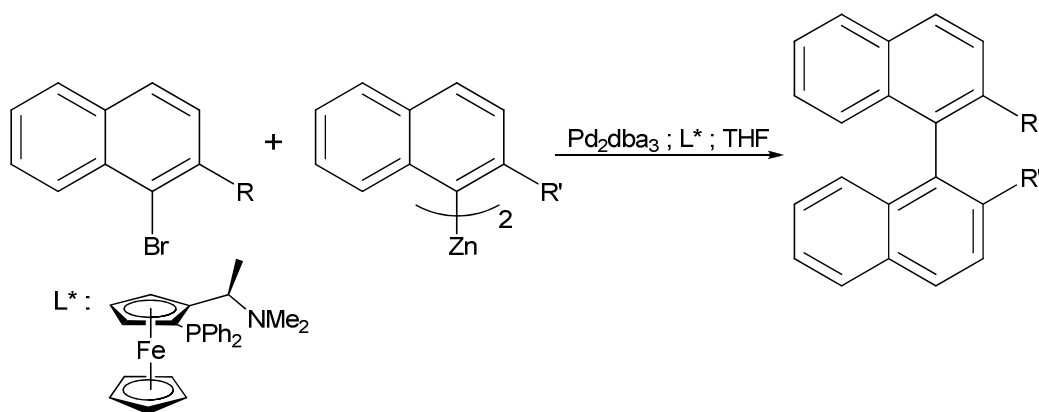


Schéma 24

Tableau 9 : Couplage de Negishi palladocatalysé en présence d'un dérivé du ferrocène

Entrée	R	R'	Température (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	Me	Me	60	95	85 (<i>S</i>)
2	OBn	OBn	50	65	66 (<i>S</i>)
3	OMe	OMe	50	70	54 (<i>S</i>)
4	H	Me	60	95	62 (<i>S</i>)
5	OBn	OMe	60	55	60 (n.d.)

II.2.2.b (iii) Couplage de Suzuki-Miyaura

La réaction de Suzuki, découverte en 1979,⁶² a largement été étudiée avec différents types de substrat mettant en jeu un acide boronique ou un boronate. Elle permet de réaliser des réactions difficiles voire impossibles si le produit de la réaction est formé dans des conditions classiques. De plus, même en présence de fonctions sensibles, il n'y a que peu de réactions secondaires grâce aux conditions douces de la réaction.

Le cycle catalytique de ce couplage commence par l'addition oxydante, d'un halogénure ou d'un triflate, à un complexe de palladium (0). La base présente dans le milieu réactionnel permet l'échange de ligand anionique (schéma 25). Il s'ensuit une transmétallation avec le dérivé boré, préalablement activé par la base, afin de donner un nouveau complexe de palladium (II) présentant les deux chaînes qui vont conduire au produit de couplage lors de l'élimination réductrice. Cette dernière permet de reformer l'espèce active de palladium (0) du cycle catalytique.

⁶² Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3440.

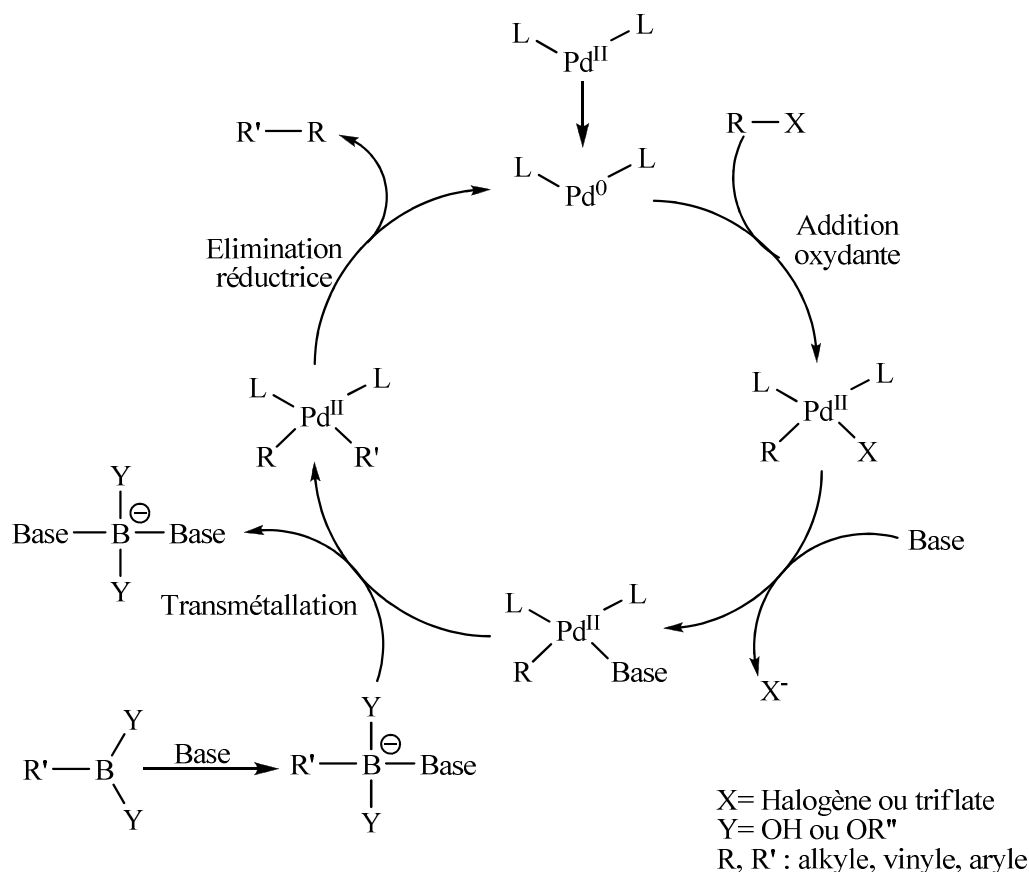


Schéma 25

La version atroposélective de de cette réaction n'a été développée qu'à partir de l'an 2000 avec les travaux de Cammidge et Crépy (schéma 26, tableau 10).⁶³ Leurs meilleurs résultats ont été obtenus avec des amino-phosphines dérivées du ferrocène bien qu'ils soient mitigés. En effet, avec le DPFNMe comme ligand, le rendement est bien meilleur avec l'emploi de l'acide boronique ($R' = H$) même si les excès énantiomériques n'excèdent pas 20% (entrées 5 et 6). Quant à l'utilisation du PFNMe, les rendements sont modestes et les excès énantiomériques généralement modérés (entrées 1 à 3). Contrairement au premier ligand, la meilleure énantiosélection a été observée avec l'ester boronique avec lequel un rendement de 50% est obtenu (entrée 4).

⁶³ Cammidge, A. N.; Crépy K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724.

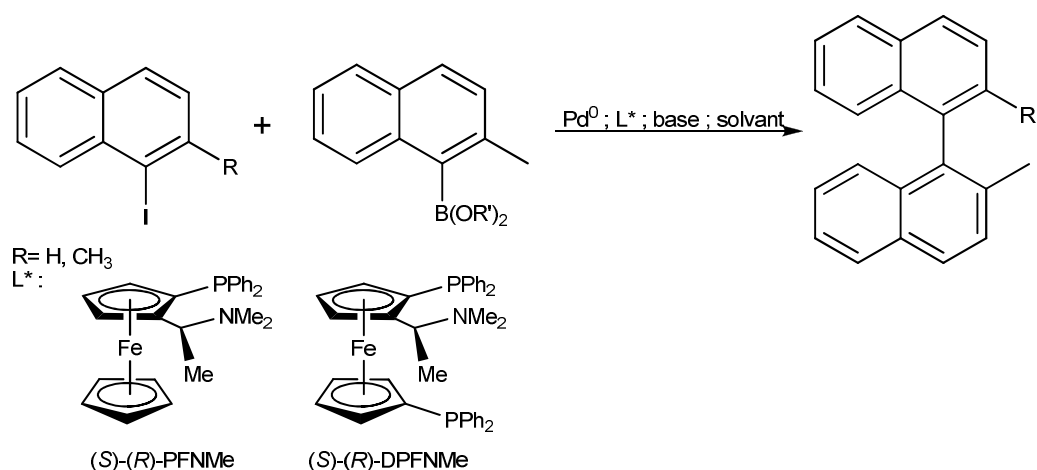
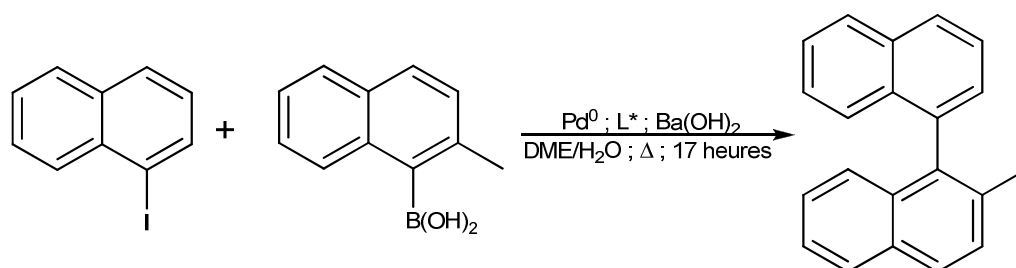


Tableau 10 : Couplage de Suzuki-Miyaura palladocatalysé en présence d'un dérivé du ferrocène

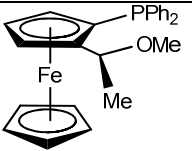
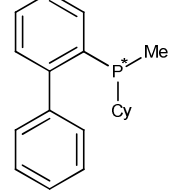
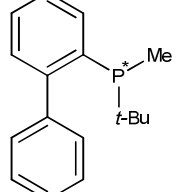
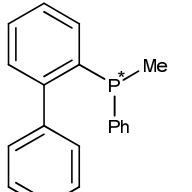
Entrée	L*	R	R'	Base	Solvant	Rendement	ee
1	(S)-(R)-PFNMe	H	H	Ba(OH) ₂	DME-H ₂ O	44%	63%
2		H	H	Ba(OH) ₂	PhCH ₃ -EtOH-H ₂ O	45%	52%
3		H	H	CsF	DME	44%	55%
4		Me	(CH ₂) ₂	CsF	DME	50%	85%
5	(S)-(R)-DPFNMe	H	H	Ba(OH) ₂	DME-H ₂ O	73%	4%
6		Me	(CH ₂) ₂	CsF	DME	13%	17%

Quatre ans plus tard, Cammidge et Crépy ont testé de nouveaux ligands avec les mêmes substrats (schéma 27, tableau 11).⁶⁴ En présence de BINAP, le rendement est du même ordre que ceux observés précédemment (entrée 1). Un autre dérivé du ferrocène a été testé et le rendement a atteint 74% (entrée 2). Des phosphines, dont la chiralité est portée par l'atome de phosphore, ont donné des rendements atteignant 83% (entrées 3 à 5). Par contre, avec les nouveaux ligands, les excès énantiomériques sont tous inférieurs ou égaux à 25%.



⁶⁴ Cammidge, A. N.; Crepy, K. V. L *Tetrahedron* **2004**, 60, 4377-4386.

Tableau 11 : Couplage de Suzuki-Miyaura en présence de plusieurs phosphines chirales

Entrée	L*	Rendement (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)-BINAP	55	25
2		74	14
3		54	4
4		83	10
5		73	24

Parallèlement, Buchwald et coll.⁶⁵ synthétisent une aminophosphine dérivée du BINAM qu'ils testent sur deux halogénures d'aryle et deux acides boroniques différents (schéma 28, tableau 12). Lors de la première réaction, une meilleure conversion est observée lorsque l'encombrement stérique du ligand croît et les excès énantiomériques sont supérieurs à 75% (entrées 1 à 4). Par contre, les deux autres substrats sont généralement moins réactifs et l'énantioselection est moins efficace (entrées 5 et 6) en particulier avec la phosphine aromatique (entrée 7).

⁶⁵ Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.

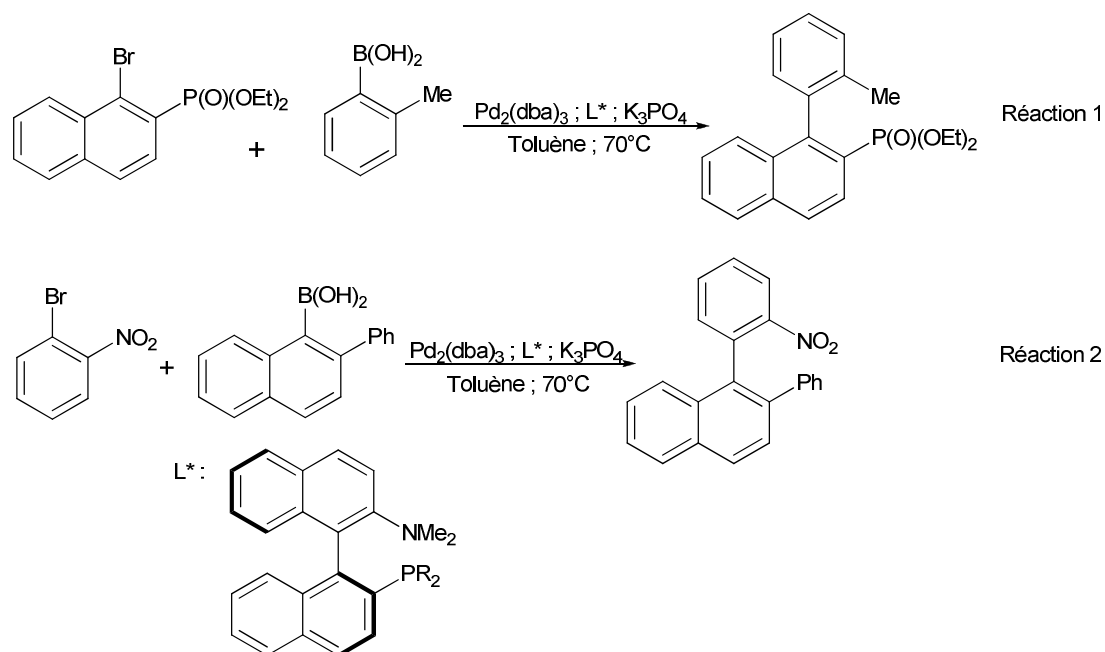


Schéma 28

Tableau 12 : Couplage de Suzuki en présence d'aminophosphines à chiralité axiale

Entrée	Réaction	R	Conversion (%)	ee (%)
1	1	Cy	100	87
2		<i>i</i> -Pr	61	86
3		Ph	76	75
4		<i>t</i> -Bu	73	81
5	2	Cy	81	73
6		<i>i</i> -Pr	92	65
7		Ph	67	38

En 2010, Buchwald et coll. reprennent leur ligand dérivé du BINAP ayant donné les meilleures conversions et énantiosélections pour réaliser le couplage d'une série d'acides naphtylboroniques avec des bromures aromatiques *ortho*-substitués par un amide (schéma 29).⁶⁶ Complexé au palladium, il a conduit, quel que soit le substrat utilisé, à des rendements et des excès énantiomériques tous supérieurs à 80%.

⁶⁶ Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278-11287.

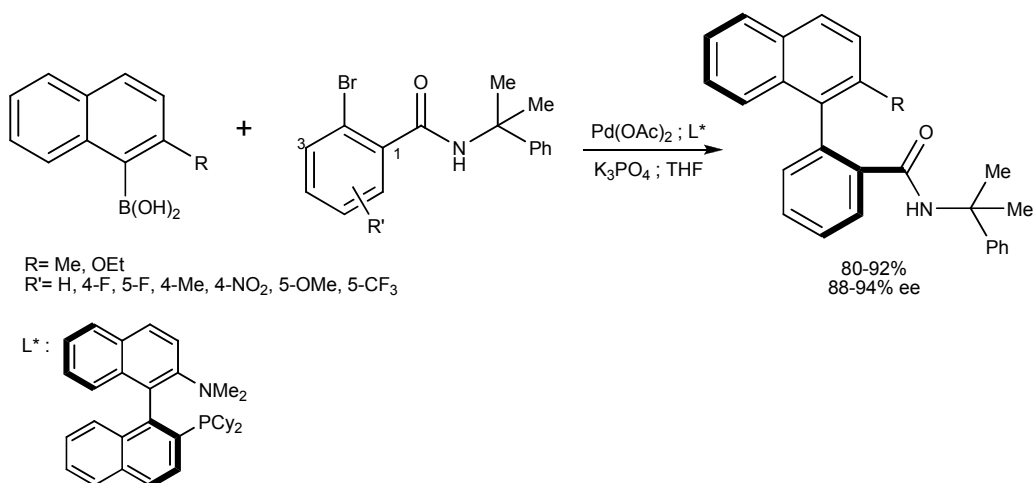


Schéma 29

Un ligand de type hydrazone a été étudié par Lassaletta et coll. en 2008 sur une série de bromures mis en présence de plusieurs acides boroniques (schéma 30, tableau 13).⁶⁷ Son complexe de palladium a montré que les rendements oscillent entre 65% et 97%. Ils décroissent avec l'augmentation de l'encombrement stérique de l'un des deux substrats. Les excès énantiomériques sont le plus souvent de l'ordre de 80% et peuvent atteindre plus de 90% (entrées 2 et 5 à 7).

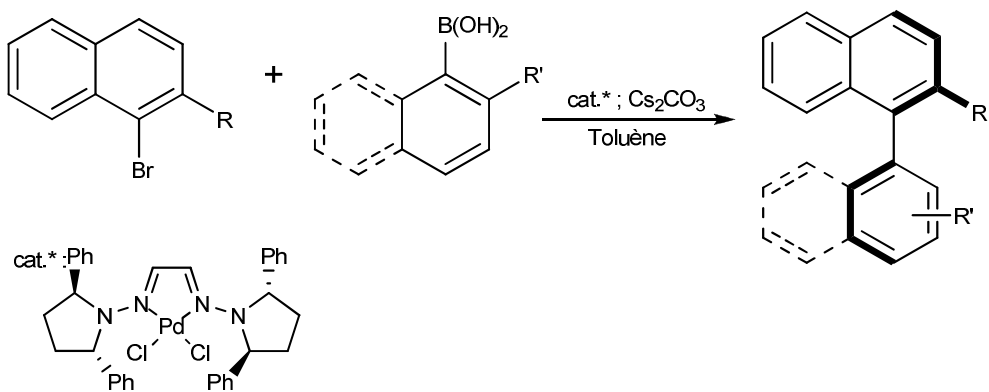
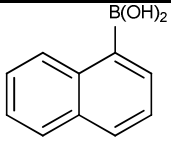
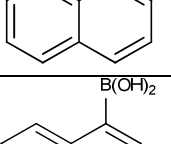
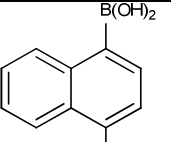
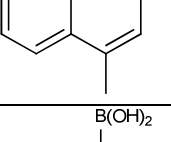
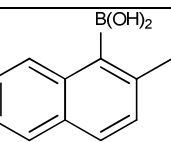
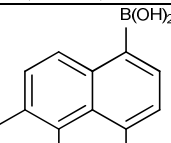
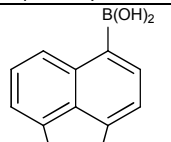
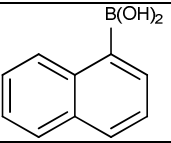
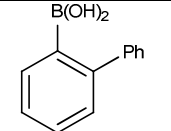
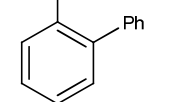


Schéma 30

⁶⁷ Bermejo, A.; Ros, A.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798-15799.

Tableau 13 : Couplage de Suzuki-Miyaura catalysé par un complexe Pd/hydrazone

Entrée	R	Acide boronique	Température (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	OMe		20	97	86 (<i>S</i>)
2	Me		20	90	95 (<i>S</i>)
3	OMe		20	71	80 (<i>S</i>)
4	Me		80	85	89 (<i>R</i>)
5	H		20	71	98 (<i>R</i>)
6	Me		20	67	>98 (<i>R</i>)
7	Me		20	65	93 (<i>R</i>)
8	OMe (3-OMe)		20	98	81 (<i>S</i>)
9	OMe		20	64	77 (<i>S</i>)
10	Me		20	97	84 (<i>S</i>)

Quatre ans plus tard, Lassaletta et coll.⁶⁸ ont synthétisé un autre catalyseur de type phosphine hydrazone pour coupler plusieurs acides boroniques et bromures. Leur meilleur résultat est présenté sur le schéma 31. Avec le 1-bromo-2-méthoxynaphtalène et l'acide 1-naphtylboronique en présence de carbonate de césium dans le toluène à température ambiante, le rendement du couplage atteint 90% avec un rapport énantiomérique de 90/10.

⁶⁸ Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Alvarez, E.; Fernández, E.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740-4750

Tableau 14 : Catalyse supportée appliqué au couplage de Suzuki-Miyaura

Entrée	R	R'	X	Rendement (%)	ee (%)	
1	Me	Me	I	95	94 (<i>S</i>)	
2			Br	90	88 (<i>S</i>)	
3			Cl	53	89 (<i>S</i>)	
4		OMe	OMe	I	85	92 (<i>R</i>)
5				Cl	86	88 (<i>R</i>)
6		OEt	OEt	I	90	92 (<i>R</i>)
7		CO ₂ Me	CO ₂ Me	Br	61	88 (<i>R</i>)
8	OEt	Me	I	93	92 (<i>R</i>)	
9		OMe	I	90	92 (<i>S</i>)	
10	OMe	P(O)(OEt) ₂	Br	70	99 (<i>S</i>)	

Fujihara et coll., quant à eux, se sont intéressés aux nanoparticules métalliques, notamment avec le palladium, afin de les utiliser pour le couplage de Suzuki.⁷⁰ Ces nanoparticules complexées à différentes phosphines chirales permettent de réaliser cette réaction en moins de 10 heures à température ambiante (schéma 33, tableau 15). En présence de diphosphines à chiralité axiale, les rendements sont globalement élevés (entrées 1 et 2) hormis avec le (*S*)-SEGPHOS où il plafonne à 50% (entrée 5). Des résultats similaires ont été obtenus avec les monophosphines : l'une donne un rendement supérieur à 85% (entrée 3) tandis que l'autre donne un rendement modeste (entrée 4). Par contre, avec la (*S*)-DIOP le rendement est aussi modeste. Quant aux excès énantiomériques, la plupart sont faibles (entrées 3 à 6) mais ils peuvent atteindre 69% (entrée 1).

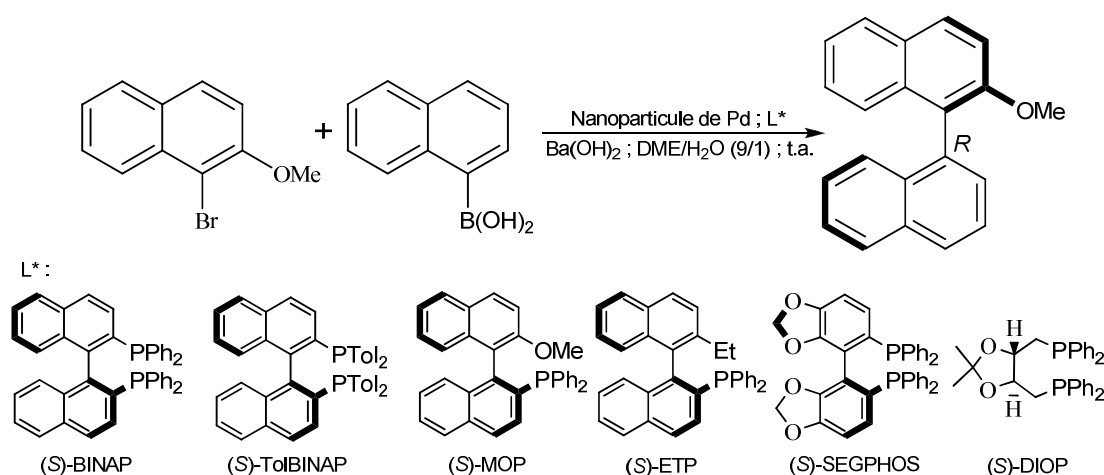


Schéma 33

⁷⁰ Sawai, K.; Tatumi, R.; Nakahodo, T.; Fujihara, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6917-6919.

Tableau 15 : Essais de différentes phosphines ou diphosphines chirales

Entrée	L*	Temps (heures)	Rendement (%)	ee (%)
1	(S)-BINAP	3	96	69
2	(S)-TolBINAP	3	88	58
3	(S)-MOP	5	89	32
4	(S)-ETP	6	25	10
5	(S)-SEGPPOS	6	50	12
6	(S)-DIOP	6	60	12

En 2010, Lin et coll. utilisent un diène bicyclique chiral complexé au chlorure de palladium avec différents bromures et acides boroniques (schéma 34, tableau 16).⁷¹ Les rendements obtenus avec ce ligand sont tous supérieurs à 75%. Quant à l'énantiosélection, elle est généralement comprise entre 60% et 75% mais elle peut atteindre des valeurs de l'ordre de 90% (entrées 1 à 3).

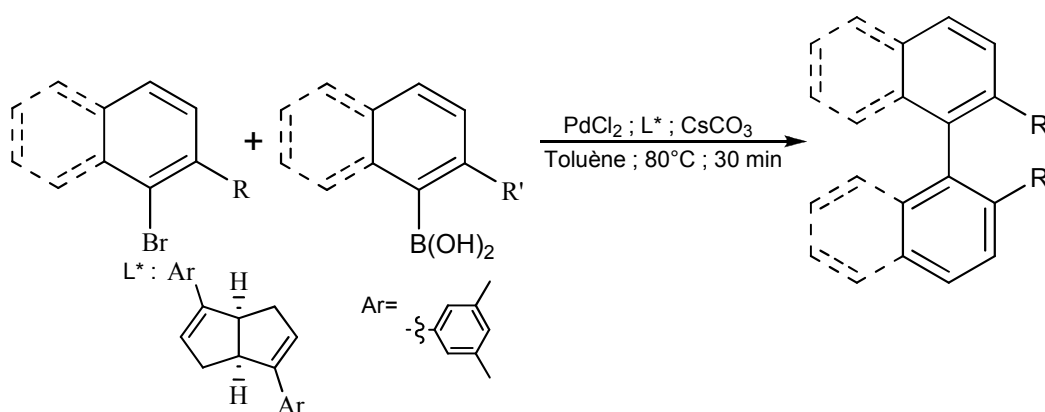
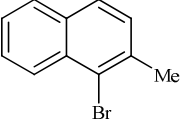
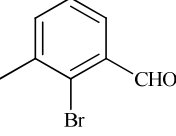
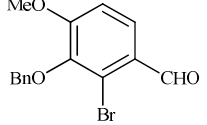
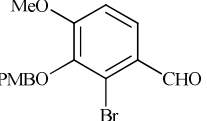


Schéma 34

⁷¹ Zhang, S.-S.; Wang, Z. Q.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5546-5549.

Tableau 16 : Couplage de Suzuki-Miyaura en présence d'un diène comme ligand

Entrée	Bromure	Acide boronique	Rendement (%)	ee (%)
1		1-naphtyle	78	90
2		2-MePh	90	84
3		2,4-MePh	77	87
4		1-naphtyle	90	73
5		4-Me-1-naphtyle	99	70
6		2-MePh	90	58
7		2,4-MePh	97	65
8		1-naphtyle	93	65
9		4-Me-1-naphtyle	97	69
10		1-naphtyle	83	65

Deux ans après les derniers travaux de Cammidge et Crépy, Espinet et coll.⁷² ont repris les ligands dérivés du ferrocène ainsi que d'autres composés originaux (schéma 35, tableau 17). Bien que le ligand **A** décrit par Cammidge soit aussi efficace, une baisse de rendement a été observée, même si elle est moins significative pour le ligand **B** (entrée 5). Par contre, l'énantiosélection, généralement de l'ordre de 70%, peut être plus modeste (entrées 3 et 5). Il est à noter que les auteurs préconisent la purification des acides boroniques par filtration sur silice afin d'éliminer efficacement l'acide chlorhydrique nécessaire à la formation des acides boroniques car une recristallisation ne permettait pas de s'en affranchir totalement. Avec ces acides boroniques purifiés, les réactions de couplages s'effectuent avec de meilleurs rendements.

⁷² Genov, M.; Almorin, A.; Espinet, P. *Chem.Eur. J.* **2006**, *12*, 9346-9352.

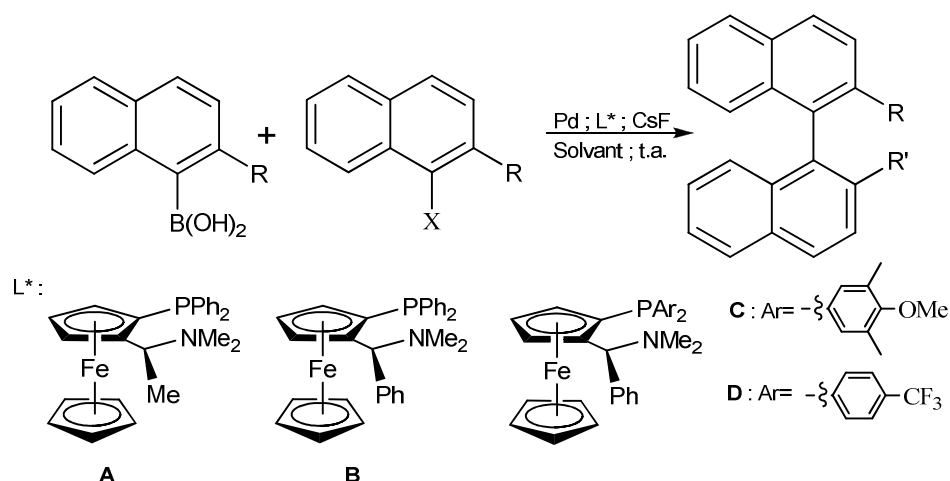


Tableau 17 : Couplage de Suzuki-Miyaura en présence de plusieurs dérivés du ferrocène

Entrée	R	Pd	L*	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	Me	Pd ₂ (dba) ₃	A	THF	65	85	85 (<i>S</i>)
2	OBn	[Pd(NCMe) ₄](BF ₄) ₂	A	THF	50	95	60 (<i>S</i>)
3	OMe	[Pd(NCMe) ₄](BF ₄) ₂	A	THF	50	95	50 (<i>S</i>)
4	Me	Pd ₂ (dba) ₃	B	DME	65	62	73 (<i>S</i>)
5	OBn	[Pd(NCMe) ₄](BF ₄) ₂	B	DME	50	86	37 (<i>S</i>)
6	OBn	[Pd(NCMe) ₄](BF ₄) ₂	C	THF	50	45	66 (<i>S</i>)
7	OBn	Pd ₂ (dba) ₃	D	THF	65	66	68 (<i>S</i>)

Colobert et coll. ont, quant à eux, étudié des dérivés du BINAP sur l'homocouplage du 2-méthoxynaphtalène (schéma 36, tableau 18).^{5c} Avec le BINAP, des rendements supérieurs ou proches de 80% sont observés et augmentent avec la quantité de ligand (entrées 1 à 6). Avec les deux autres ligands, ils restent inférieurs à 70% (entrées 7 à 9). Par contre, les excès énantiomériques sont tous inférieurs à 30%.

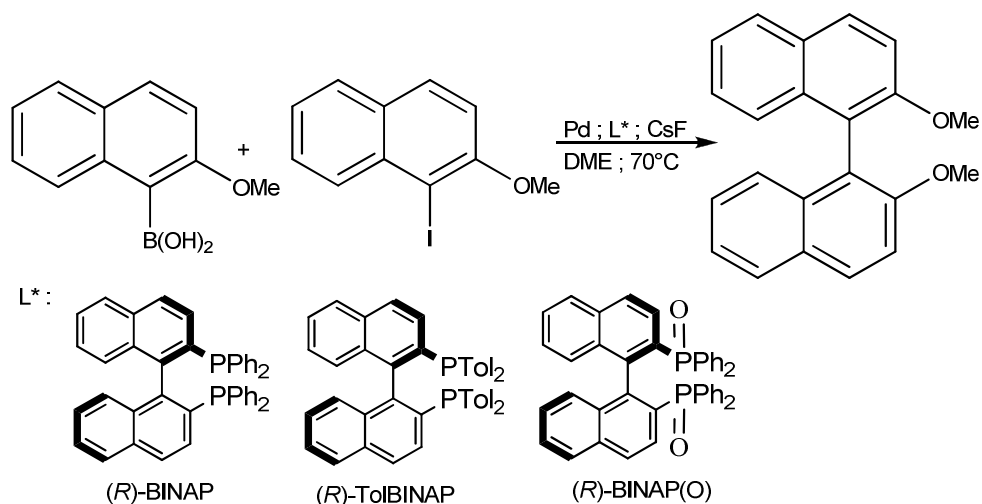


Schéma 36

Tableau 18 : Couplage de Suzuki-Miyaura en présence de plusieurs dérivés du BINAP

Entrée	Pd	Ligand (L*/Pd)	Rendement (%)	ee (%)
1	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP (0,85)	84	22 (-)
2	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP (1,28)	86	29 (+)
3	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP (1,55)	85	24 (+)
4	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP (1,85)	94	28 (+)
5	(η^3 -allylPdCl ₂)	(R)-BINAP (0,97)	85	22 (-)
6	(η^3 -allylPdCl ₂)	(R)-BINAP (2,00)	79	26 (+)
7	(η^3 -allylPdCl ₂)	(R)-TolBINAP (0,96)	67	22 (-)
8	(η^3 -allylPdCl ₂)	(R)-TolBINAP (1,93)	50	24 (+)
9	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP(O) (2,00)	31	14 (+)

En 2003, Jensen et Johannsen ont formé deux monophosphines issues du ferrocène afin de les tester pour un couplage de Suzuki (schéma 37).⁷³ Avec celles-ci, des rendements de l'ordre de 60% ont été obtenus avec une énantiosélection pouvant atteindre 54%.

⁷³ Jensen, J. F.; Johannsen, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3025-3028.

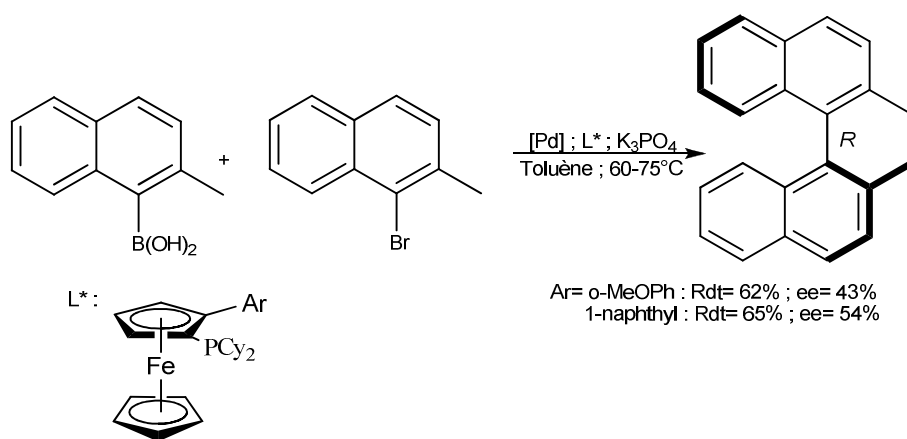


Schéma 37

Dans le cadre de la synthèse d'un antimitotique possédant une chiralité axiale, Baudoin et coll. ont réalisé une étude sur l'efficacité de plusieurs ligands sur des substrats types de la réaction de Suzuki (schéma 38, tableau 19).⁷⁴ Grâce aux aminophosphines dérivées du BINAP, les excès énantiomériques sont supérieurs à 80% (entrées 1 et 2) mais, bien qu'un rendement soit de 93% avec un des ligands de ce type (entrée 1), celui observé avec le deuxième est inférieur à 40% (entrée 2). Quant aux trois ligands issus du ferrocène, le meilleur rendement est de l'ordre de 80% (entrée 3) mais l'énantiosélection est faible (entrées 4 et 5) à modeste (entrée 3).

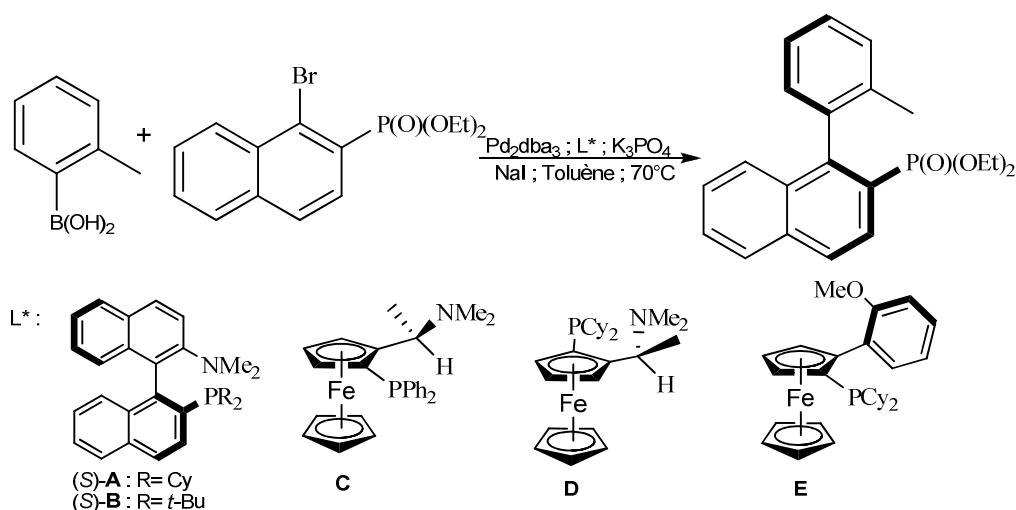


Schéma 38

⁷⁴ Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4897-4905.

Tableau 19 : Essais de cinq ligands sur le couplage de Suzuki Miyaura

Entrée	L*	Temps (heures)	Rendement (%)	ee (%)
1	A	17	93	87
2	B	17	37	81
3	C	12	60	44
4	D	22	79	24
5	E	44	52	3

L'année suivante, Mikami et coll. réalisent une nouvelle étude mettant en jeu des ligands dérivés du (*S*)-BINAP en présence d'acide naphthylboronique et de plusieurs bromures de naphthyle dont un possédant une amine en *ortho* (schéma 39, tableau 20).⁷⁵ Les rendements obtenus avec les éthers aromatiques sont tous supérieurs à 85% quel que soit le ligand utilisé (entrées 1 à 7). Par contre, l'énantiosélectivité est modeste même si elle peut atteindre 70% (entrée 3). Une amine tertiaire en position 2 du bromure de naphthyle, conduit à des rendements plus faibles et des excès énantiomériques de l'ordre de 60% (entrées 8 et 9).

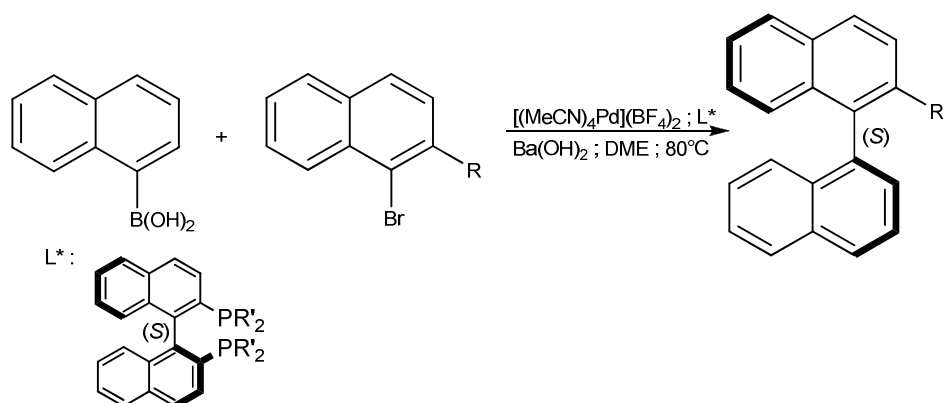


Schéma 39

⁷⁵ Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082-2083.

Tableau 20 : Couplages de Suzuki-Miyaura en présence de dérivés du BINAP

Entrée	R	R'	Temps (heures)	Rendement (%)	ee (%)
1	OMe	Ph	0,5	91	56
2		Tolyle	1	97	40
3		Cyclohexyle	1	92	70
4	Oi-Pr	Ph	0,5	99	50
5		Tolyle	1,5	86	37
6	OBn	Ph	2	99	49
7		Cyclohexyle	4	99	54
8	NMe ₂	Ph	0,5	61	58
9		Cyclohexyle	24	11	54

Dans le cadre de l'étude de la chiralité axiale du 2-méthyl-1-(*o*-tolyl)naphtalène, Sun et Dai ont réalisé le couplage atroposélectif de Suzuki avec deux précurseurs en présence d'un ligand possédant une chiralité axiale entre un cycle aromatique et une fonction amide (schéma 40).⁷⁶ Dans les deux cas, les rendements sont supérieurs ou égaux à 95% et les excès énantiomériques à 70%.

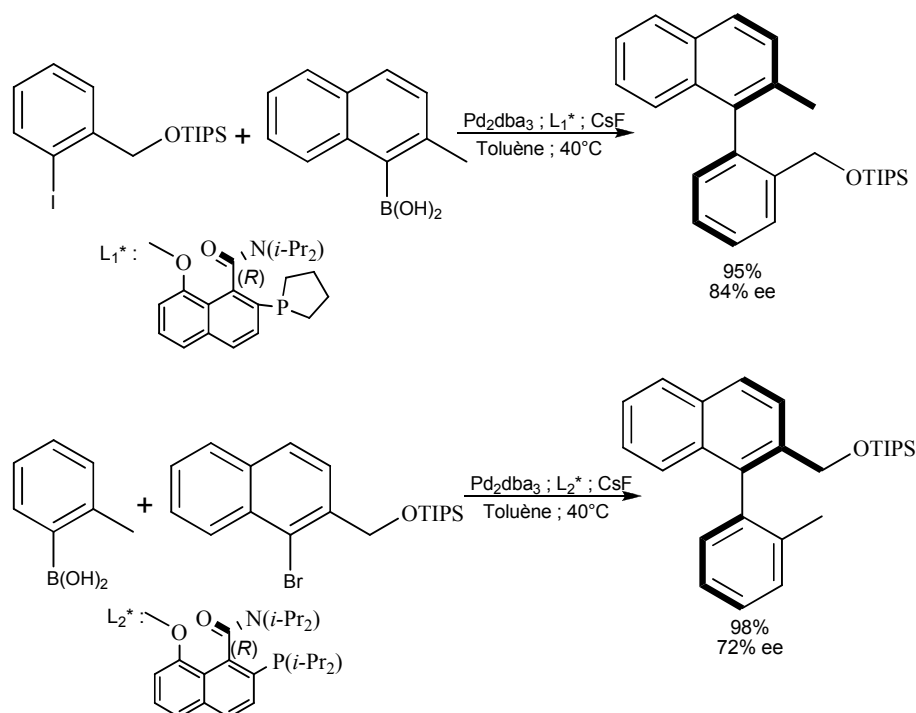


Schéma 40

En 2007, Iwasa et coll. ont synthétisé un complexe de palladium pinceur NCN. Ce dernier a été mis en présence d'un iodure et d'un acide boronique dérivés du naphthalène

⁷⁶ Sun, L.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9072-9079.

(schéma 41, tableau 21).⁷⁷ Les rendements sont globalement modestes (entrées 3 à 6) mais peuvent atteindre 78% (entrée 2). Par contre, les excès énantiomériques ne dépassent pas les 50%.

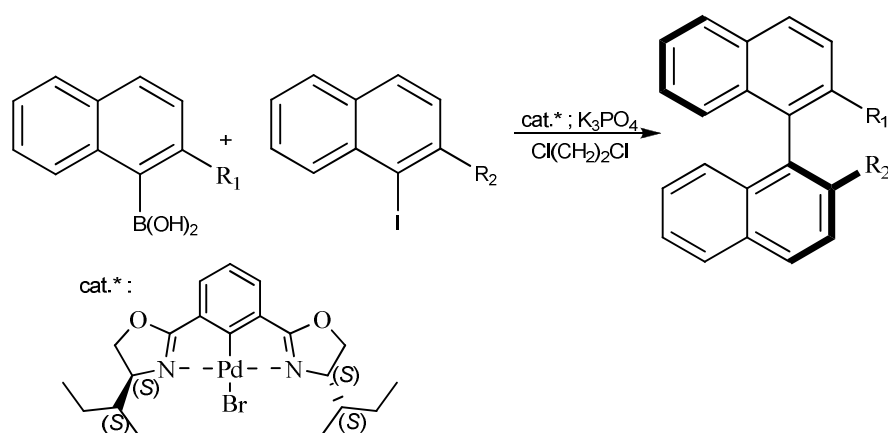


Schéma 41

Tableau 21 : Couplages de Suzuki-Miyaura catalysé par un complexe Pd/*bis*-oxazoline

Entrée	R ₁	R ₂	Température (°C)	Rendement (%)	ee (%)
1	H	CH ₃	80	34	45 (<i>S</i>)
2	CH ₃	H	80	78	46 (<i>S</i>)
3	CH ₃	H	50	61	49 (<i>S</i>)
4	OCH ₃	H	50	71	40 (<i>R</i>)
5	<i>Oi</i> -Pr	H	50	55	39 (<i>R</i>)
6	OBn	H	50	62	43 (<i>R</i>)

La même année, Bronger et Guiry ont synthétisé deux ligands originaux comportant une fonction phosphoramidite (schéma 42, tableau 22).⁷⁸ Quelle que soit la base utilisée, le ligand **A** donne globalement des excès énantiomériques plus élevés que son diastéréoisomère **B**. Ce dernier donne de meilleurs rendements qui, au maximum, atteignent 61%, par contre, l'énantiosélection est plus faible et ne dépasse pas 35%.

⁷⁷ Takemoto, T.; Iwasa, S.; Hamada, H.; Shibatomi, K.; Kameyama, M.; Motoyama, Y.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3397-3401.

⁷⁸ Bronger, R. P. J.; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1094-1102.

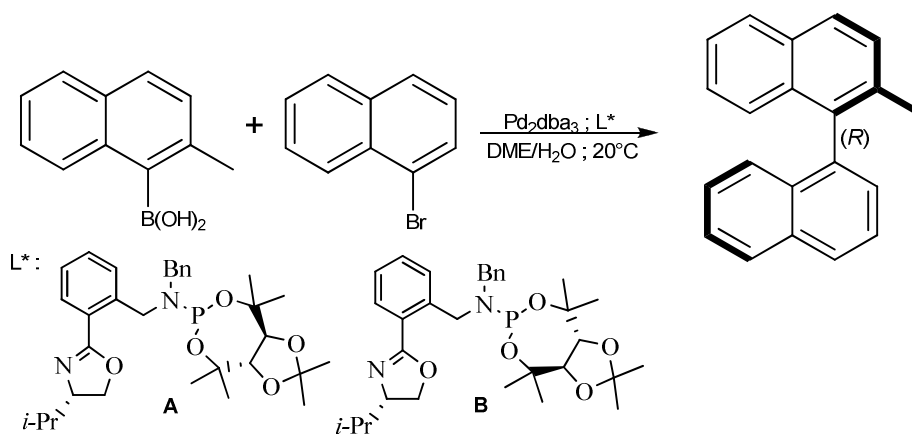


Schéma 42

Tableau 22 : Utilisation de phosphoramidite sur le couplage de Suzuki

Entrée	L*	Base	Rendement (%)	ee (%)
1	A	KOH	30	38
2		NaOH	25	36
3		Cs ₂ CO ₃	54	46
4		Ba(OH) ₂	31	43
5	B	KOH	45	35
6		NaOH	43	34
7		CsOH	61	33
8		Cs ₂ CO ₃	49	0

La première utilisation de phosphites en tant que ligand a été réalisée par Iuliano et Jumde en 2011.⁷⁹ Ces derniers ont formé un stéroïde dont l'alcool libre a été substitué par un phosphite dérivé du BINOL (schéma 43). Ce ligand mis en présence de palladium, de carbonate de potassium dans le dichlorométhane à température ambiante a conduit au couplage du 1-bromo-2-méthoxynaphtalène et de l'acide 2-méthylphénylboronique avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique de 46%.

⁷⁹ Jumde, V. R.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 2151-2155.

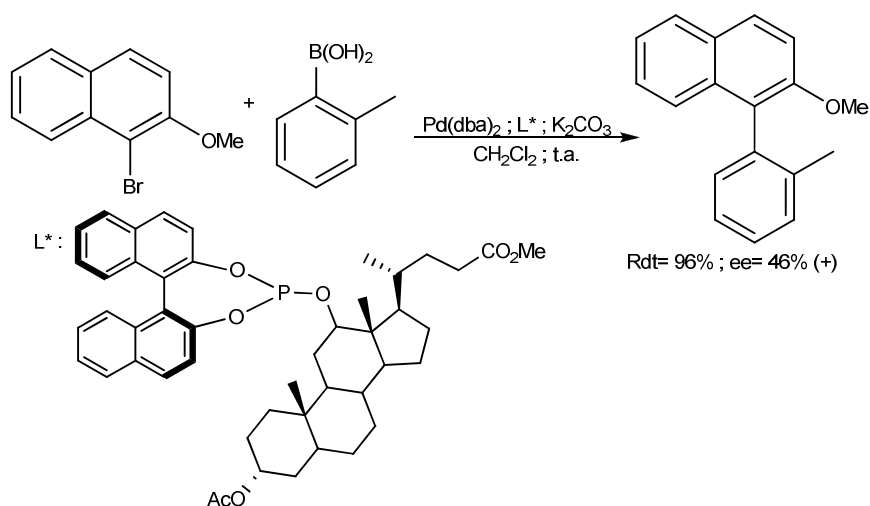


Schéma 43

Claver et coll. ont développé récemment trois phosphites dérivés d'un pentose pour le couplage du 1-bromonaphtalène avec trois acides boroniques (schéma 44, tableau 23).⁸⁰ Avec ces substrats en présence de fluorure de césium dans le THF à 70°C, les conversions dépassent rarement 50% et les excès énantiomériques sont presque tous inférieurs à 20% hormis avec le ligand avec lequel une conversion et une énantiosélection de respectivement 96% et 37% sont obtenues.

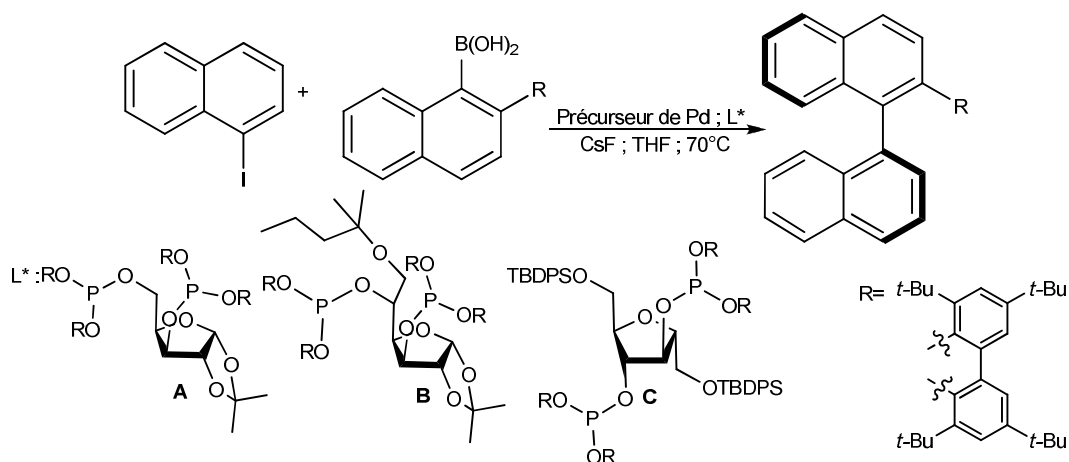


Schéma 44

⁸⁰ Castillo, A. B.; Perandones, B. F.; Zangrando, E.; Gladiali, S.; Godard, C.; Claver, C. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *743*, 31-36.

Tableau 23 : Utilisation de deux phosphites pour le couplage de Suzuki-Miyaura

Entrée	L*	R	Conversion (%)	ee (%)
1	A	OEt	96	37
2	B	OMe	50	4
3		OEt	49	19
4	C	OMe	65	2
5		OEt	56	11

La version asymétrique du couplage de Suzuki-Miyaura pour la synthèse de composés biaryliques n'a été développée que depuis une dizaine d'années et beaucoup de méthodes, plus ou moins efficaces, ont déjà été décrites. Les ligands les plus représentés dans les exemples répertoriés précédemment sont des phosphines ou des amino-phosphines dérivées principalement du BINAP ou du ferrocène. Or, les phosphinites pourraient être aussi de bons ligands du palladium et peu de dérivés de sucres sont présents dans la littérature pour réaliser de tels couplages.

III Le couplage oxydant

Parallèlement à ces réactions catalysées au palladium, des synthèses utilisent d'autres métaux comme le cuivre, le vanadium⁸¹ ou le fer.⁸² Elles permettent d'effectuer le couplage atroposélectif de deux motifs aryliques.^{83,84,85} Le cuivre est couramment employé aussi bien en quantité catalytique que stœchiométrique. Il est à noter que la première version atroposélective de la réaction d'Ullmann, mettant en jeu un large excès de cuivre métallique,^{86,87,88} date de 1980.⁸⁹ A l'heure actuelle, le couplage oxydant est le plus utilisé.

⁸¹ Barhate, N. B.; Chen, C. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2529-2532.

⁸² Lakshmi Kantam, M.; Kavita, B.; Figueras, F. *Catalysis Lett.* **1998**, *51*, 113-115.

⁸³ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.

⁸⁴ Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131.

⁸⁵ Wang, H. *Chirality*, **2010**, *22*, 827-837.

⁸⁶ Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249-3254.

⁸⁷ Wang, C. J.; Xu, Z. P.; Wang, X.; Teng, H. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3702-3706.

⁸⁸ Hu, G.; Holmes, D.; Gendhar, B. F.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14355-14364.

⁸⁹ Miyano, S.; Tobita, M.; Suzuki, S.; Nishikawa, Y.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1027-1030.

III-1 Utilisation du vanadium

L'utilisation de complexes de vanadium en vue de réaliser la réaction de couplage oxydant asymétrique est une idée récente. En 2001, Uang et coll. sont les premiers à employer l'un d'entre eux lors de l'homocouplage du 2-naphtol.⁹⁰ Leur catalyseur, formé à partir d'un aldéhyde aromatique dérivé de la (*S*)-phénylalanine et de sulfate de vanadium, permet la réaction avec seulement 2% molaire de métal. Il est à noter que sans l'ajout d'un additif acide, la réaction n'a pas lieu après 24 heures d'agitation. Une étude ultérieure a montré que le chlorure de triméthylsilyle favorise l'énantiosélectivité lors du couplage. Dans ces conditions, les rendements peuvent atteindre 82% en utilisant le chloroforme comme solvant, cependant, les excès restent modérés (schéma 45). Avec l'étude d'autres substrats, les auteurs ont signalé que la présence d'une fonction ester en position 3 du 2-naphtol n'est pas favorable à l'atroposélection.

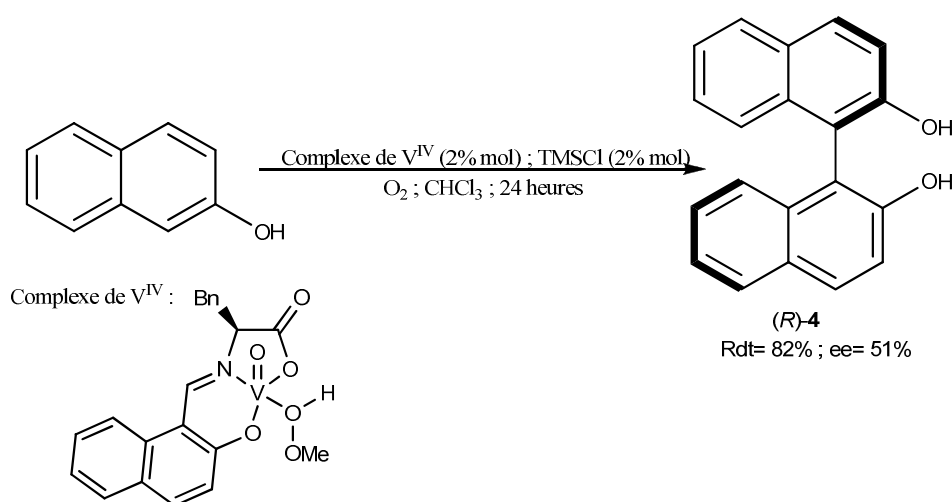


Schéma 45

Parallèlement, Chen et coll. ont développé leurs propres catalyseurs à base d'oxyde de vanadium et d'acides α -aminés *N*-3,5-benzo-salicylidène (schéma 46, tableau 24).⁹¹ Mais, contrairement à Uang, Chen n'utilise pas d'additifs mais laisse le milieu réactionnel réagir pendant plusieurs jours en présence d'oxygène dans le tétrachlorométhane. Dans ces conditions, les meilleurs rendements, supérieurs à 90%, sont obtenus avec les ligands comportant un substituant R encombrant (entrées 2, 4 et 5). Quant aux autres ligands testés, ils sont efficaces avec des rendements dépassant les 80% (entrées 1 et 3). Quant aux excès

⁹⁰ Chu, C.-Y.; Hwang, D.-R.; Wang, S.-K.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 980-981.

⁹¹ Hon, S.-W.; Li, C.-H.; Kuo, J.-H.; Barhate, N. B.; Liu, Y.-H.; Wang, Y.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 869-872.

énantiomériques, certains sont assez faibles (entrées 3 et 4) mais ils peuvent atteindre 62% (entrée 2).

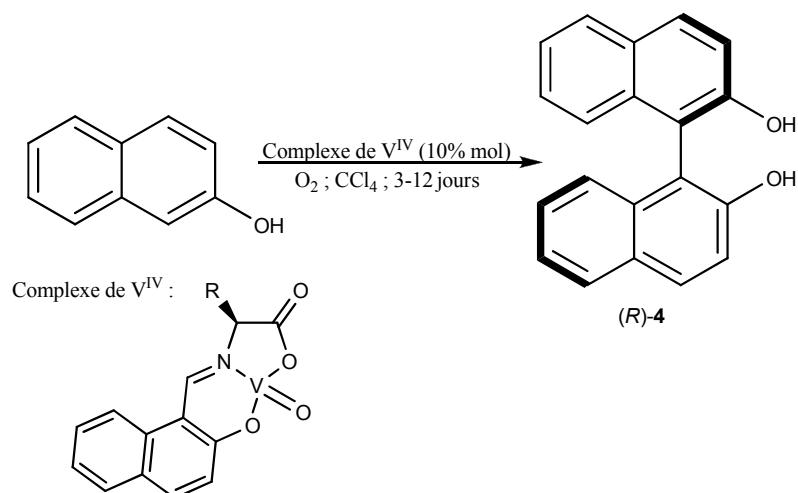


Schéma 46

Tableau 24 : Couplage avec un complexe de vanadium issu d'acides α -aminés *N*-3,5-benzo-salicylidène

Entrée	R	Rendement	ee
1	Bn	82%	44%
2	<i>i</i> -Pr	94%	62%
3	<i>sec</i> -Bu	84%	33%
4	<i>i</i> -Bu	95%	22%
5	<i>t</i> -Bu	98%	57%

L'année suivante, Chen et Barhate ont synthétisé *in situ* un nouveau catalyseur à partir de sulfate de vanadium et des bases de Schiff générées à partir d'acide α -aminé et de l'acide (+)-ketopinique (schéma 47, tableau 25).⁸¹ Avec ce complexe et les conditions que cette équipe a développé en 2001,⁹¹ la plupart des rendements obtenus sont supérieurs à 95% selon les substrats utilisés, seule la présence d'un brome fait chuter le rendement et l'excès énantiomérique (entrée 2). Avec ce système catalytique, les excès sont très dépendants de la nature du substituant et oscillent entre 42% et 87%.

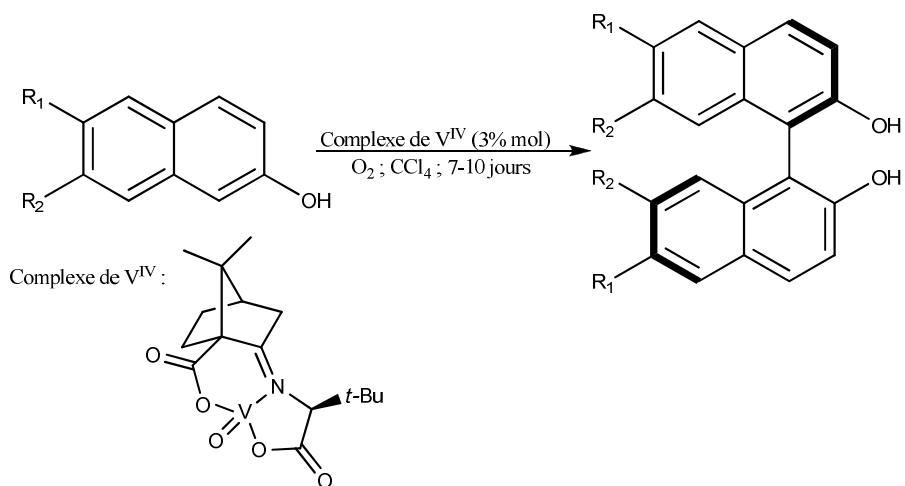


Schéma 47

Tableau 25 : Couplage avec un complexe de vanadium issu de l'acide (+)-ketopinique

Entrée	R ₁ ; R ₂	Rendement	ee
1	H ; H	99%	84%
2	Br ; H	86%	42%
3	OMe ; H	99%	64%
4	OBn ; H	95%	59%
5	H ; OMe	99%	85%
6	H ; OBn	96%	87%

Gong et coll. ont synthétisé un système bimétallique « ponté » à base de vanadium (V) comportant une chiralité axiale (schéma 48, tableau 26).⁹² Contrairement aux complexes d'Uang et de Chen, ce catalyseur, dérivé du BINOL, permet que le contrôle de la chiralité ne soit uniquement dû à la présence de l'acide aminé qui le compose. Ainsi, dans les conditions décrites par Chen,⁸¹ les excès énantiomériques, qui peuvent atteindre 98% (entrée 3), sont plus élevés que ceux observés par les équipes précédentes. De plus, les rendements sont généralement supérieurs à 95% (entrées 2 et 3). Cette fois-ci, contrairement à Chen et coll., la présence d'un atome de brome sur le substrat donne à la fois de bons rendements et excès énantiomériques.

⁹² Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Chem Commun.* **2002**, 914-915.

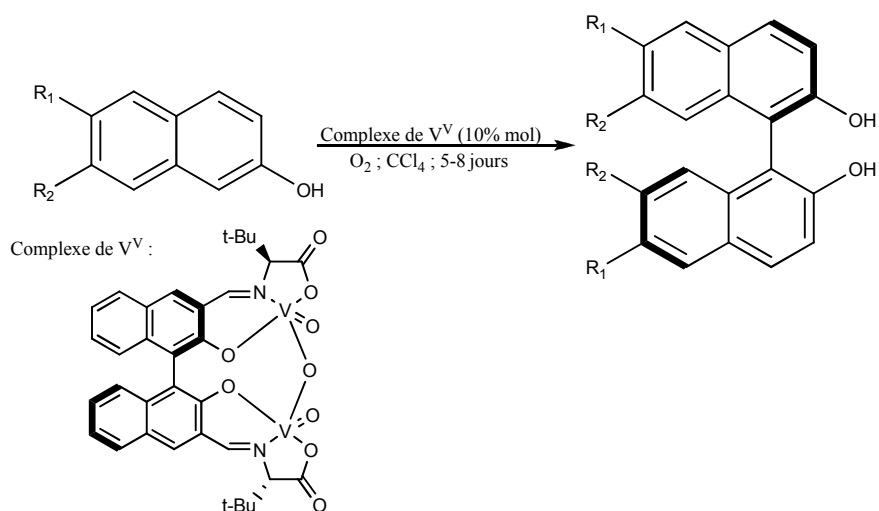


Schéma 48

Tableau 26 : Couplage avec un complexe bimétallique « ponté » de vanadium dérivé du BINOL

Entrée	R ₁ ; R ₂	Rendement	ee
1	H ; H	95%	83%
2	Br ; H	99%	88%
3	H ; OMe	88%	98%

De même, Gong a introduit sur le catalyseur un groupement biphenyle conformationnellement flexible à la place du groupement *bis*-naphtyle énantiopur (schéma 49, tableau 27).⁹³ Ce dernier, possédant une barrière énergétique de rotation très faible, ne peut être utilisé que sous la forme d'un mélange diastéréoisomérique. Malgré cela, les excès énantiomériques observés sont excellents et sont meilleurs que ceux observés avec le complexe binaphtylique énantiopur.⁹² De plus, même si le rendement en BINOL est de 62% (entrée 1), ceux obtenus avec les autres substrats atteignent facilement 80% (entrée 4) voire plus de 90% (entrées 2, 3 et 5). La flexibilité conformationnelle de ce nouveau catalyseur, plus efficace permet globalement d'atteindre de meilleurs rendements et atroposélectivités.

⁹³ Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4532-4535.

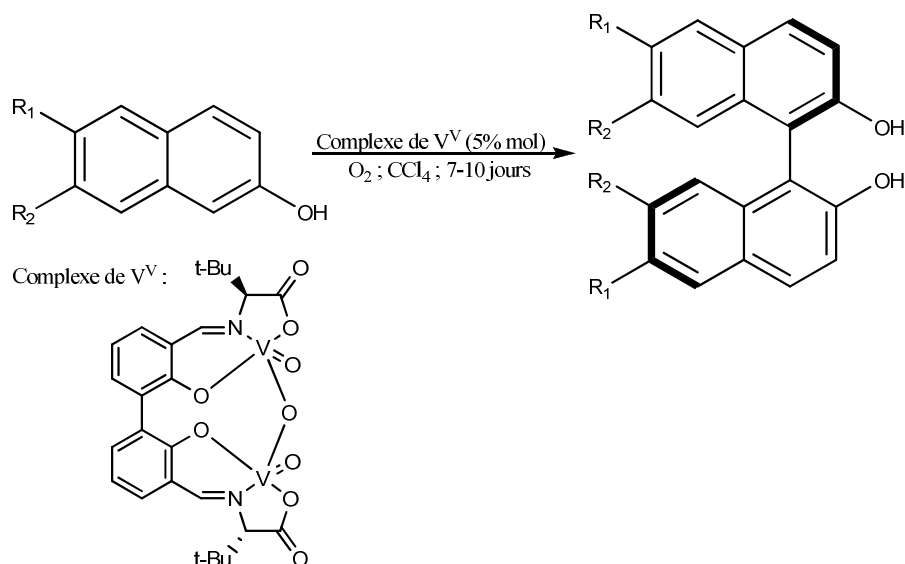


Schéma 49

Tableau 27: Couplage avec un complexe bimétallique « ponté » de vanadium conformationnellement flexible

Entrée	R ₁ ; R ₂	Rendement	ee
1	H ; H	62%	90%
2	H ; OMe	95%	95%
3	Br ; H	98%	90%
4	H ; OBn	80%	95%
5	H ; O- <i>n</i> -Bu	99%	94%

En 2004, Sasai et coll. ont développé un catalyseur bimétallique comparable à celui de Gong mais sans fonction oxygénée entre les atomes de vanadium (schéma 50, tableau 28).⁹⁴ En changeant certaines conditions, l'utilisation du dichlorométhane comme solvant, et de l'air comme co-oxydant, ils parviennent à obtenir des rendements supérieurs à 90% et des excès supérieurs à 85% (entrées 1 à 4) comme ceux observés par Gong et coll..^{92,93} Par contre, la présence d'un atome de brome sur le substrat donne des résultats plus faibles (entrée 5) que ceux enregistrés par Chen et coll.⁹¹

⁹⁴ Somei, H.; Asano, Y.; Yoshida, T.; Takizawa, S.; Yamataka, H.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1841-1844.

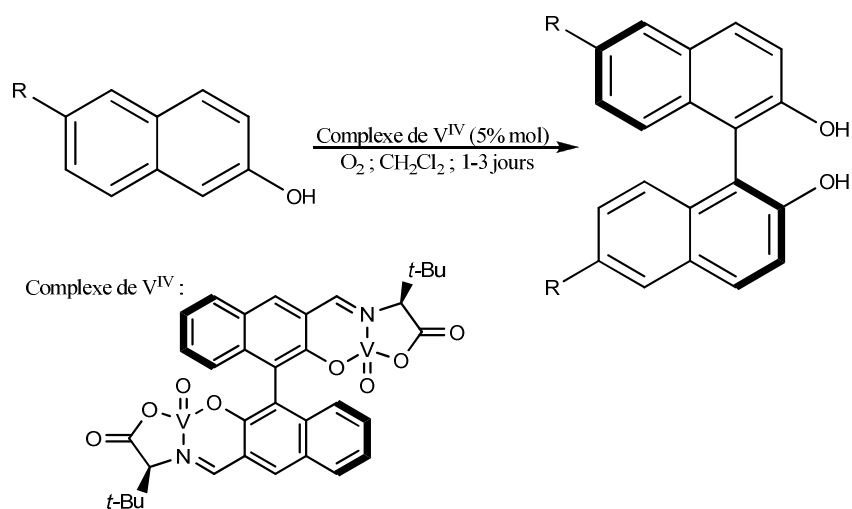


Schéma 50

Tableau 28: Couplage avec un complexe bimétallique de vanadium dérivé du BINOL

Entrée	R	Rendement	ee
1	H	99%	88%
2	OMe	99%	86%
3	Bn	91%	93%
4	OBn	94%	89%
5	Br	43%	68%

Il est à noter que le principal défaut du couplage oxydant catalysé à l'oxyde de vanadium est que cette réaction dure plusieurs jours sans l'ajout d'un additif qui peut, éventuellement, réagir avec des substrats polyfonctionnels. Pour contourner ce problème, Uang et Chu ont synthétisé en 2003 un autre catalyseur monométallique avec un dérivé du BINOL (schéma 51, tableau 29).⁹⁵ La fonction alcool phénolique libre permet ainsi d'accélérer la réaction grâce à la liaison hydrogène qu'elle forme avec l'oxygène doublement lié au vanadium ce qui modifierait le potentiel d'oxydo-réduction du vanadium accélérant ainsi le turnover du catalyseur. Dans ces conditions, des rendements supérieurs à 90% (entrées 1 et 2) sont obtenus en moins de 36 heures mais les excès énantiomériques, qui peuvent atteindre 72% (entrée 2), sont plus modestes. Par contre, avec un atome de brome sur le substrat (entrée 3), l'excès énantiomérique est le plus bas (18%) malgré un rendement de 80%.

⁹⁵ Chu, C.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 53-55.

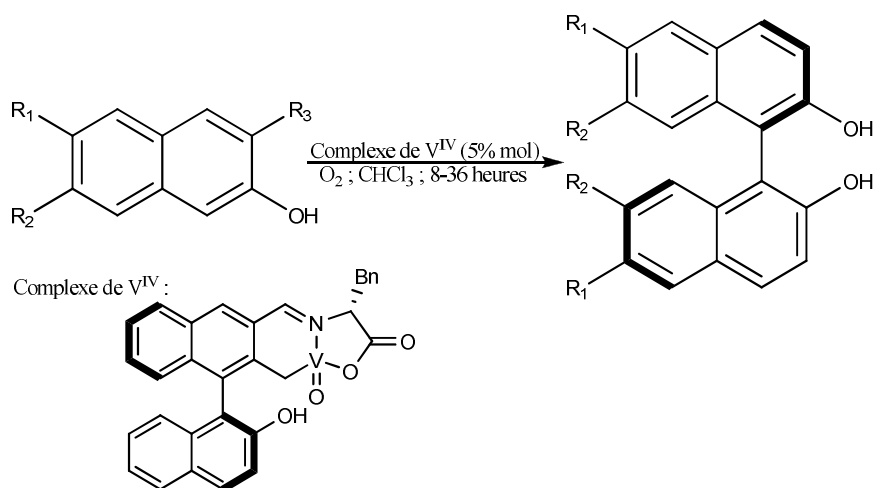


Schéma 51

Tableau 29: Couplage avec un complexe de vanadium dérivé du BINOL

Entrée	R ₁ ; R ₂	Rendement	ee
1	H ; H	93%	54%
2	H ; OMe	96%	72%
3	Br ; H	80%	18%
4	H ; OBn	74%	68%

C'est en 2004 qu'Iwasawa et coll. ont transposé cette réaction en catalyse hétérogène afin de bénéficier de ses avantages (purification plus facile, récupération aisée du catalyseur, recyclage, facilité de manipulation). Ils ont ainsi fixé les complexes de vanadium de Uang sur les silanols présents sur la surface de la silice (schéma 52, tableau 30).⁹⁶ Ces nouveaux catalyseurs, totalement sélectifs vis à vis de la réaction de couplage oxydant, donnent des conversions et des excès énantiomériques croissants avec la proportion massique de vanadium sur le support de silice (V% m) pouvant atteindre respectivement 93% et 90% avec 3,4% massique de métal (entrée 4). De plus, le catalyseur est réutilisé une fois avec des résultats similaires (entrée 5).

⁹⁶ Tada, M.; Taniike, T.; Kantam, L. M.; Iwasawa, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 2542-2543.

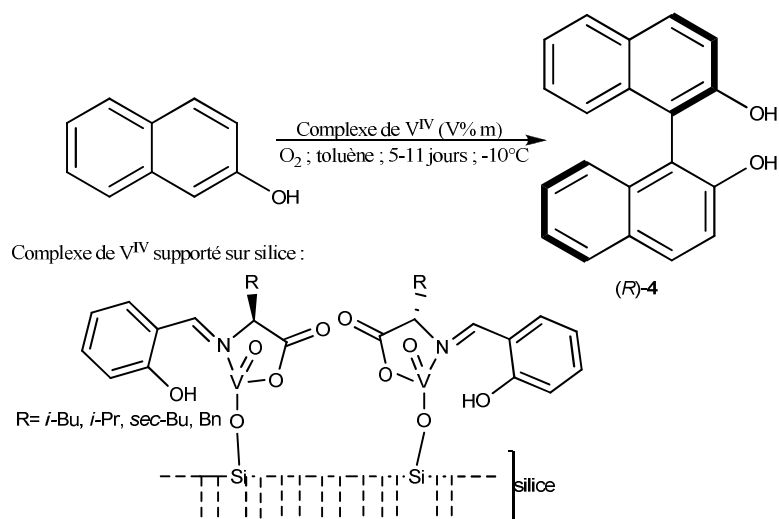


Schéma 52

Tableau 30 : Couplage avec une catalyse supportée

Entrée	V% m	Conversion	ee
1	0,3%	11%	32%
2	0,8%	33%	39%
3	1,6%	42%	48%
4	3,4%	93%	90%
5 ^a	0,3%	9%	31%

^aRéutilisation du catalyseur

A partir du début des années 2000, plusieurs études pour les propriétés du vanadium pour le couplage oxydant atroposélectif ont été mises en œuvre. Avec certains complexes, les rendements ainsi que les excès énantiomériques sont élevés. Malgré tout, l'utilisation du vanadium comme catalyseur présente plusieurs inconvénients comme, principalement, le temps de réaction pouvant excéder la semaine. L'utilisation d'un additif peut accélérer la cinétique du couplage mais ce dernier pourrait provoquer des réactions secondaires avec d'autres fonctions si une application pour la synthèse de composés d'intérêt pharmaceutique est réalisée. A cause de cela, le cuivre peut être préféré au vanadium comme catalyseur du couplage oxydant.

III-2 Utilisation du cuivre

III-2.1 Homocouplage

Les premières réactions de couplage oxydant atroposélectives en présence de cuivre ont été réalisées sur le 2-naphtol par l'équipe de Wynberg⁹⁷ en 1978 (schéma 53). Un complexe formé à partir d'une amine primaire chirale et de nitrate de cuivre (II) a été utilisé en quantité stoechiométrique sous atmosphère inerte. Dans ces conditions, ils ont obtenu des rendements moyens en BINOL, de l'ordre de 63%, mais de très faibles excès énantiomériques (3%).

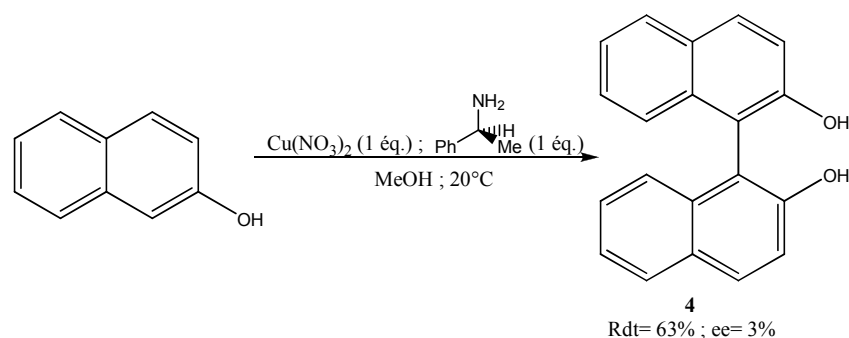


Schéma 53

En se basant sur les travaux précédents, Brussee et Jansen⁹⁸ ont utilisé un large excès de leur ligand, un analogue de l'amine de Wynberg, ainsi que deux équivalents de nitrate de cuivre (II) et toujours sous atmosphère inerte (schéma 54). Le rendement de 98% et l'excès énantiomérique de 96% qu'ils ont mis en évidence sont meilleurs que ceux de leurs prédécesseurs.

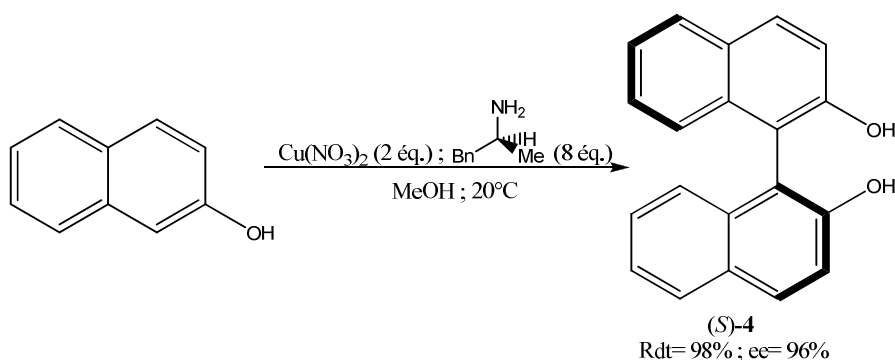


Schéma 54

⁹⁷ Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 397-408.

⁹⁸ Brussee, J.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3261-3262.

Neuf ans plus tard, Kocovsky et coll. effectuent le couplage oxydant du 2-naphtol en engageant une quantité stoechiométrique du complexe $\text{CuCl}_2/(-)$ -spartéine.⁹⁹ Ils ont ainsi obtenu le (*R*)-BINOL énantiomériquement pur mais avec un rendement de seulement 14%. Plus tard, en 1993, ils ont rapporté le premier exemple de réaction catalysé au cuivre (II) pour coupler le 2-naphtol en présence de (-)-spartéine, comme source de chiralité et d'un co-oxydant (AgCl) (schéma 55).¹⁰⁰ Bien que les rendements soient corrects (70%), l'excès énantiomérique est très faible.

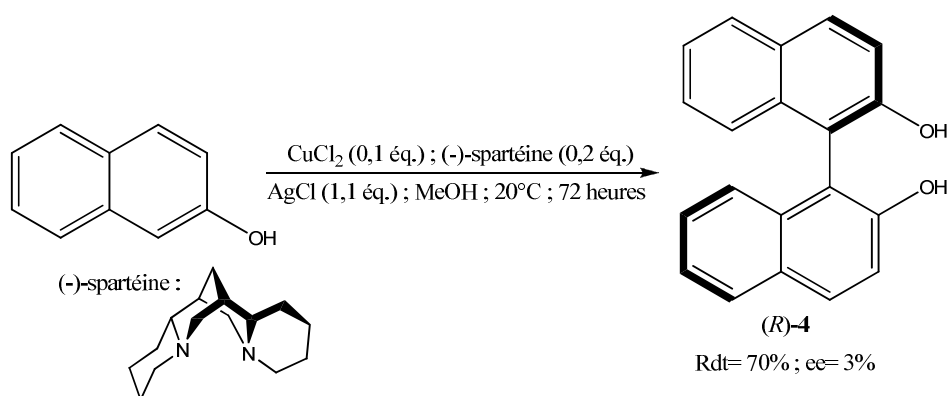


Schéma 55

Parallèlement, Nakajima a développé une méthode efficace de couplage racémique de dérivés de 2-naphtol en utilisant l'oxygène de l'air comme co-oxydant à la place du chlorure d'argent employé précédemment par Kocovski. C'est aussi la première fois que du cuivre (I) en quantité catalytique est employé (CuCl 1% molaire).¹⁰¹ En se basant sur ces résultats, ils ont utilisé une diamine dérivée de la proline pour induire l'énantiosélectivité de la réaction (schéma 56, tableau 31).¹⁰² Pour chaque substrat utilisé, ils ont généralement obtenu de bons rendements mais l'encombrement stérique lié au groupement situé en position 3 du 2-naphtol (entrées 3, 4 et 5) fait diminuer le rendement. Par contre, l'énantiosélectivité est très nettement améliorée lorsqu'une fonction ester est présente en position 3 du 2-naphtol (entrées 3 et 4) à condition que l'encombrement stérique ne soit pas trop important (entrée 5).

⁹⁹ Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Sedmera, P.; Kocovski, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917-1920.

¹⁰⁰ Smrcina, M.; Polakova, J.; Vsykocil, S.; Kocovski, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534-4538.

¹⁰¹ Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983-1984.

¹⁰² Nakajima, M.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519-9520.

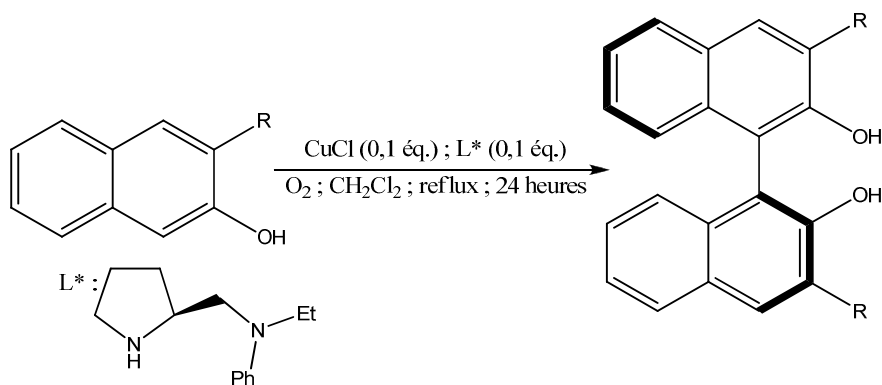


Schéma 56

Tableau 31 : Couplage avec un dérivé de la proline comme ligand

Entrée	R	Rendement	ee
1	H	89%	17%
2	Me	93%	12%
3	CO ₂ Me	85%	78%
4	CO ₂ Et	77%	73%
5	CO ₂ - <i>t</i> -Bu	69%	58%

Nakajima et coll. ont mis en évidence le rôle primordial du groupement ester en position 3 du 2-naphtol sur l'énantiosélectivité de la réaction grâce aux excès énantiomériques obtenus sur plusieurs substrats naphthoïques.¹⁰³ En effet, la présence d'une fonction ester dans cette position permet la complexation de l'oxygène du carbonyle sur le cuivre dans l'état de transition (figure 7). Dans cette configuration, il n'y a plus rotation autour de la liaison Cu-O à cause de la rigidité occasionnée par cette complexation. Ainsi, l'orientation du site d'attaque en position 1 reste fixe favorisant l'énantiosélectivité.

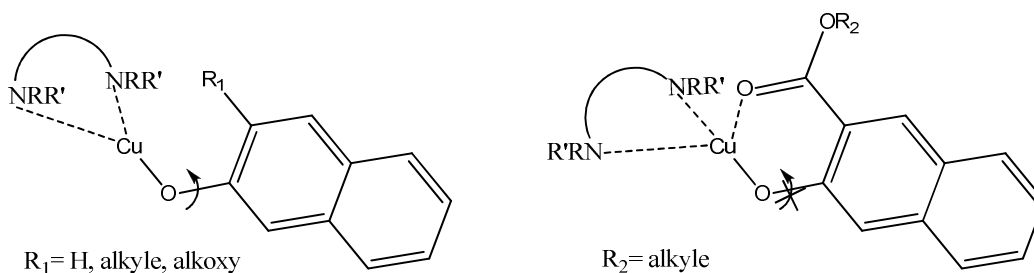


Figure 7

De plus, l'équipe de Nakajima a pu augmenter l'excès énantiomérique jusqu'à 99% des esters dérivé du BINOL, en les triturant dans l'acétate d'éthyle.¹⁰³ Ensuite, après hydrolyse de

¹⁰³ Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. I.; Noji, M.; Koga, K.. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264-2271.

l'ester et décarboxylation de l'acide résultant, ils ont obtenu le (*S*)-BINOL avec un rendement global de 70% et un excès énantiomérique supérieur à 99%.

Au début des années 2000, Kozlowski et coll. se sont intéressés à un dérivé de la *cis*-décaldine comme ligand chiral pour le couplage oxydant de dérivés du 2-naphthol (schéma 57, tableau 32).¹⁰⁴ Cette diamine, complexée à différentes sources de cuivre (I) (CuCl, CuI, CuOTf) en présence d'oxygène, qu'il soit issu de l'air ou pur, conduit à de bons rendements (autour de 80%) pour les produits de couplage. Les excès énantiomériques sont, comme ceux de l'équipe de Nakajima, dépendants du dérivé du 2-naphtol utilisé. En effet, s'il y a un ester en position 3, les excès sont supérieurs à 90% (entrées 2 et 4) sinon, ils sont inférieurs à 40% (entrées 1 et 3).

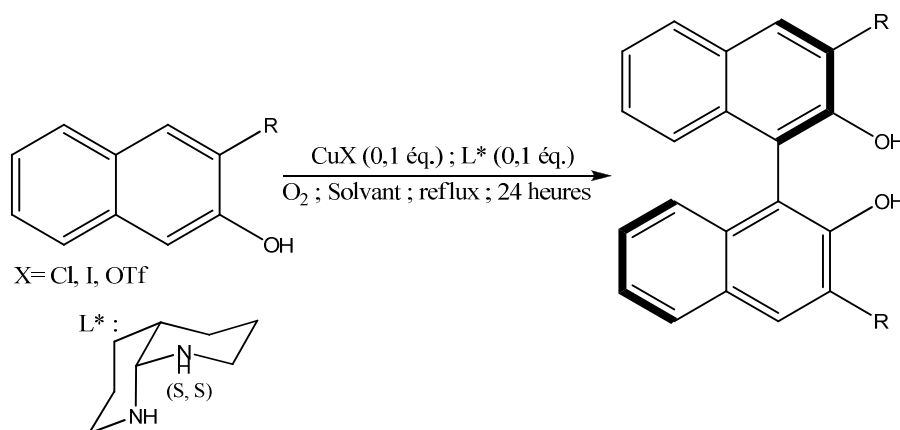


Schéma 57

Tableau 32 : Couplage avec un dérivé de la *cis*-décaldine comme ligand

Entrée	R	CuX	Solvant	Rendement	ee
1	H	CuCl	CH ₂ Cl ₂	80%	13%
2	CO ₂ Me	CuI	CH ₃ CN	85%	93%
3	OBn	CuI	Cl(CH ₂) ₂ Cl	77%	38%
4	CO ₂ Bn	CuI	Cl(CH ₂) ₂ Cl/CH ₃ CN	79%	90%

Après cette étude préliminaire, ils ont préparé des catalyseurs dérivés de la 1,5-diazacis-décaldine qui ont présenté la même efficacité sur un grand nombre de substrats ainsi que pour les couplages croisés.¹⁰⁵

Ils ont aussi exploité cette méthode pour la synthèse totale de la nigéronne² **2** (figure 1), un antitumoral et de la cercosporine¹⁰⁶ **10**, un inhibiteur de protéine kinase C (figure 8). Lors

¹⁰⁴ Li, X. L.; Yang, J.; Koslowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1137-1140.

¹⁰⁵ Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500-5511.

de l'étape de couplage oxydant atroposélectif, ils ont respectivement obtenu un rendement de 60% et un excès énantiomérique de 80% pour le composé **2** et un rendement de 80% et un excès de 81% pour le produit **10**.

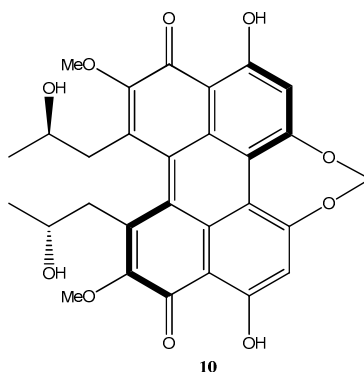
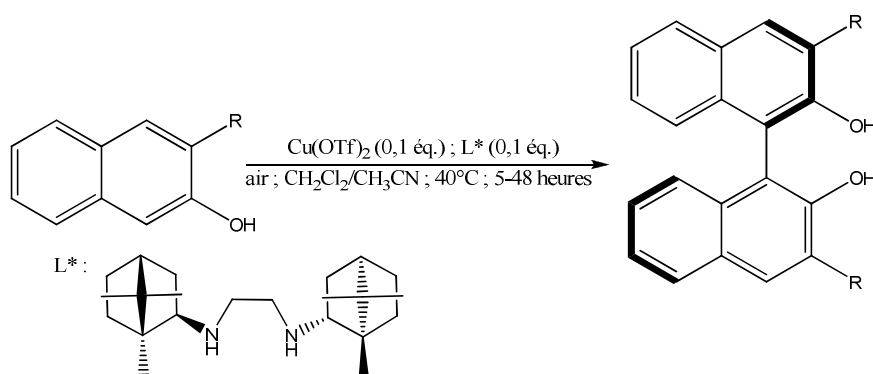


Figure 8

En s'appuyant sur l'étude mécanistique de cette réaction de couplage réalisée par Koslowski,¹⁰⁴ Palmisano et coll.¹⁰⁷ ont synthétisé une diamine chirale dérivée du camphre possédant une symétrie C₂ (schéma 58, tableau 33). En utilisant celle-ci avec le triflate de cuivre (II), et l'air comme co-oxydant, ils ont obtenu, selon les substrats, des rendements allant de 48% (entrée 4) à 90% (entrée 2) et des excès énantiomériques compris entre 6% (entrée 1) et 65% (entrée 2). De plus, en comparant les résultats obtenus avec les esters (entrées 2 et 3) et les autres substrats (entrées 1, 4 et 5), ils ont eux aussi constaté que la présence d'une fonction ester en position 3 du 2-naphtol a tendance à augmenter les excès énantiomériques par rapport aux substituants méthyle ou benzoxy grâce à la complexation du carbonyle de l'ester par le cuivre.



¹⁰⁶ Morgan, B. J.; Dey, S.; Johnson, S. W.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9413-9425.

¹⁰⁷ Caselli, A.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Sisti, M.; Pilati, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 1451-1454.

Tableau 33 : Couplage avec une diamine dérivée du camphre comme ligand

Entrée	R	Rendement	ee
1	H	65%	6%
2	CO ₂ Me	90%	65%
3	CO ₂ - <i>i</i> -Pr	83%	61%
4	OBn	48%	19%
5	Me	63%	9%

En 2003, Gao et coll. ont proposé des systèmes bimétalliques de cuivre II à base de salen en vue de les tester sur la réaction de couplage oxydant du 2-naphtol.¹⁰⁸ Bien que le composé **11a** donnent des résultats moyens (rendement de 75% et excès de 69%), tous les autres systèmes bimétalliques donnent des rendements supérieurs ou égaux à 79% ainsi que des excès énantiomériques situés entre 80 et 90% ce qui constitue un des meilleurs catalyseurs pour la formation du BINOL (schéma 59).

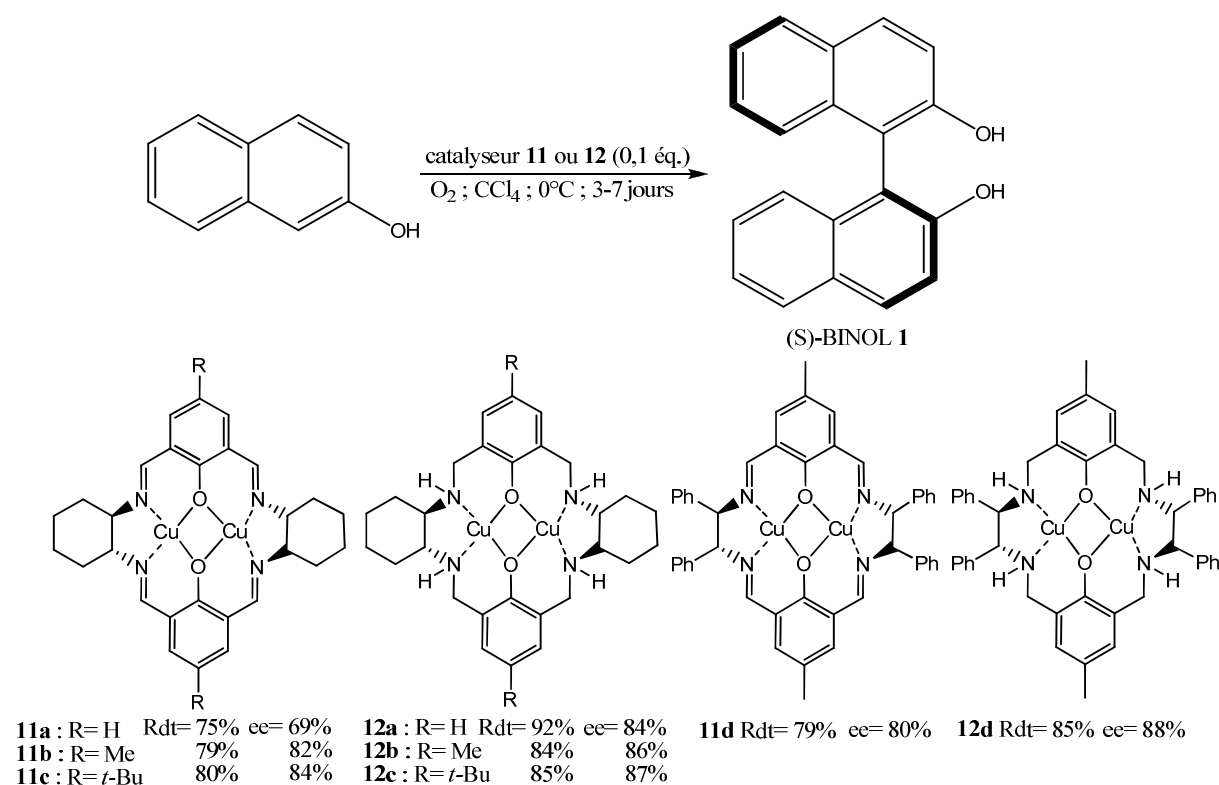


Schéma 59

En 2004, Ha et coll. ont l'idée de recourir à des diamines biaryliques mono-*N*-alkylés pour induire la chiralité lors du couplage oxydant de biaryles (schéma 60, tableau 34).^{5b} Avec un système catalysé au chlorure de cuivre (I), en présence de 2-hydroxynaphtoate de méthyle

¹⁰⁸ Gao, J.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 6008-6012.

ils ont obtenu des rendements allant jusqu'à 99% (entrée 5). Par contre, les excès énantiomériques sont modestes et variables en fonction de la chaîne utilisée sur la diamine. En effet, lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, l'énantioselection varie entre 42% (entrée 1) et 73% (entrée 5) mais, lorsqu'elle est effectuée à 0°C, les excès atteignent 94% (entrée 6). Au contraire, lorsque le ligand possède un cycle aromatique supplémentaire, les excès sont inférieurs à 15% malgré des rendements corrects (entrées 2 et 3). Malgré ces résultats en demi-teinte, ce type de ligand permet une réaction de couplage plus rapide que les alkyldiamines citées précédemment. Cette propriété serait due, selon l'auteur, à une basicité plus faible des diamines aromatiques.

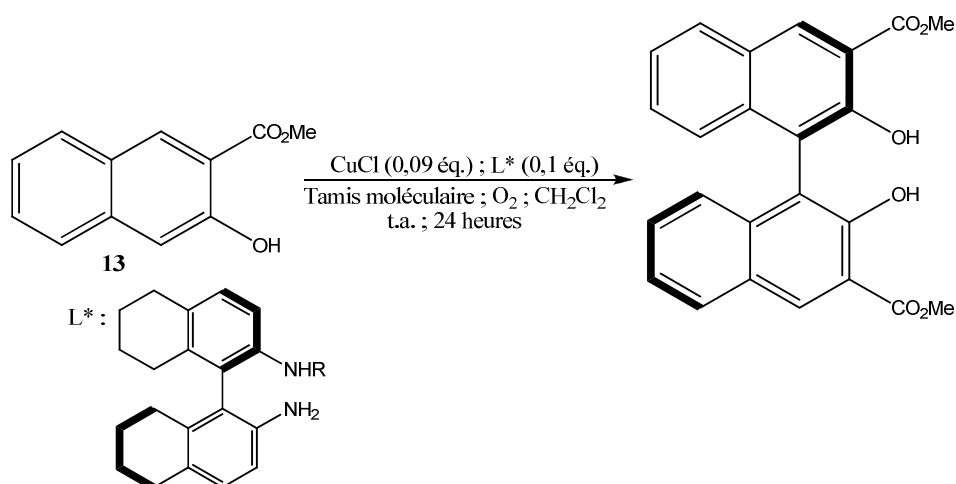


Schéma 60

Tableau 34 : Couplage avec une diamine biarylique chirale comme ligand

Entrée	R	Rendement	ee
1	H	98%	42%
2	Bn	95%	4%
3	3,5-xylyle	60%	12%
4	<i>i</i> -Pr	92%	66%
5	3-pentyle	99%	73%
6	3-pentyle (à 0°C)	72%	94%

L'année suivante, Arai et coll.¹⁰⁹ synthétisent un nouveau ligand dérivé de la *bis*-3,4-benzopipéridine. Mais les résultats obtenus avec cette diamine cyclohexanique en présence de 2-hydroxy-3-naphtoate de méthyle sont moins bons que ceux observés par Ha^{5b} (schéma 61, tableau 35). En effet, bien que la plupart des rendements soit corrects, les excès énantiomériques n'excèdent pas 30% quand la réaction est réalisée à température ambiante (entrées 1 à 4). Cependant, l'excès, toujours modeste atteint 48% à 0°C dans l'acétonitrile,

¹⁰⁹ Arai, S.; Takita, S.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5262-5267.

avec un rendement de 60% (entrée 5). Par contre, lorsque l'encombrement stérique est trop important au niveau du catalyseur, le rendement et l'énantiosélection diminuent (entrée 6).

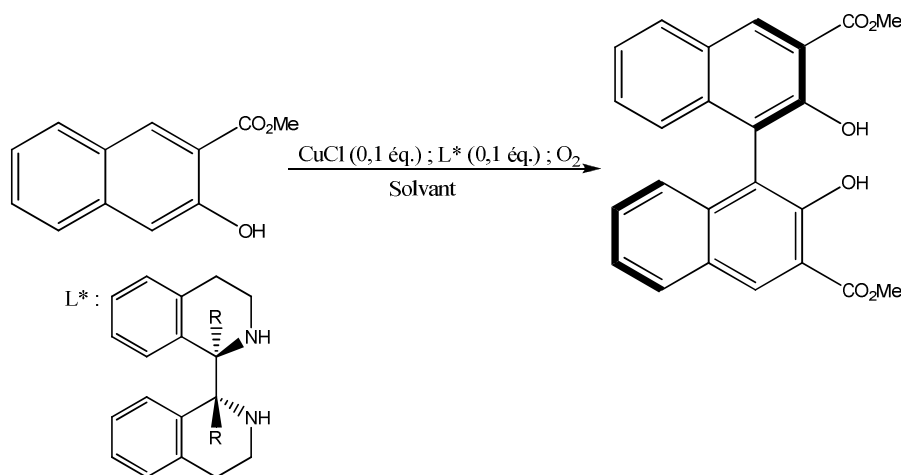


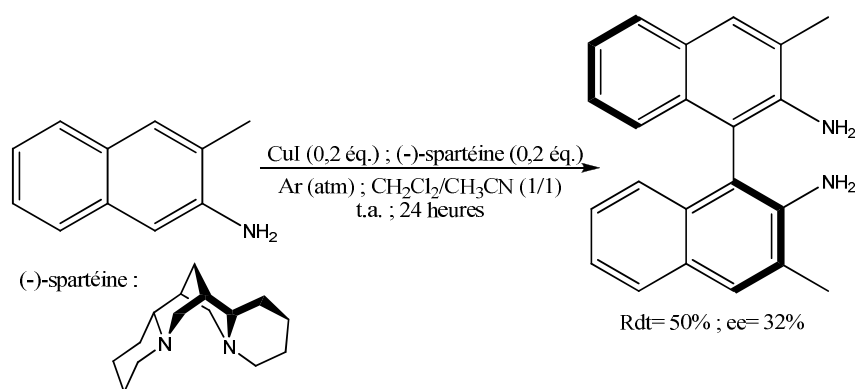
Schéma 61

Tableau 35 : Couplage avec un dérivé de la *bis*-3,4-benzopipéridine comme ligand

Entrée	R	Solvant	Température	Temps (heures)	Rendement	ee
1	H	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	73%	16%
2		MeOH	t.a.	27	100%	6%
3		Et ₂ O	t.a.	92	15%	9%
4		CH ₃ CN	t.a.	48	66%	28%
5		CH ₃ CN	0°C	48	60%	48%
6	Me	CH ₃ CN	0°C	21	21%	31%

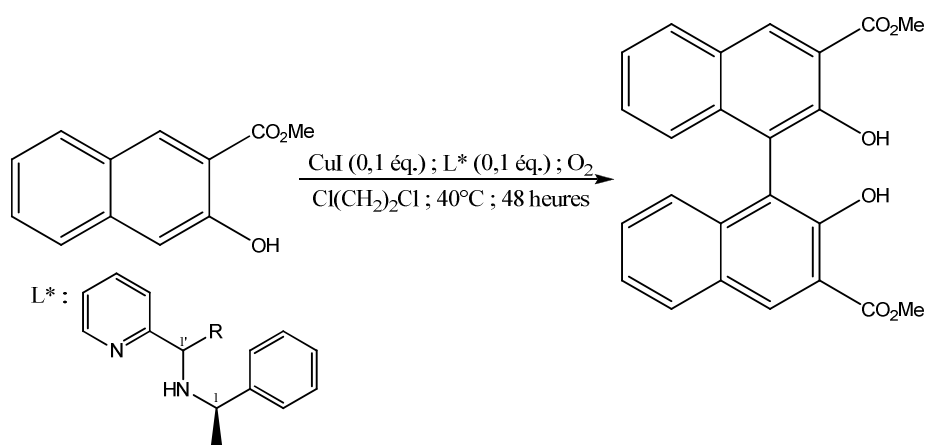
En 2010, Mikami et coll., s'inspirent des travaux de Nakajima¹⁰¹ afin de réaliser le couplage oxydant de la 3-méthyl-2-naphtylamine en présence de (-)-spartéine.¹¹⁰ Celle-ci a donné de bons résultats avec des catalyseurs au cuivre (II)⁹⁹ (schéma 62). Il a été noté qu'avec ce substrat, la concentration en oxygène doit être assez faible car le co-oxydant a tendance à faire diminuer le rendement et l'excès énantiomérique. L'utilisation d'une atmosphère d'argon est donc nécessaire mais les résultats obtenus restent faibles (50% de rendement et 32% d'excès).

¹¹⁰ Yusa, Y.; Kaito, I.; Akiyama, K.; Mikami, K. *Chirality* **2010**, 22, 224-228.



Sch\u00e9ma 62

En 2011, Prim et coll.¹¹¹ ont r\u00e9alis\u00e9 le couplage oxydant de divers esters d\u00e9riv\u00e9s du BINOL \u00e0 l'aide d'une amine chirale d\u00e9riv\u00e9e de la pyridine comme ligand du cuivre (I) (sch\u00e9ma 63, tableau 36). Avec l'ester m\u00e9thylique, des rendements sup\u00e9rieurs \u00e0 75% ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s. Par contre, les exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques ne d\u00e9passent pas 42% dans le cas de chaines alkyle et aryle (entr\u00e9es 1 \u00e0 5). N\u00e9anmoins, en utilisant un d\u00e9riv\u00e9 du ferroc\u00e8ne sur le squelette du ligand (entr\u00e9e 6), bien que le rendement obtenu soit moyen, le meilleur exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique (61%) a pu \u00eatre observ\u00e9.



Sch\u00e9ma 63

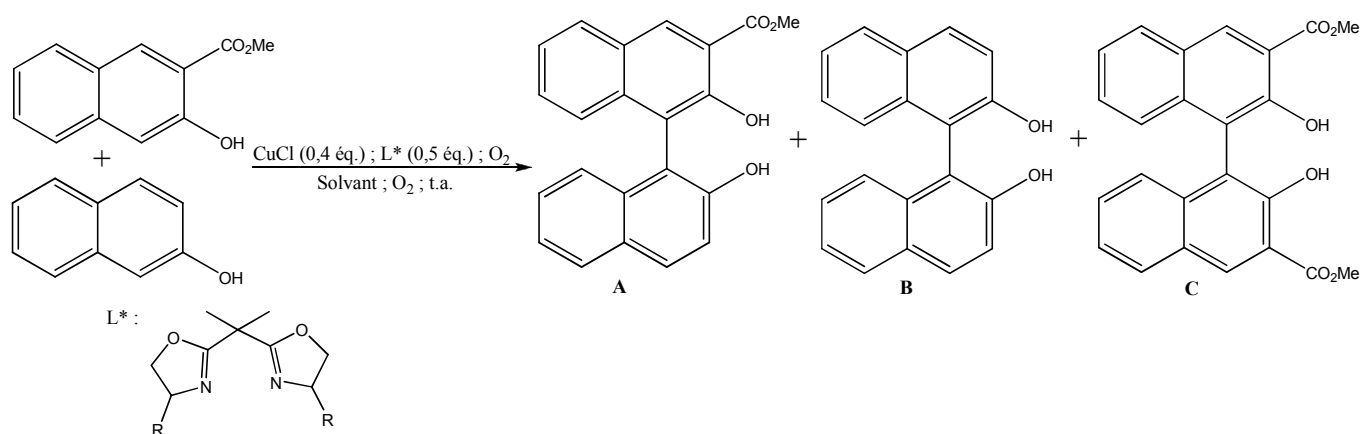
¹¹¹ Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J. G.; Vi\u00f1as, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074-4086.

Tableau 36 : Couplage avec une aminopyridine comme ligand

Entrée	R	Rendement	ee
1	H (1 <i>R</i>)	80%	7%
2	Me (1 <i>R</i> , 1' <i>R</i>)	84%	42%
3	Me (1 <i>R</i> , 1' <i>S</i>)	78%	-25%
4	Ph (1 <i>R</i> , 1' <i>R</i>)	95%	37%
5	Ph (1 <i>R</i> , 1' <i>S</i>)	99%	6%
6	Ferrocèneyle	50%	61%

III-2.2 Couplage croisé

En 2005, Haboue et coll. ont réalisé une étude sur le couplage croisé de deux dérivés du 2-naphtol en utilisant une *bis*-oxazoline en tant que ligand chiral en présence d'une assez grande quantité de chlorure de cuivre (I) à température ambiante (schéma 64, tableau 37).¹¹² Avec ce système, le produit de couplage croisé **A** est formé en majorité quelles que soient les conditions utilisées malgré une présence significative du produit d'homocouplage **C**. Par contre, les rendements obtenus en quelques heures sont moyens (entrées 2 et 3) à bons (entrée 1) mais les excès énantiomériques sont tous inférieurs ou égaux à 10%.



¹¹² Temma, T.; Haboue, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5655-5657.

Tableau 37: Couplage croisé avec des *bis*-oxazolines comme ligands

Entrée	R	Solvant	Temps (heures)	Ratio A/B/C	Rendement A	ee A
1	Ph (<i>S</i>)	THF	3	95,8/0,3/3,9	87%	10% (<i>S</i>)
2	Ph (<i>S</i>)	CH ₂ Cl ₂	3	94,4/0,4/5,2	54%	2% (<i>R</i>)
3	Bn (<i>R</i>)	THF	5	95,3/0,6/4,1	68%	5% (<i>R</i>)

Haboue et coll. ont complété cette étude l'année suivante avec d'autres substrats qui ont réagi différemment (schéma 65, tableau 38).¹¹³ En effet, lorsqu'un groupement éther est en position 3 du 2-naphtol, le produit de couplage croisé **D** est majoritaire mais en présence de 12% du produit **E** et 2% du produit **F** (entrée 3). De plus, bien que le rendement obtenu soit le plus modeste, une bonne énantiosélecton a été observée. Quant aux substrats ayant une fonction éther en position 7, le composé **D** est formé en présence du seul produit **F** en faible quantité (entrées 1 et 2). Par contre, même si les rendements du produit de couplage croisé sont plus importants, l'énantiosélecton est plus faible.

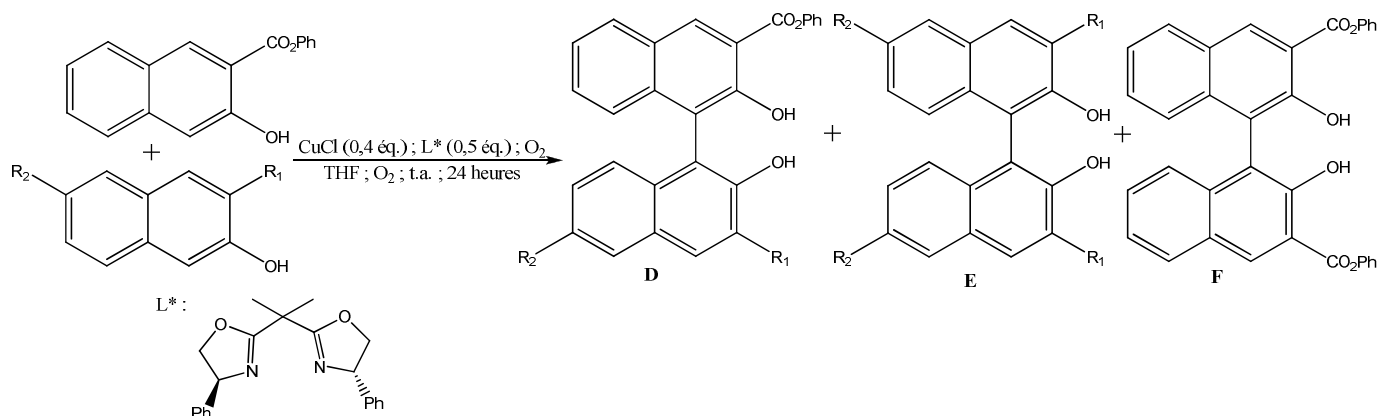


Tableau 38: Couplage croisé avec une *bis*-oxazoline comme ligand

Entrée	R ₁ ; R ₂	Ratio D/E/F	Rendement D	ee D
1	H ; OMe	99,7/0/0,3	87%	16% (<i>S</i>)
2	H ; OAc	97,3/0/2,7	76%	46% (<i>R</i>)
3	OBn ; H	86,3/12,0/1,7	71%	67% (<i>R</i>)

¹¹³ Temma, T.; Hatano, B.; Haboue, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8559-8563.

III-2.3 Mécanismes proposés pour le couplage oxydant

C'est en 1999 que Nakajima propose un mécanisme¹⁰³ pour le couplage oxydant énantiosélectif du 2-hydroxy-3-naphtoate d'éthyle catalysé par des complexes de cuivre (I)/diamine chirale dérivée de la proline (schéma 66). Tout d'abord, le complexe de cuivre (I) **A** est oxydé *in situ* en cuivre (II) **B** par l'oxygène contenu dans l'atmosphère employé pour la réaction. Le substrat naphtholique réagit avec le complexe **B**. Il en résulte un échange avec le groupement hydroxyle puis le carbonyle de l'ester se coordine au cuivre formant le complexe **C** et de l'eau. En présence d'oxygène, le couplage oxydant se produit et conduit à une dicétone complexée présentant une chiralité centrale. Cette chiralité est ensuite transférée à l'axe de chiralité *via* une tautomérie céto-énolique suivie d'une dissociation du complexe cuivre (II)/diamine.

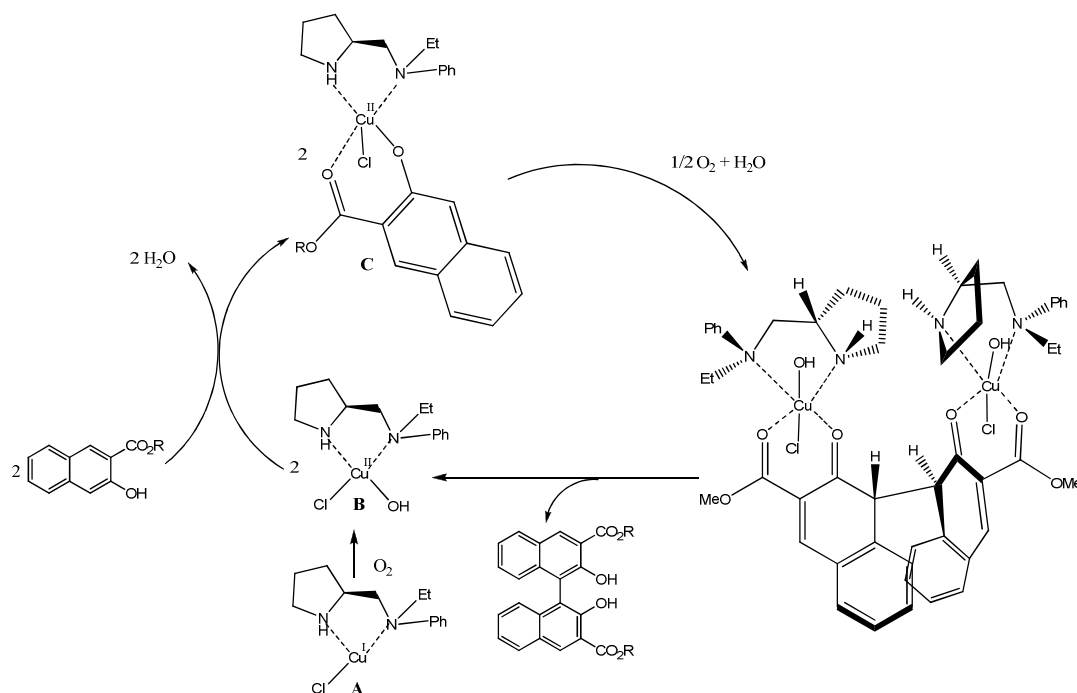


Schéma 66

Plus tard, l'équipe de Kozlowski¹¹⁴ a présenté un mécanisme légèrement différent de celui proposé par Nakajima grâce à une étude cinétique du couplage (schéma 67). Ce mécanisme, fait intervenir un seul équivalent de pré-catalyseur **A** qui, en présence d'un équivalent de naphthol substitué, permet de former 0,5 équivalent de dérivé du BINOL correspondant. Un autre équivalent de dérivé naphtholique se coordine au complexe de cuivre

¹¹⁴ Hewgley, J. B.; Stahl, S.S.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12232-12233.

(I) **B** pour donner une nouvelle espèce de cuivre (I) **C**. En présence d'oxygène, la partie naphthoïque de ce complexe **C** s'oxyde en quinone (cofacteur noté NapH^{ox}) puis, un équivalent de dérivé du 2-naphtol se fixe sur l'intermédiaire **D** pour conduire au complexe **E**. Ce dernier, en présence d'oxygène, oxyde le cuivre (I) en cuivre (II). Enfin, le complexe **F** ainsi formé réagit avec le substrat pour réaliser la réaction de couplage et le cuivre se réduit pour reformer le complexe **D**, espèce active du cycle catalytique. De plus, de l'eau se forme lors de la réduction du cuivre.

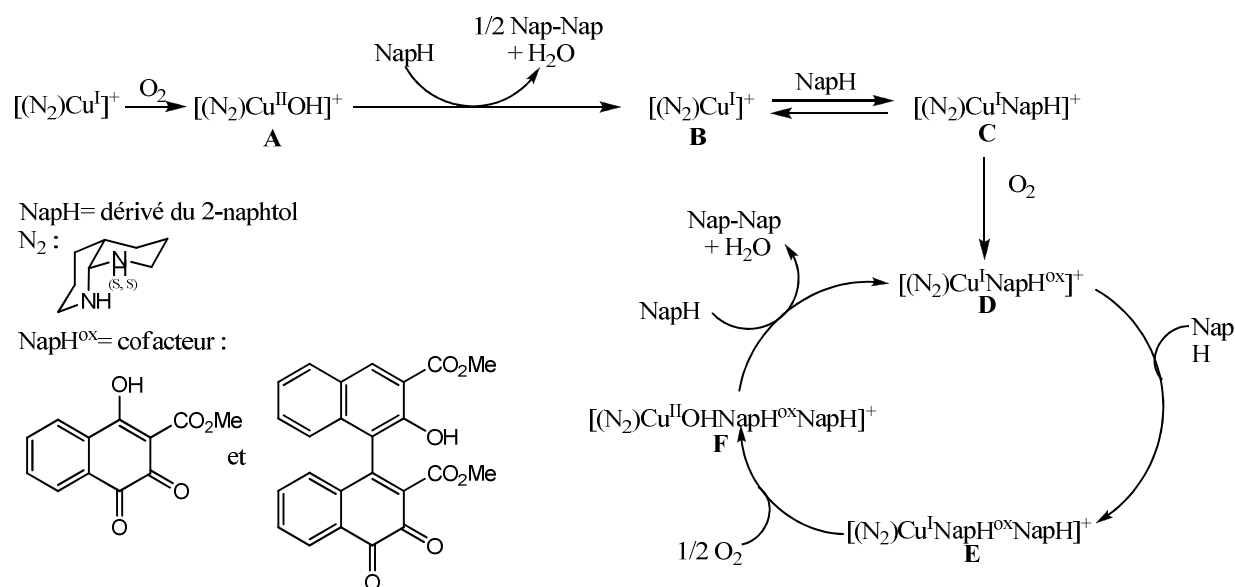


Schéma 67

III-3 Polymérisation

III-3.1 Polymérisation catalysée au cuivre

Avant le travail précédemment cité,¹¹⁴ Habaue et coll. commencent les études sur la polymérisation par couplage oxydant atroposélectif en 2002 en formant un polymère à partir d'un bis-naphtol optiquement pur (schéma 68, tableau 39).¹¹⁵ Grâce aux complexes [CuCl/(+)-PMB] et [CuCl₂/(-)-Spartéine], des polymères ayant des masses molaires moyennes en nombre allant jusqu'à $5,2 \cdot 10^3$ et des rapports *R/S* de 84/16 dans une chaîne.

¹¹⁵ Habaue, S.; Seko, T.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **2002**, 35, 2437-2439.

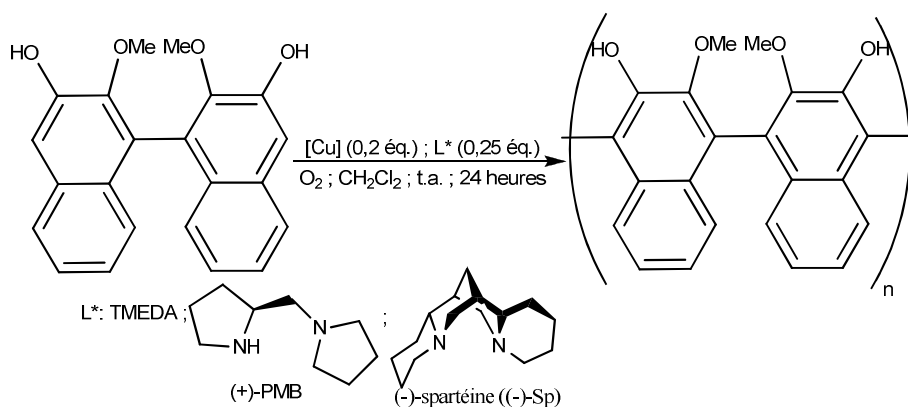


Schéma 68

Tableau 39 : Polymérisation avec le PMB et la (-)-spartéine comme ligands et un monomère chiral

Entrée	Configuration absolue du substrat	[Cu]	L*	Rendement	Mn (x10 ³)	R/S	[α] ²⁵ _D (CHCl ₃)
1	R	CuCl	TMEDA	71%	5,2	nd	+144,9
2	R	CuCl	(+)-PBM	59%	4,1	71/29	+156,5
3	S	CuCl	(+)-PBM	36%	3,8	53/47	+129,2
4	R	CuCl ₂	(-)-Spartéine	31%	3,4	84/16	+185,0
5	S	CuCl ₂	(-)-Spartéine	70%	3,1	52/48	-70,9

L'année suivante, la même équipe a tenté la polymérisation du naph-2,3-diol achiral (schéma 69, tableau 40).¹¹⁶ Malgré des rendements modestes (< 60%), le polymère chiral formé, grâce à des ligands chiraux dérivés de bis-oxazoline, présente de plus longues chaînes que le polymère issu du bisnaphthol chiral avec des masses molaires moyennes en nombre allant jusqu'à 15,3.10³.

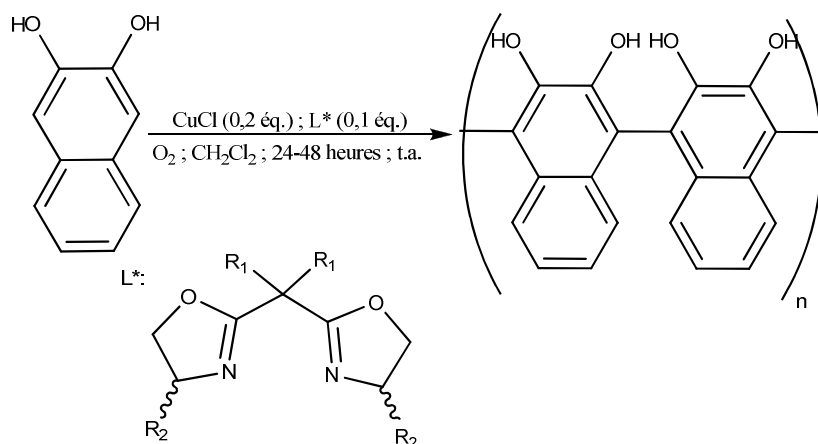


Schéma 69

¹¹⁶ Habaue, S.; Seko, T.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **2003**, *36*, 2604-2608.

Tableau 40 : Polymérisation avec des *bis*-oxazolines comme ligands et un monomère achiral

Entrée	Configuration absolue du Ligand	R ₁ ; R ₂	Rendement	M _n (x10 ³)	[α] _D ²⁵ (CHCl ₃)
1	<i>S</i>	Me ; Ph	34%	15,3	+6,1
2	<i>R</i>	Me ; Bn	21%	9,8	+13,9
3	<i>S</i>	Me ; <i>t</i> -Bu	27%	8,5	+19,3
4	<i>S</i>	H ; Ph	56%	9,3	+46,1

III-3.2 Polymérisation catalysée au vanadium

Des oxovanadium ont aussi été étudié pour la polymérisation par couplage oxydant atroposélectif par l'équipe d'Habaue en 2005 (schéma 70, tableau 41).¹¹⁷ Avec ce métal, les rendements (> 75%) obtenus sont bien meilleurs qu'avec le cuivre mais les chaînes obtenues sont plus courtes (2,4 < M_n < 5,6). Les pouvoirs rotatoires spécifiques sont globalement plus élevés en valeur absolue démontrant une meilleure énantiosélectivité pour ce système catalytique.

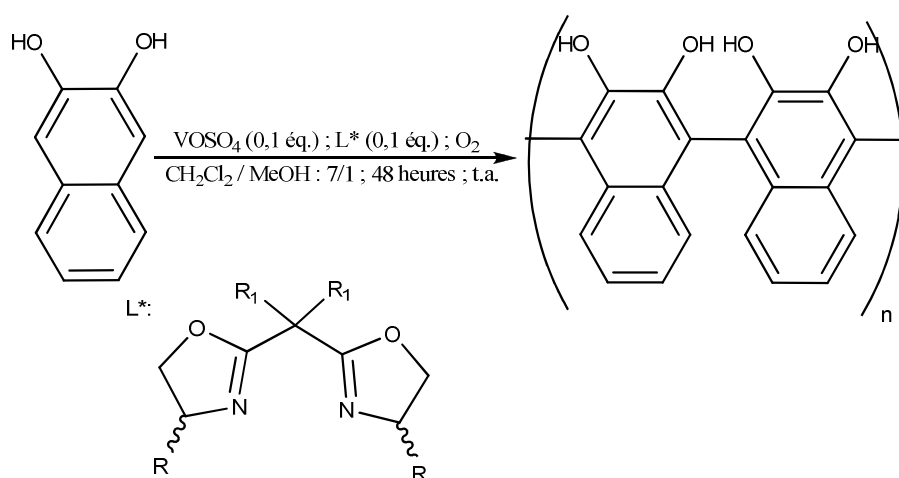


Schéma 70

Tableau 41: Polymérisation des *bis*-oxazolines comme ligands et un monomère achiral

Entrée	Configuration absolue du Ligand	R ₁ ; R ₂	Rendement	M _n (x10 ³)	[α] _D ²⁵ (CHCl ₃)
1	<i>R</i>	Me ; Ph	81%	2,4	-111
2	<i>S</i>	Me ; Bn	93%	5,6	+53
3	<i>R</i>	Me ; <i>t</i> -Bu	93%	4,9	+70
4	<i>S</i>	H ; Ph	75%	3,7	-40

¹¹⁷ Habaue, S.; Murakami, S.; Higashimura, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5872-58783

Après trente ans d'étude, le couplage oxydant atroposélectif de dérivés du 2-naphtol a permis de découvrir des méthodes efficaces pour synthétiser des dérivés du BINOL ayant une haute pureté optique. De plus, des composés biologiquement actifs ont été formés grâce à cette réaction avec des conditions similaires. L'efficacité de cette réaction de couplage est principalement due à la structure du ligand. A travers les exemples répertoriés précédemment, les complexes les plus efficaces sont des systèmes cuivre/diamines qui ont donné les meilleurs rendements et excès énantiomériques. Mais parmi ces ligands, peu d'entre eux sont d'origines naturelles et aucun dérivé de sucre n'a été décrit pour réaliser ce couplage.

Chapitre 2

I Etude bibliographique sur les dianhydrohexitols

Les dianhydrohexitols, ou isohexides, sont des sous-produits de l'industrie amidonnière dont certains sont formés en grande quantité et sont relativement bon marché. La structure de ces diols comprend deux cycles tétrahydrofuraniques fusionnés et sont pourvus de quatre centres stéréogènes. De plus, selon la configuration absolue des carbones portant les groupements hydroxyles, ces derniers ont une réactivité différente. En effet, si la fonction alcool est située en *endo* du bicyclic, l'atome d'hydrogène forme facilement une liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène du cycle tétrahydrofuranique voisin. Par contre, si la fonction alcool est exocyclique, l'atome d'hydrogène trop éloigné de cet atome ne peut former de liaison hydrogène, il est donc plus réactif en présence d'une base ou d'un électrophile.

Il existe principalement trois dianhydrohexitols : l'isomannide dont les groupements hydroxyles sont endocycliques, l'isoidide où ils sont en position exocyclique et l'isosorbide qui possède une fonction alcool *endo* et une autre *exo* (figure 9).

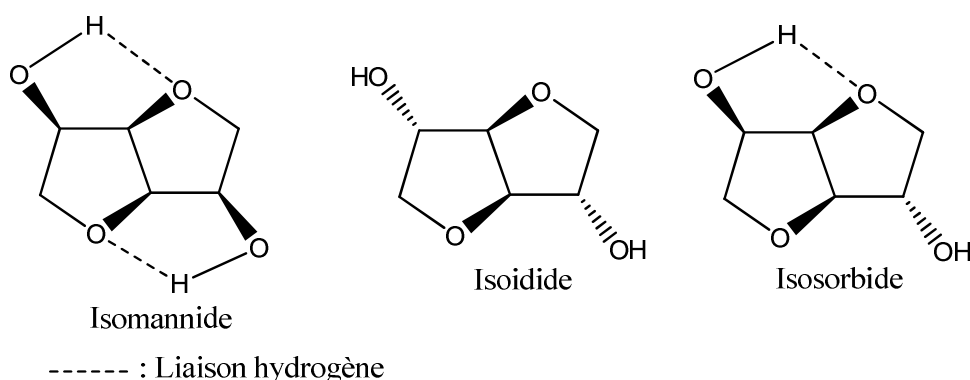


Figure 9

Certains de ces composés sont la structure de base de principes actifs^{118,119} de biopolymères¹²⁰ et d'autres sont utilisés en synthèse asymétrique. Dans ce domaine, les isohexides ont d'abord été employés comme auxiliaires chiraux dans plusieurs réactions

¹¹⁸ Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Gomes, M. Jr.; Pereira, H. S.; Brindeiro, R. M.; Neto, J. B. A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F. *Amino Acids* **2010**, *38*, 701-709.

¹¹⁹ Muri, E. M. F.; Abraham, B. A.; Barros, T. G.; Williamson, J. S.; Antunes, O. A. C. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 75-83.

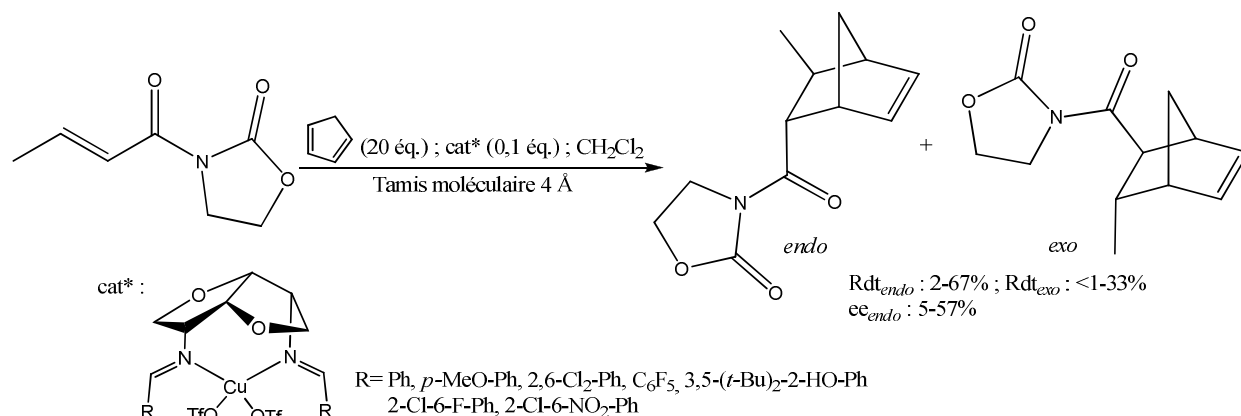
¹²⁰ Fenouillot, F.; Rousseau, A.; Colomines, G.; S^t Loup, R.; Pascault, J.-P. *Progress in Polymer Science* **2010**, *35*, 578-622.

asymétriques.¹²¹ Ils ont également permis d'accéder à des liquides ioniques^{122,123} ou à un agent de transfert de phase.¹²⁴ Les premiers exemples d'utilisation de ce type de composés en catalyse asymétrique ont été publiés à la fin des années 1990.

I-1 La catalyse organométallique asymétrique utilisant les dianhydrohexitols

I-1.1 Réactions diverses

La réaction de Diels-Alder catalysée par le triflate de cuivre (I) mettant en jeu des ligands issus de dianhydrohexitol a été décrite par Van der Eycken¹²⁵ en 2002 (schéma 71). Les diimines aromatiques issues de l'isolidide donnent des rendements généralement faibles inférieurs à 30% et une sélectivité *endo/exo* importante observée dans certains cas pour l'adduit. Seul le ligand dichloré (R= 2,6-Cl₂-Ph) permet un rendement quantitatif mais une faible diastéréosélectivité. Les excès énantiomériques atteignent difficilement 30%, mais, toujours avec le même ligand, l'énantiosélection maximum de 57% en produit *endo* est atteinte.



¹²¹ (a) Loupy, A.; Monteux, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7023-7026. (b) Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2229-2232. (c) Enholm, E. J.; Cottone, J. S.; Allais, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 145-147. (d) Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L.-J.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953-3962. (e) Loupy, A.; Monteux, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1541-1549. (f) Shaikh, A. L.; Kale, A. S.; Md. Shaikh, A.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3380-3388. (g) , Z. L.; Zhang, Y. H.; Lai, Y. S.; Peng, S. X. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1361-1363.

¹²² Kumar, V.; Olsen, C. E.; Schaffer, S. J. C.; Parmar, V. S.; Malhotra, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3905-3908.

¹²³ Nguyen Van Buu, O.; Aupoix, A.; Vo-Thanh G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2260-2265.

¹²⁴ Kumar, S.; Ramachandran, U. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4141-4148.

¹²⁵ De Cosert, G.; Vandyck, K.; Van der Eycken, E.; Van der Eycken, J.; Elseviers, M.; Röpper, H. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *13*, 1673-1679.

L'étude de la substitution allylique catalysée au palladium utilisant des ligands issus d'isohexides a été initiée par Claver et coll. qui ont synthétisé deux diphosphites dérivés de l'isomannide ou de l'isosorbide (schéma 72).¹²⁶ Les rendements sont corrects bien qu'ils soient plus faibles en présence du dérivé de l'isosorbide. Au contraire, les excès énantiomériques sont plus élevés grâce à ce même ligand même si ils ne dépassent pas 50%. Quant à l'amination de la benzylamine, les résultats sont plus faibles.

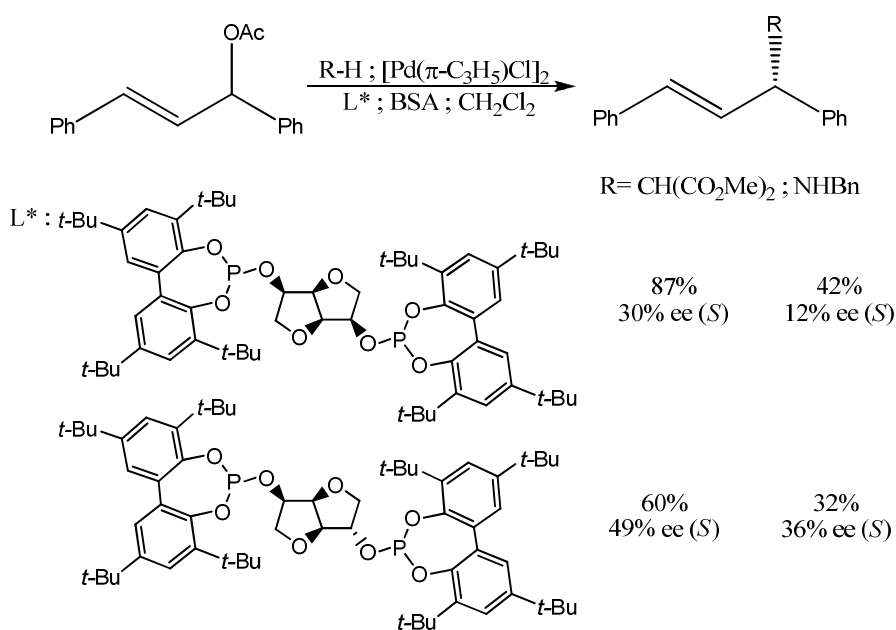


Schéma 72

En 2007 et 2008, Samuelson et coll.^{127,128} réalisent deux études mettant en jeu des phosphinites chiraux de natures différentes dont un dérivé de l'isomannide (schéma 73). La première est une réaction d'allylation du cinnamaldéhyde¹²⁷ par l'allyltributylétain catalysée par le complexe diphosphite/PtCl₂. Parmi tous les ligands testés, le dérivé d'isohexide donne le meilleur rendement (91%) bien que l'excès énantiomérique soit faible (28%). La seconde étude consiste à réaliser une substitution allylique catalysée au palladium.¹²⁸ Avec ce diphosphite, les résultats sont similaires aux précédents soit un très bon rendement (92%) et un excès énantiomérique assez faible (37%).

¹²⁶ Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3363-3368.

¹²⁷ Sharma, R. K.; Samuelson, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2387-2393.

¹²⁸ Sharma, R. K.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 655-663.

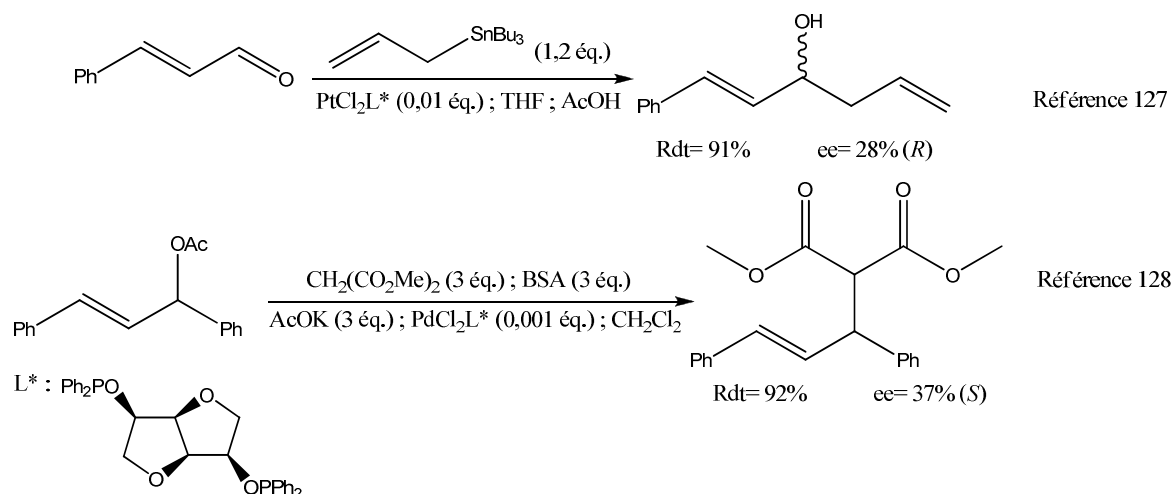


Schéma 73

Parmi les réactions décrites ci-dessus, les rendements peuvent être supérieurs à 90% mais l'énantiosélectivité est modeste. D'autres études de catalyse asymétrique ont été réalisées antérieurement mais elles concernent principalement la réduction de doubles liaisons d'ester α,β -insaturés ou de cétones.

I-1.2 Réaction de réduction de doubles liaisons ou de dérivés carbonylés

Le premier exemple de catalyse organométallique mettant en jeu des ligands issus de dianhydrohexitol a été décrit par Reetz et Neugebauer en 1999.¹²⁹ Ces derniers ont synthétisé des diphosphites aromatiques à partir de l'isomannide qui, complexées au rhodium, ont été testées pour l'hydrogénation de doubles liaisons conjuguées (schéma 74). Grâce à ces ligands, les conversions peuvent être supérieures à 99% que la réaction soit réalisée à température ambiante ou à -10°C . Certains excès énantiomériques dépassent les 85% et peuvent atteindre 98%.

¹²⁹ Reetz, M. T.; Neugebauer T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 179-181.

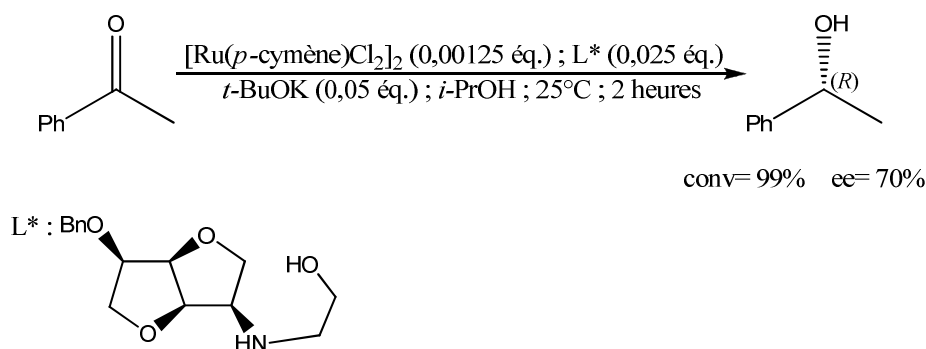


Schéma 76

L'année suivante, Vo-Thanh et coll.¹³² étendent leur étude à d'autres ligands en faisant varier la substitution de la partie aminoalcool du ligand et/ou avec l'alcool déprotégé (schéma 77). Avec ceux-ci, les résultats sont variables mais des conversions supérieures à 90% et des excès énantiomériques supérieurs à 70% ont été observés. Le ligand **A** constitue le meilleur ligand dérivé d'isohexide pour cette réaction de réduction par transfert d'hydrogène catalysée par le ruthénium (II) avec une conversion de 94% et une énantiosélectivité de 91%.

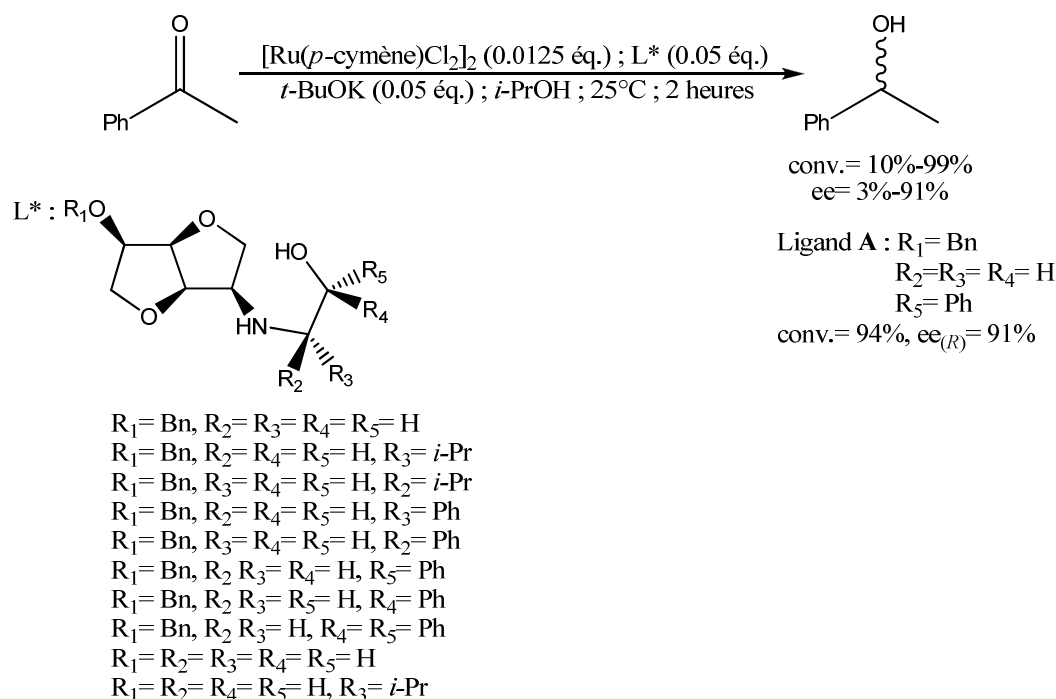


Schéma 77

En 2012, cette même équipe a synthétisé un phosphino-alcool dérivé de l'isomannide en vue de les tester pour une hydrogénation catalysée au rhodium de la double liaison C=C d'un ester α,β -insaturé¹³³ (schéma 78). Avec ce ligand, d'excellentes conversions (>95%)

¹³² Huynh, K.-D.; Ibrahim, H.; Kolodziej, E.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *New J. Chem.* **2011**, 35, 2622-2631.

¹³³ Ibrahim, H.; Bournaud, C.; Guillot, G.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4900-4902.

sont obtenues en quelques minutes quel que soit le substrat utilisé. Quant aux excès énantiomériques, malgré deux essais inférieurs à 40%, la plupart sont supérieurs à 70% et peuvent atteindre 96%.

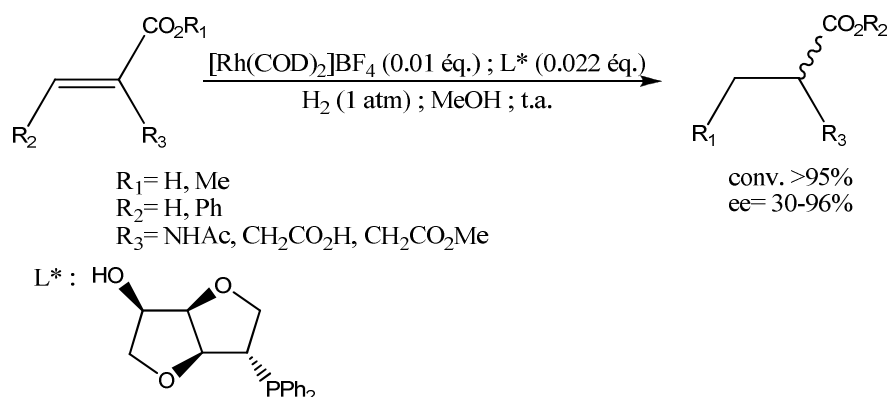


Schéma 78

I-1.3 Les activités du laboratoire sur les dianhydrohexitols

En se basant sur une voie de synthèse développée à la fin des années 1990,¹³⁴ Saluzzo et coll.¹³⁵ ont synthétisé des aminoalcools tétrahydrofuraniques, dérivés de l'isosorbide, et les ont complexés *in situ* au ruthénium (II) pour réaliser une réduction de cétones par transfert d'hydrogène (schéma 79). Les conversions obtenues sont généralement supérieures à 80% et les excès énantiomériques en faveur de l'alcool *R* varient de 6% à 78% selon les ligands utilisés.

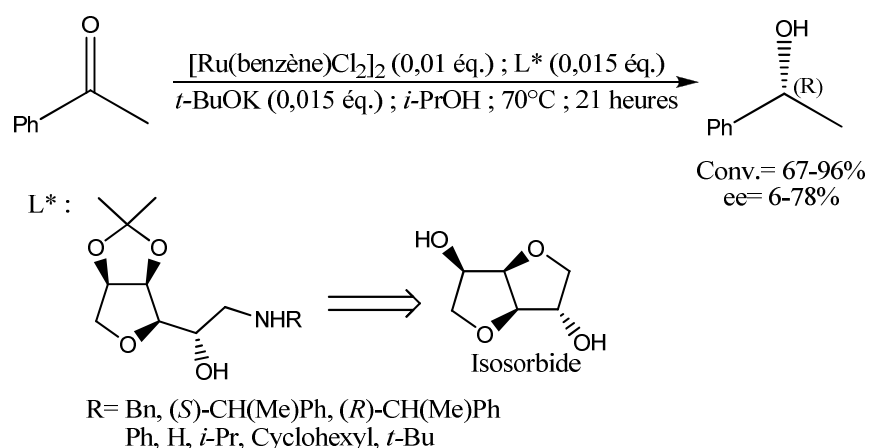


Schéma 79

¹³⁴ Ejjiyar, S.; Saluzzo, C.; Amouroux, R.; Massoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *9*, 1575-1576.

¹³⁵ Guillarme, S.; Mai, T. X.; Saluzzo, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1450-1454.

Deux ans plus tard, Saluzzo et coll.¹³⁶ ont préparé d'autres aminoalcools selon la même stratégie à partir de l'isomannide afin de les étudier pour la même réaction de réduction de carbonyle dans les mêmes conditions (schéma 80). En série isomannide, les résultats sont similaires et les auteurs ont observé que seule la configuration de l'alcool changeait : l'énantiomère (*S*) pour les aminoalcools issus de l'isomannide et l'isomère (*R*) pour ceux issus de l'isosorbide. Ceci indique que la stéréochimie de l'alcool formé dépend de la stéréochimie du carbone portant le groupement hydroxyle de l'aminoolcool. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les ligands dérivés de la benzylamine.

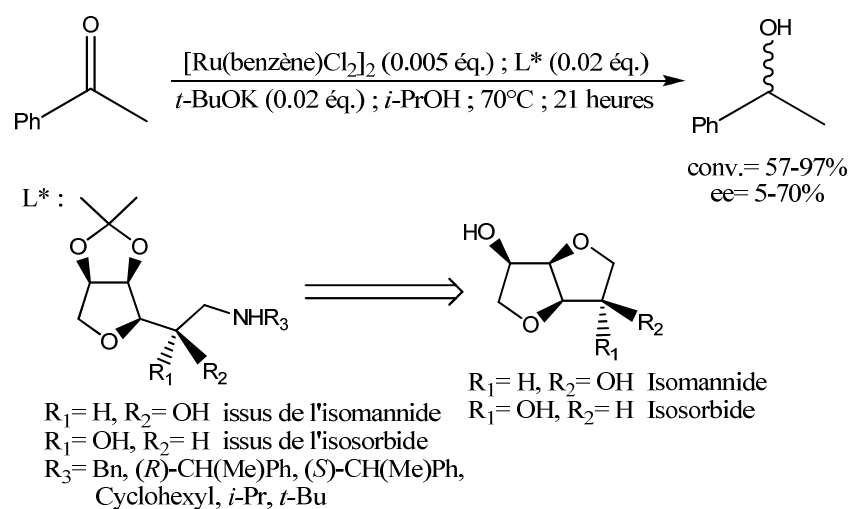
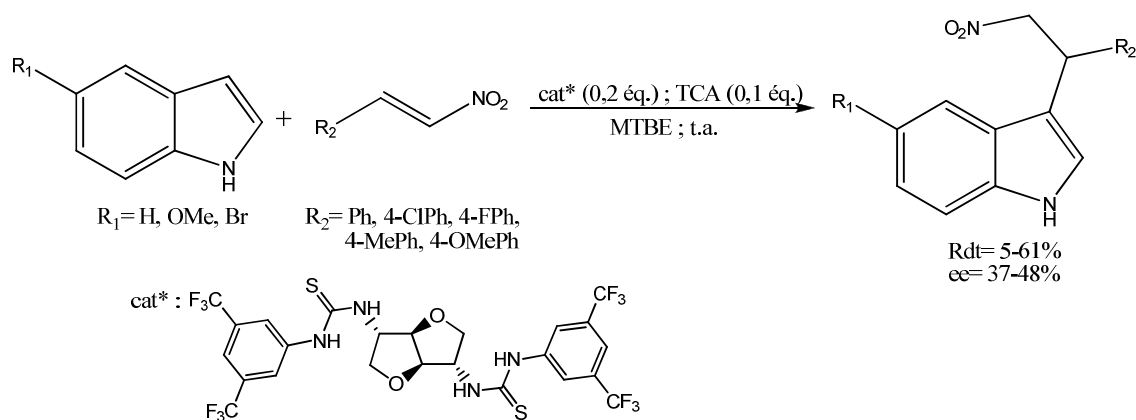


Schéma 80

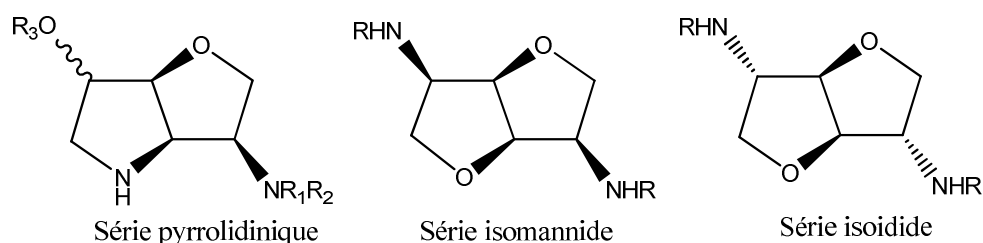
Un seul exemple d'organocatalyse utilisant des dianhydrohexitols a été décrit dans la littérature. C'est en 2013 que les premiers exemples d'organo-catalyseurs dérivés d'isohexides ont été décrits par Saluzzo et coll.¹³⁷ L'étude a porté sur l'alkylation de Friedel-Crafts de composé indolique par un nitrostyrène (schéma 81). Des organo-catalyseurs bifonctionnels dithiourée, aminothiourée et sulfonamidothiourée ont été testés. Ils appartiennent soit à la série isomannide (les deux substituants étant positionnés en endocyclique), soit à la série isoidide (position des deux substituants en exocyclique). Les dérivés de la série isoidide sont plus efficaces que ceux de la série isomannide avec des rendements et excès énantiomériques faibles à moyens. Les meilleurs résultats ont été observés avec la dithiourée comportant un noyau aromatique ditrifluorométhylé en positions 3 et 5 (rendement de 61% et excès énantiomérique de 41%).

¹³⁶ Le, T. T.; Guillarme, S.; Saluzzo, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8893-8898.

¹³⁷ Chen L.-Y., Guillarme S., Saluzzo C.; *Arkivoc*; **2013**; (iii); 227-244.



Au cours de la dernière décennie, peu d'équipes ont réalisé de la catalyse asymétrique organométallique en utilisant des dérivés d'isohexides comme source de chiralité et la plupart des exemples décrits ont été testés dans des réactions de réduction de carbonyle^{131,132,135,136} ou de doubles liaisons.^{129,130,133} Dans certains cas, les rendements et les excès énantiomériques peuvent dépasser les 90%. A notre connaissance, ce type de motif n'a jamais été étudié pour le couplage biarylique atroposélectif. Notre choix s'est porté sur le couplage oxydant de dérivé du 2-naphtol catalysé au cuivre (I) pour lequel des ligands de type diamines sont largement utilisées et donnent les meilleurs résultats. Nous avons donc envisagé la synthèse de plusieurs familles de ligands présentés sur la figure 10.



II Synthèse d'un ligand possédant un cycle pyrrolidinique

Comme nous l'avons présenté dans le chapitre 1, la pyrrolidine dérivée de la proline **13** de Nakajima a donné de bons résultats pour la réaction de couplage oxydant catalysée au cuivre (I).¹⁰² En 2011, Quibell et coll. ont décrit la synthèse du bicyclic **14** comprenant un cycle pyrrolidinique à partir de l'isomannide.¹³⁸ Nous avons alors envisagé la synthèse des

¹³⁸ Quibell, M.; Watts, J. P. **2011** US-2011/0077254 A1.

diamines **15** qui peuvent être considérées comme des analogues contraints de la diamine de Nakajima qui est un ligand bidentate du cuivre (figure 11).

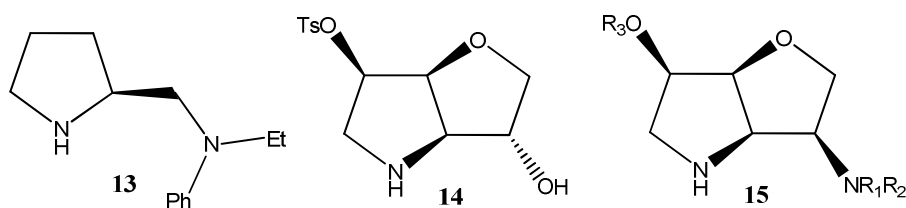


Figure 11

La distance entre les deux atomes d'azote permet de déterminer le type de complexe susceptible de se former. Cette distance a été calculée par le logiciel de modélisation moléculaire SPARTAN.¹³⁹ La distance de 2,835 Å sur l'analogue contraint **17** est inférieure à celle de la proline de Nakajima **13** (3,053 Å) ainsi que du dérivé de la *cis*-décaline **16** synthétisé par Koslowski (3,108 Å), ce dernier ayant aussi donné de bons résultats (figure 12).¹⁰²⁻¹⁰⁴ Au vu de ces éléments, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de la diamine contrainte **15**.

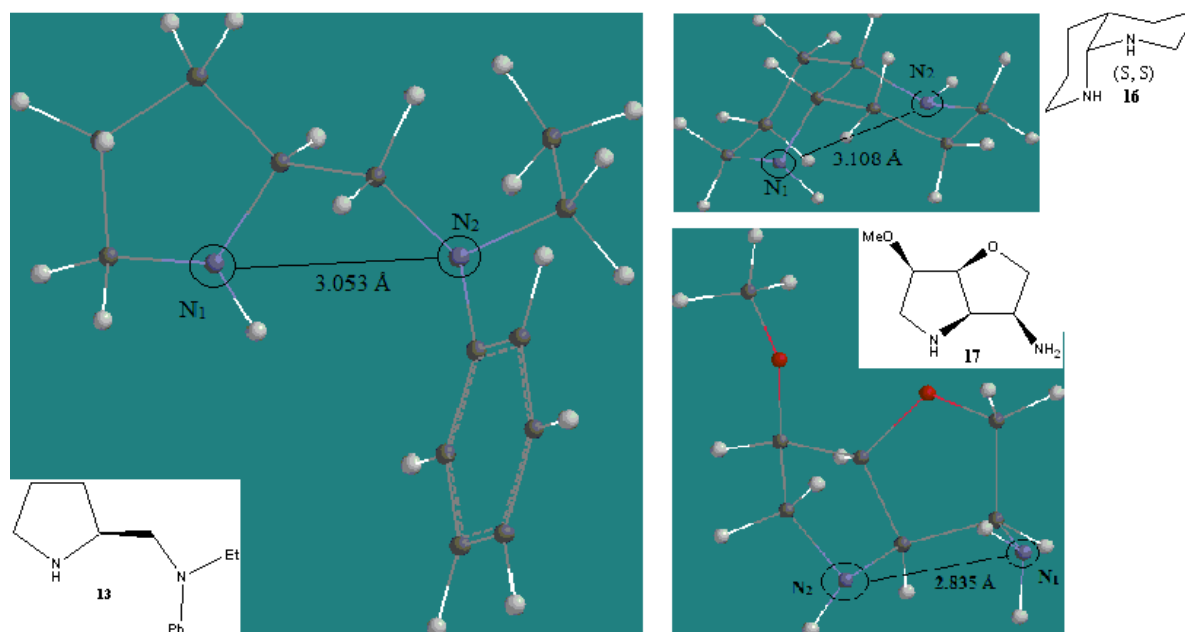


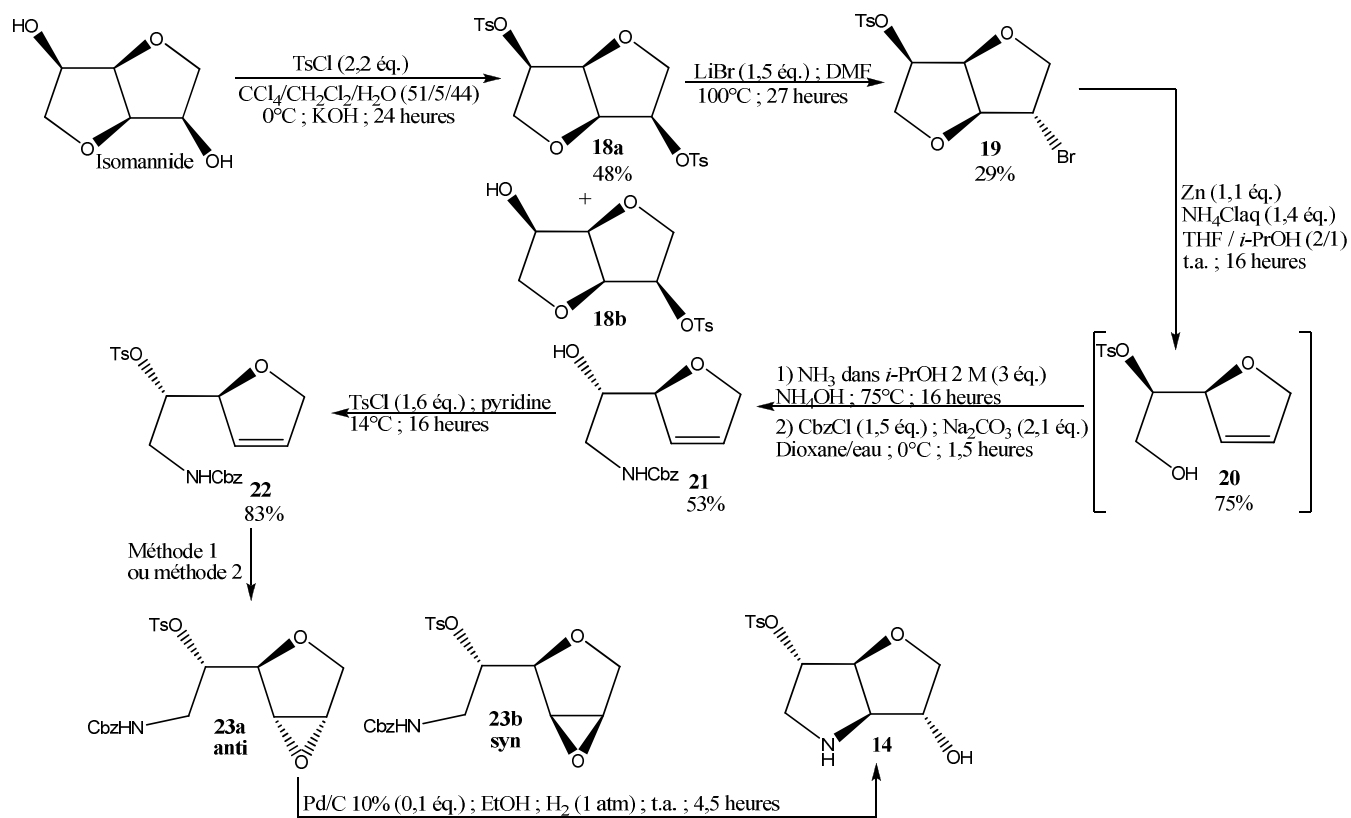
Figure 12

¹³⁹ Calculs effectués sur SPARTAN Student V4.1.2 ; Calcul : equilibrium geometry en semi-empirique PM3 puis mesure de distance.

II-1 Formation d'un cycle pyrrolidinique sur l'isomannide

II-1.1 Etude bibliographique

La préparation de l'aminoalcool **14** réalisée par Quibell est présentée sur le schéma 82. Après avoir tosylé l'isomannide par le chlorure de tosyle dans un solvant composé de tétrachlorure de carbone, de dichlorométhane et d'eau, le ditosylate **18a**, formé avec un rendement de 48% aux côtés du monotosylate **3b**, est traité par du bromure de lithium à 100°C dans le DMF pour obtenir le bromure **19** avec un rendement de 29%. L'étape suivante est l'ouverture d'un des deux cycles tétrahydrofuraniques du produit **19** grâce à la β -élimination de l'organozincique formé à partir de ce dernier conduisant à l'alcool **20** avec un rendement de 75%. La fonction hydroxyle de ce composé est ensuite transformée en amine en le traitant par de l'ammoniac dans l'isopropanol et de l'hydroxyde d'ammonium, ce qui permet de donner naissance *in situ* à un époxyde qui est ouvert directement par NH₃. La fonction amine primaire ainsi obtenue est protégée sous forme d'un carbamate. Le rendement de ces deux étapes est de 53%. Le groupement hydroxyle du composé **21** est ensuite tosylé dans des conditions classiques puis la double liaison est époxydée. Dans un premier temps, le *m*CPBA a été employé et il a conduit aux dérivés **23a** et **23b** avec des rendements respectifs de 43% et 29%. L'utilisation d'OXONE a, quant à elle, permis de ne donner que de l'époxyde *anti* **23a** avec un rendement de 79%. Enfin, la déprotection de l'amine par hydrogénolyse à température ambiante entraîne la formation du cycle pyrrolidinique du produit **14** mais le rendement n'a pas été communiqué (schéma 82).



M\u00e9thode 1 : *m*-CPBA 77% (10 \u00e9q.); CH₂Cl₂; t.a.; 2 jours; **23a** : 43%; **23b** : 24%
 M\u00e9thode 2 : OXONE (3,1 \u00e9q.); NaHCO₃ (8,4 \u00e9q.); 1,1,1-trifluoroac\u00e9tone (12 \u00e9q.);
 Na₂EDTA (2,2 \u00e9q.); CH₃CN; H₂O; t.a.; 3 heures; **23a** : 79%; **23b** : 0%

Sch\u00e9ma 82

II-1.2 Application directe du brevet

Afin de former le ligand diazot\u00e9 cibl\u00e9 **15**, nous envisageons de pr\u00e9parer le compos\u00e9 **21** selon Quibell et Watts puis de prot\u00e9ger le groupement hydroxyle avant de proc\u00e9der \u00e0 l'\u00e9poxydation de la double liaison puis \u00e0 l'hydrog\u00e9nolyse du carbamate. La fonction alcool du compos\u00e9 **B** apr\u00e8s tosylation puis substitution par l'azoture de sodium pourrait conduire \u00e0 la diamine **C** poss\u00e9dant un cycle pyrrolidinique dont la partie OGP pourrait par la suite \u00eatre diversement fonctionnalis\u00e9e (sch\u00e9ma 83).

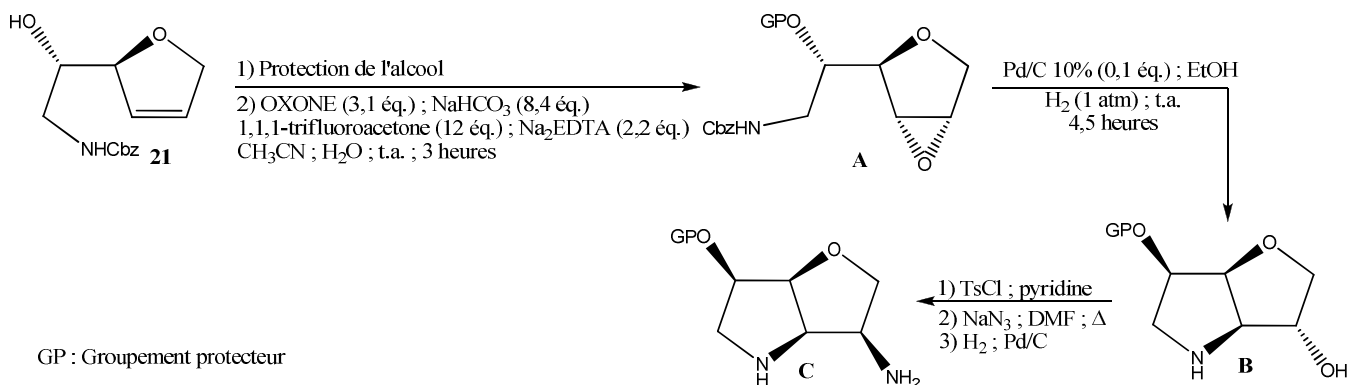


Schéma 83

Ainsi la synthèse d'analogues contraints du ligand de Nakajima a été initiée. Après tosylation de l'isomannide selon les conditions mises au point par Muri¹¹⁸ évitant l'emploi d'un système ternaire en guise de solvant, il a été procédé à la substitution d'un des groupements tosyloxy par un atome de brome. En vue de favoriser la monosubstitution, nous avons modifié les conditions décrites dans la littérature en utilisant non pas 1,5 équivalent de bromure de lithium mais 1,1 équivalent pour une concentration du substrat de 0,4 M au lieu de 0,1 M. Ainsi nous avons augmenté le rendement en composé **19** de 10% par rapport à celui de la littérature.¹³⁸ Toutes nos tentatives d'ouverture du cycle tétrahydrofuranique bromé par β -élimination de l'organozincique, formé *in situ* dans les conditions décrites par Quibell, ont échouées sans qu'une conversion du bromure **19** soit observée (schéma 84). Cette réaction d'ouverture a donc été abandonnée.

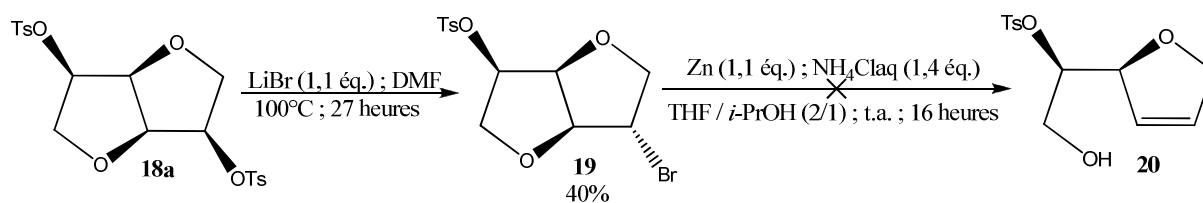


Schéma 84

II-2 Formation de précurseurs de cycle pyrrolidinique

II-2.1 Etude bibliographique

Nous avons alors choisi de former un analogue non carbamoylé du composé **21**, celui-ci ayant déjà été décrit dans la littérature. Un autre protocole d'ouverture d'un des deux cycles de l'isomannide *via* une réaction de β -élimination a été mis au point par Paolucci et coll. en

1989 (schéma 80).¹⁴⁰ Cette méthode met en jeu les composés dihalogénés **24** obtenus par substitution du ditosylate **18a** avec l'iodure de sodium ou le bromure de lithium (schéma 85, tableau 42).

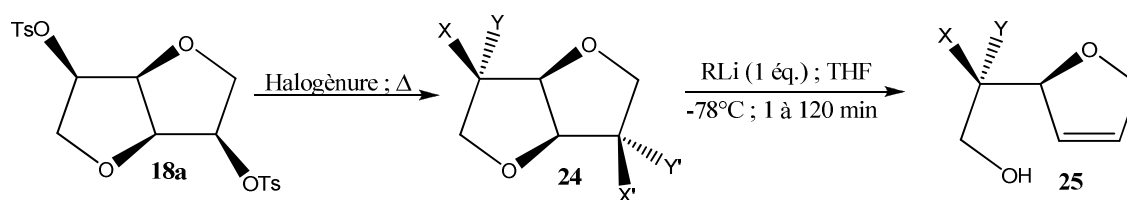


Schéma 85

Tableau 42 : Formation des dihalogénures **24** à partir du ditosylate **18a**

Entrée	Halogénure	Solvant	Temps (heures)	Produit	X ; X' ; Y ; Y'	Rendement (%)
1	NaI	DMF (100°C)	12	24a	H ; H ; I ; I	43
				24b	I ; I ; H ; H	8
				24c	I ; H ; H ; I	40
2	LiBr	Acétone (110°C)	36	24d	H ; H ; Br ; Br	85

En présence d'iodure de sodium dans le DMF à 100°C pendant 12 heures, Paolucci et coll. ont isolé les trois dérivés diodés **24a**, **24b**, et **24c** avec des rendements respectifs de 43%, 8% et 40% (entrée 1). Ces dérivés ne diffèrent structurellement que par la position des atomes d'iode. Les auteurs ne commentent pas ce résultat. Les conditions réactionnelles utilisées, favorisant un mécanisme de substitution nucléophile d'ordre 2, nous laissent à penser qu'un atome d'iode pourrait être substitué par un iodure. Quant au dérivé bromé *bis*-exocyclique **24d**, il est isolé avec un rendement de 85%, sans produit secondaire, en traitant le produit **18a** avec du bromure de lithium dans l'acétone à 110°C dans un tube scellé pendant 36 heures (entrée 2).

Les dihalogénures **24a**, **24b** et **24d** sont ensuite traités à -78°C avec un équivalent d'organolithiens, MeLi pour les diiodures (entrées 1 et 2) et *n*-BuLi pour le bromure (entrée 3). Après un échange halogène-métal suivie d'une β -élimination, ils forment les produits d'ouverture **25a**, **25b** et **25c** correspondants (schéma 85, tableau 43).

¹⁴⁰ Cerè, V.; Paolucci, C.; Pollicino, S.; Sandri, E.; Fava, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 48, 6737-6740.

Tableau 43 : Réaction d'ouverture d'un cycle tétrahydrofuranique de dihalogénures **24**

Entrée	Substrat	X ; X' ; Y ; Y'	Produit	X ; Y	Rendement (%)
1	24a	H ; H ; I ; I	25a	H ; I	63
2	24b	I ; I ; H ; H	25b	I ; H	65
3	24d	H ; H ; Br ; Br	25c	H ; Br	64

La réaction d'ouverture d'un des deux cycles tétrahydrofuranique est efficace et rapide. Elle nécessite une minute à deux heures de réaction pour conduire aux produits d'ouverture **25** avec des rendements de l'ordre de 65% (tableau 43, entrées 1 à 3).

Plus tard, en 1995 puis en 2007, Paolucci et coll.^{141,142} ont pratiqué cette réaction d'ouverture sur des dérivés monoiodé et monotosylé issus de l'isosorbide **26**^{141,142} ou bien de l'isomannide **29**¹⁴² à l'aide d'organolithiens en vue de synthétiser les époxydes **28**^{141,142} et **30**,¹⁴² précurseurs potentiels d'aminoalcools de type **21** (schéma 86). Cette réaction d'ouverture s'avère plus efficace puisque les rendements obtenus sont supérieurs ou égaux à 90%. Quant aux époxydes **28** et **30**, ils sont aisément formés par l'action de méthylate de potassium¹⁴¹ ou de sodium¹⁴² en solution dans un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

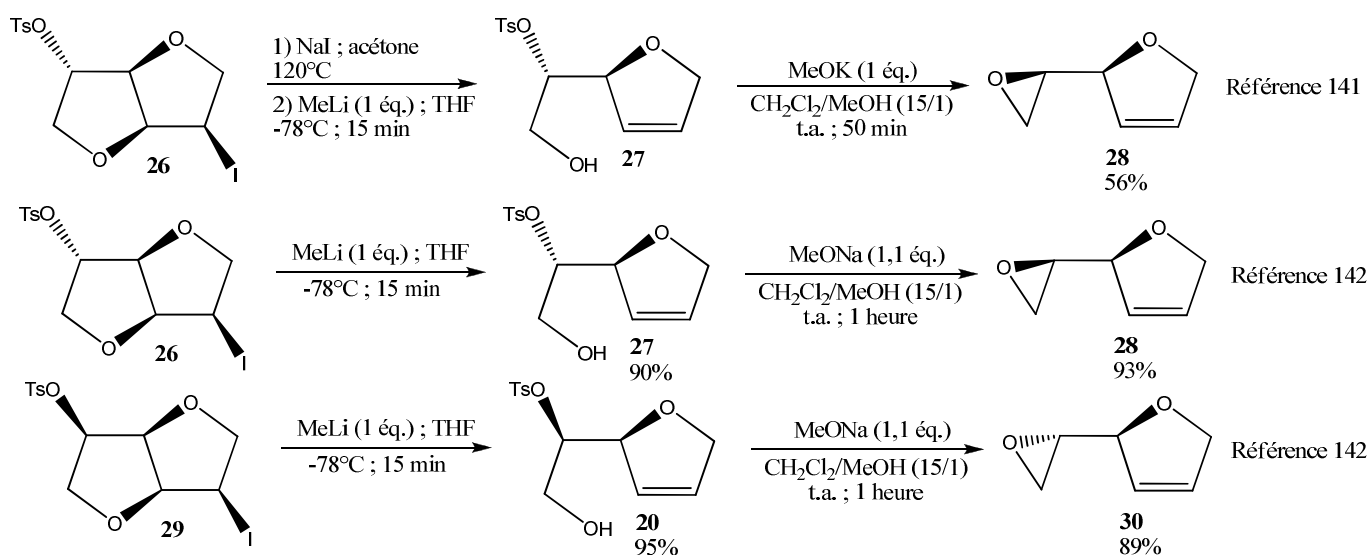


Schéma 86

¹⁴¹ Paolucci, C.; Mazzini, C. ; Fava, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 169-175.

¹⁴² Paolucci, C.; Rosini, G. *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, *18*, 2923-2946.

Paolucci et coll.¹⁴³ ont décrit l'introduction de groupements azotés *via* l'ouverture des époxydes **28** et **30** par l'azoture de sodium dans un mélange de méthanol et d'eau en présence de dihydrogénophosphate de sodium à température ambiante pendant 60 heures. Les azotures **31** et **32** ont ainsi été formés avec des rendements respectifs de 84% et de 77% (schéma 87). La fonction azoture est par la suite réduite en amine primaire à l'aide de LiAlH₄. Ce groupement est transformé en amines tertiaires grâce à des réactions d'amination réductrice ou d'alkylation.¹⁴³

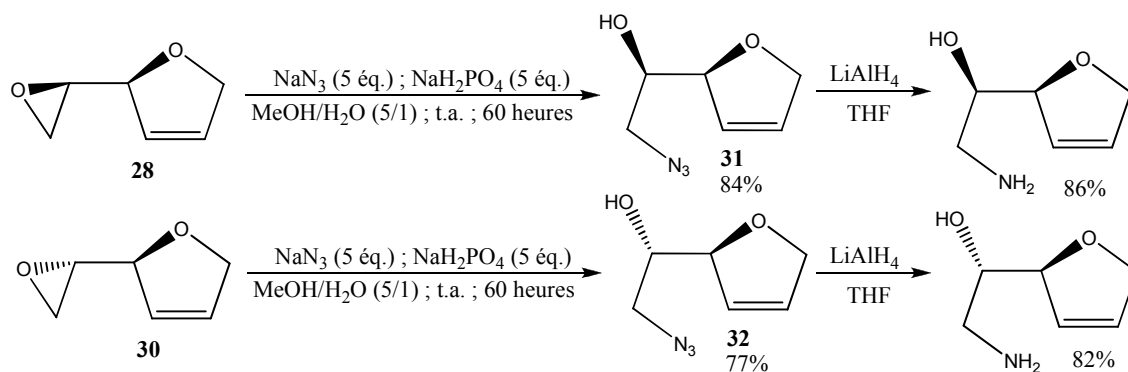


Schéma 87

II-2.2 Notre travail

Au vu des résultats rapportés par Paolucci et coll.¹⁴⁰⁻¹⁴³ et ayant en main les deux dérivés bromés **19** et **24d**, nous avons utilisé comme organolithien le *n*-butyllithium dans le THF à -78°C pour réaliser la réaction d'ouverture (schéma 88). Les rendements des dihydrofuranes **20** et **25c** ne sont malheureusement pas reproductibles. Bien qu'ils puissent atteindre respectivement 80% et 60%, dans certains cas ils sont inférieurs à 15%.

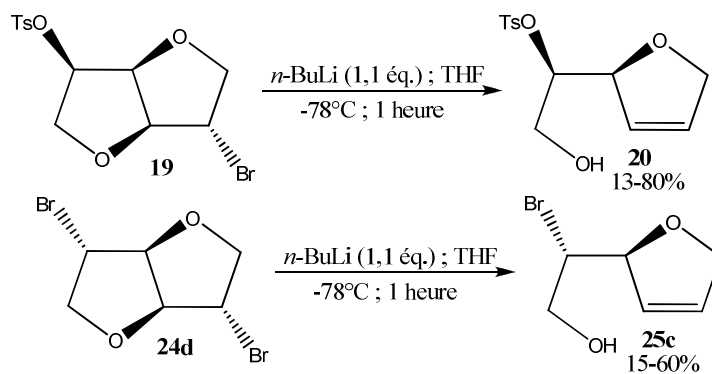


Schéma 88

¹⁴³ Paolucci, C.; Musiani, L.; Venturelli, F.; Fava, A. *Synthesis* **1997**, 1415-1419.

Selon les conditions déterminées par Paolucci et coll.,^{141,142} en présence de méthylate de sodium ou de potassium, les produits d'ouverture **20** et **25c** n'ont pas réagi pour donner respectivement les époxydes **28** et **30** (schéma 89).

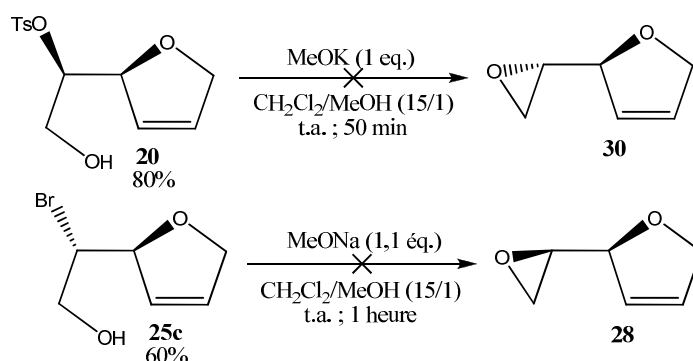


Schéma 89

Par contre, en traitant les composés **20** et **25c** avec l'hydruure de sodium dans le THF à température ambiante pendant 4 heures, les dérivés **28** et **30** attendus sont obtenus avec des rendements bruts respectivement de 79% et quantitatif. Les époxydes ciblés **28** et **30** ne sont pas purifiés car ces derniers se dégradent rapidement sur la silice. Les azotures **31** et **32** sont ensuite préparés, selon les conditions décrites par Paolucci (schéma 90).¹⁴³ Des rendements bruts respectifs de seulement 25% et 42% sont obtenus à cause d'une solubilité partielle des produits **31** et **32** dans l'eau lors du traitement. Ils n'ont pas été purifiés car eux aussi se décomposent en présence de silice.

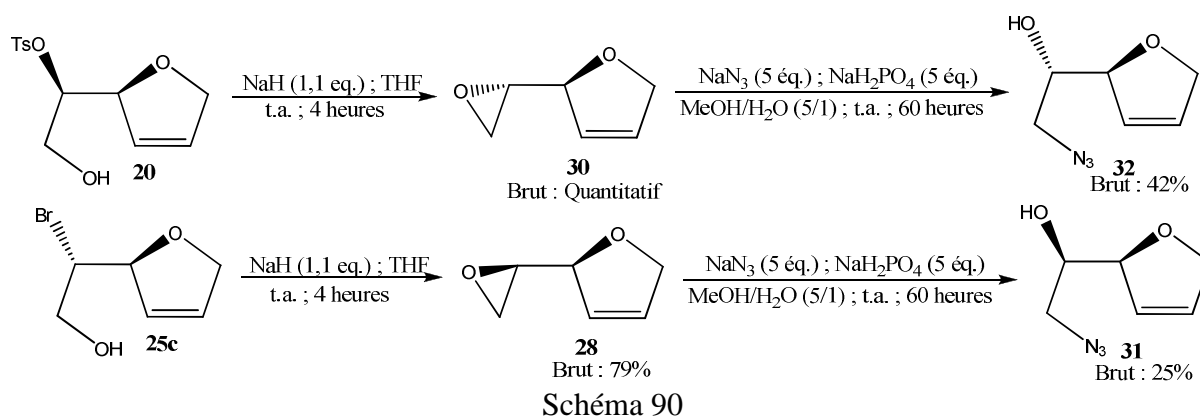


Schéma 90

L'époxydation ultérieure de la double liaison dihydrofurannique de l'azoture **32** a été réalisée en présence d'OXONE, d'hydrogénocarbonate de sodium, d'EDTA et de trifluoroacétone selon le protocole décrit par Quibell.¹³⁸ Le brut réactionnel a été analysé par RMN du proton (figure 13). Sur le spectre, les signaux distinctifs des protons d'un cycle tétrahydrofurannique sont visibles entre 3,4 ppm et 4,2 ppm. Il est à noter la disparition presque

totale des signaux des protons éthyléniques entre 6 et 7 ppm. La double liaison semble avoir été transformée mais les différents signaux présents ne permettent pas d'affirmer que l'époxyde ait été formé.

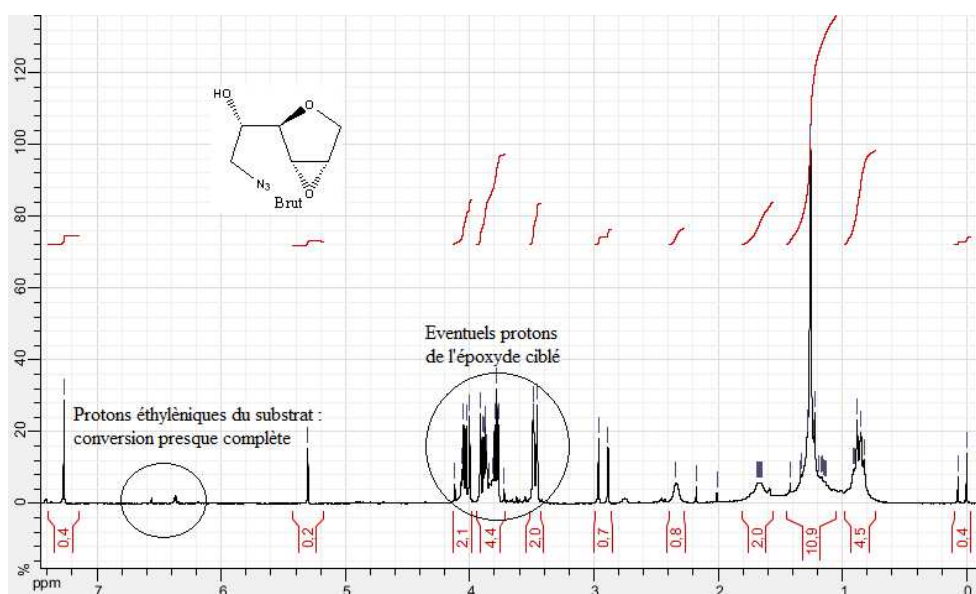


Figure 13

A chaque étape de cette synthèse, nous n'avons pas pu reproduire les résultats décrits par Paolucci et coll.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Bien que les rendements de la réaction d'ouverture et de la première époxydation soient légèrement plus faibles que ceux décrits dans la littérature, les azotures **31** et **32** se forment en quantité réduite. A cause du manque de reproductibilité de la réaction d'ouverture des composés bromés **19** et **24d**, la formation difficile des produits **31**, **32** et du dernier époxyde, la synthèse d'analogues contraints du ligand dérivé de la proline de Nakajima a été abandonnée.

III Synthèse des ligands des séries isoldide et isomannide

Nos tentatives de préparation de ligands analogues de l' amino proline de Nakajima s'étant révélées infructueuses, nous avons choisi de conserver le bicyclic tétrahydrofurannique et de transformer les deux groupements hydroxyles en amines. Nous avons donc envisagé de travailler avec les composés appartenant aux deux séries, la série isoldide pour laquelle les deux groupements azotés sont positionnés en *exo* et la série isomannide où ils sont fixés en *endo* par rapport aux deux cycles tétrahydrofuraniques (figure 14).

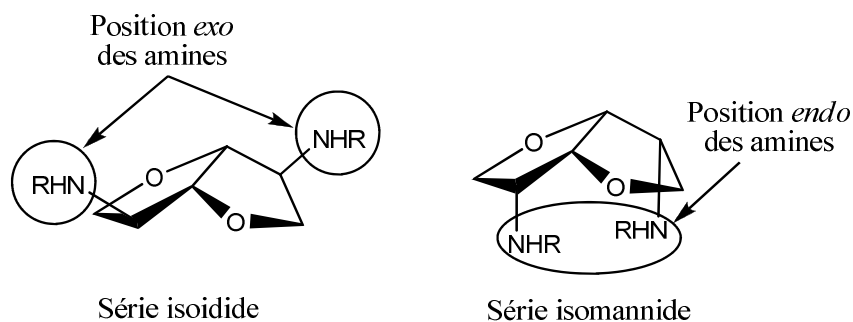
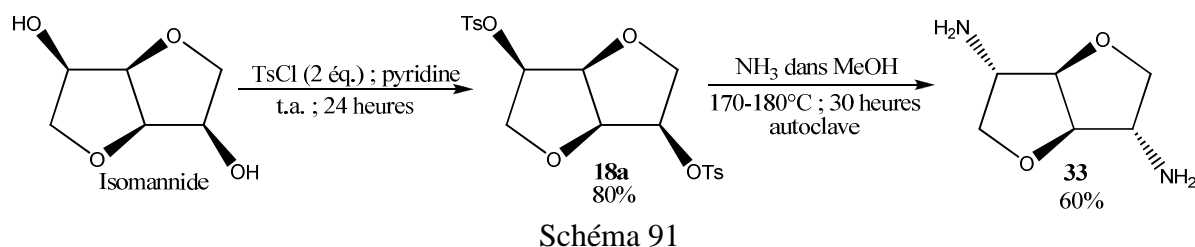


Figure 14

III-1 Synthèse de la diamine primaire de la série isoidide

III-1.1 Etude bibliographique des synthèses de la diamine primaire de la série isoidide

Il existe quatre méthodes permettant de synthétiser, à partir de l'isomannide, la diamine primaire de la série isoidide. En 1946, l'équipe de Wiggins¹⁴⁴ est la première à avoir formé cette diamine en deux étapes : la ditosylation de l'isomannide est réalisée avec un rendement de 80% suivie du traitement de l'intermédiaire formé avec de l'ammoniac dans du méthanol. Le rendement en diamine pure n'a pas été déterminé. Cette méthode a récemment été reprise par l'équipe de Thiyagarajan¹⁴⁵ mais, les rendements en diamine isolée n'excèdent jamais les 20% (schéma 91).



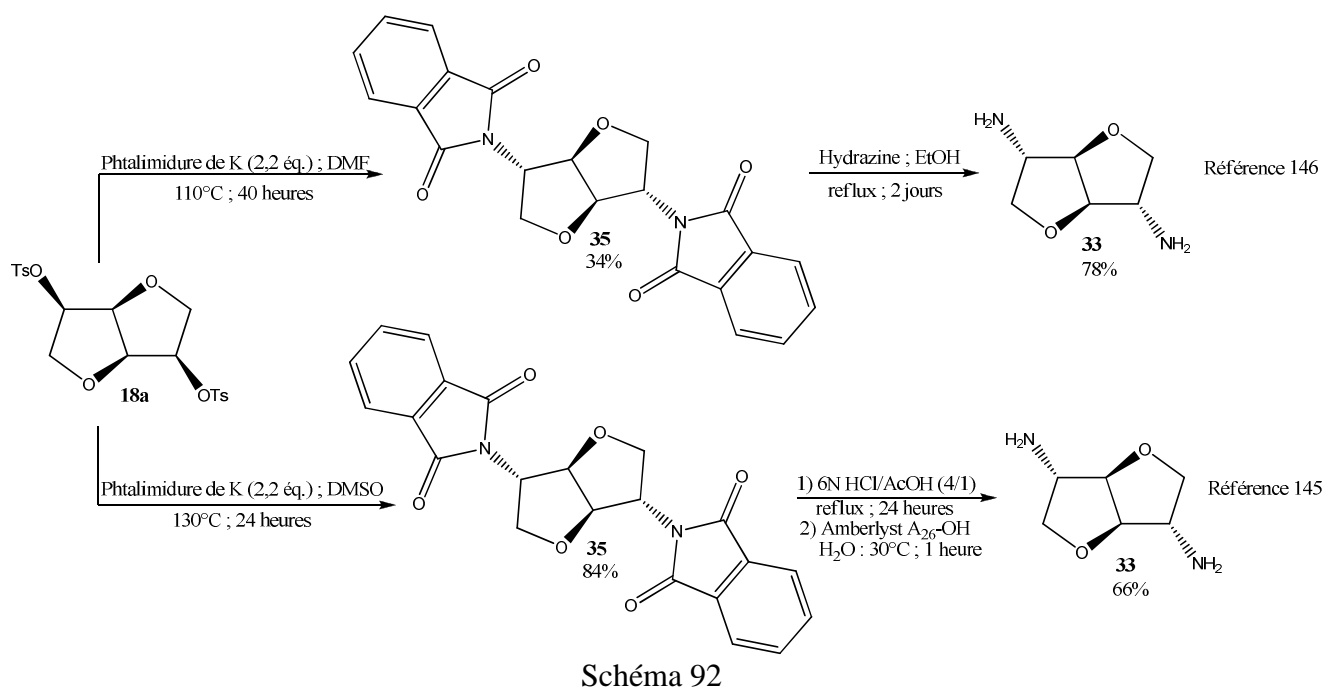
Cope et Shen¹⁴⁶ ont aussi préparé la diamine **33** mais en mettant en jeu la synthèse de Gabriel. Par rapport à la précédente, cette méthode nécessite une étape supplémentaire ; le ditosylate **18a** est traité avec du phthalimidure de potassium dans le DMF pendant 40 heures pour former le produit **34** correspondant avec un rendement de seulement 34% (schéma 92). Ce faible rendement est attribué à la solubilité partielle du phthalimidure de potassium dans le DMF.¹⁴⁶ Lorsque ce dernier est remplacé par le DMSO, le rendement en produit **34** atteint les

¹⁴⁴ Montgomery, R.; Wiggins, L. F. *J. Chem. Soc.* **1946**, 393-396.

¹⁴⁵ Thiyagarajan, S.; Gootjes, L.; Vogelzang, W.; Wu, J.; Van Haveren, J.; Van Es, D. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 383-389.

¹⁴⁶ Cope, A. C.; Shen, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3177-3182.

84% après 24 heures à 130°C.¹⁴⁵ La réduction ultérieure du composé **34** par l'hydrazine dans l'éthanol permet d'obtenir l'amine libre **33** mais cette étape s'avère peu reproductible et le rendement en amine varie de 13%¹⁴⁶ à 84%.¹⁴⁵ Cette dernière réaction a alors été modifiée au profit d'une hydrolyse du phtalimide en présence d'acide chlorhydrique à 135°C pendant 24 heures. Le traitement ultérieur du chlorhydrate obtenu avec une résine Amberlyst conduit à la diamine primaire avec un rendement global de 66% à partir du composé **34** (schéma 92). A partir du produit **18a**, Thiagarajan et coll.¹⁴⁵ synthétisent donc la diamine en trois étapes avec un rendement global de 55% à partir du ditosylate **18a** alors que Cope¹⁴⁶ l'obtient en deux étapes avec un rendement global de 27%.



Une troisième voie, plus performante, a été décrite en 2011 par Thiagarajan et coll.¹⁴⁷ avec comme précurseur du composé cible **33**, la diamine benzylé **35**. Elle met en jeu, à une température de 160°C, une substitution nucléophile des groupements tosylates par la benzylamine qui est aussi le solvant de la réaction. La dibenzylamine **35** est ainsi obtenue avec un rendement de 79%. Elle est ensuite hydrogénolysée en présence d'hydroxyde de palladium sur charbon dans l'éthanol sous 10 bar d'hydrogène à 50°C. La diamine **33** est formée avec un rendement de 86% soit un rendement global de 68% à partir du tosylate **18a** (schéma 93).

¹⁴⁷ Thiagarajan, S.; Gootjes, L.; Vogelzang, W.; Wu, J.; Van Haveren, J.; Lutz, M.; Van Es, D. J. *Chem. Sus. Chem.* **2011**, *4*, 1823-1829.

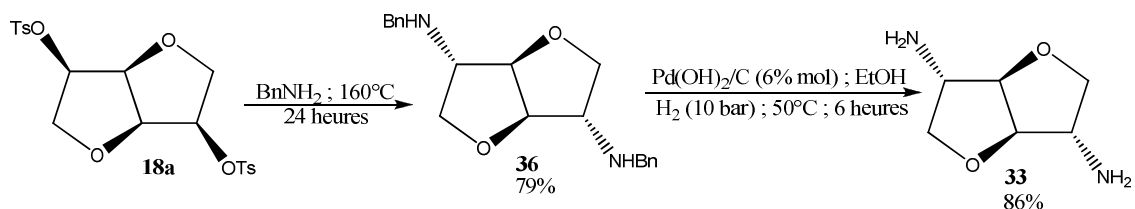


Schéma 93

Un autre mode d'accès consiste à préparer le diazoture **37** à partir du ditosylate **18a** ou du mésylate **37** correspondant. Une hydrogénation ultérieure permet d'obtenir la diamine **33** (schéma 94).

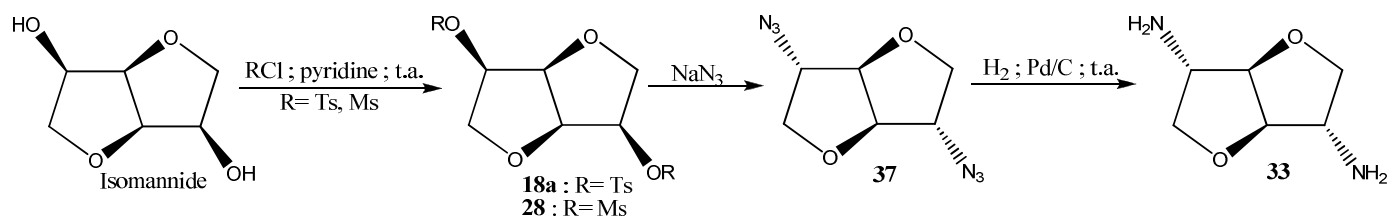


Schéma 94

Plusieurs équipes ont étudiées la formation de l'azoture **37** et les résultats obtenus figurent dans le tableau 44.

Tableau 44 : Formation de l'azoture **37** à partir du produit **18a** ou **38**

	R	NaN ₃ (éq.)	Solvant	Température (°C)	Temps (heures)	Rendement 37	Ref
1		3,75	DMF	130	-	0%	148
2	Ts (18a)	3,75	Diéthylène glycol	135	5	50%	148
3		4	[bmim] ⁺ [BF ₄] ⁻	120	12	78%	118
4	Ms (38)	6,1	DMF	120	4	80%	149

Les premiers essais (entrées 1 et 2) réalisés en 1989 par Archibald et Baum¹⁴⁸ ont montré l'importance de la nature du solvant lors de la réaction de substitution nucléophile du tosylate par l'azoture de sodium. Dans le DMF, la réaction n'a pas lieu alors que dans le diéthylène glycol, dans des conditions similaires, le diazoture **37** est formé avec un rendement de 50%. Une amélioration notable a été accomplie par l'équipe de Muri¹¹⁸ en 2010 grâce à l'utilisation d'un liquide ionique comme solvant. Le rendement atteint alors 78% (entrée 3). Lorsque le groupement mésylate est utilisé comme groupe partant en présence d'un plus large

¹⁴⁸ Archibald, T. G.; Baum, K. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1493-1498.

excès d'azoture,¹⁴⁹ le composé attendu **37** est obtenu avec un rendement de 80% quand la réaction est effectuée dans le DMF (entrée 4).

Quant aux réactions d'hydrogénation, elles sont réalisées dans le méthanol^{148,149} ou l'éthanol¹¹⁸ en présence de palladium sur charbon à 5%¹⁴⁸ ou 10%^{118,149} sous 40 psi^{118,148} ou sous atmosphère¹⁴⁹ d'hydrogène. Elles ont conduit à des rendements de l'ordre de 90% en diamine **33** ciblée. Seuls Thiem et Lüders¹⁴⁹ l'isolent sous la forme de son chlorhydrate *via* un traitement avec une solution méthanolique d'acide chlorhydrique 1N (85%).

Depuis la fin des années 1940, quatre méthodes reposant sur le même type de stratégie (activation du diol de l'isomannide puis introduction de l'atome d'azote par substitution nucléophile et/ou transformation de l'intermédiaire en diamine primaire) ont permis d'isoler efficacement le produit **33** en seulement 2 à 4 étapes. Un seul exemple de substitution directe du tosylate **18a** par l'ammoniac a été décrite par Wiggins,¹⁴⁴ donne la diamine **33** en deux étapes avec un rendement modeste. Les autres méthodes font intervenir des précurseurs de diamines primaires ajoutant ainsi une à deux étapes. Pour la plupart de ces stratégies, le rendement en diamine primaire **33** est plus élevé.^{146,147,149} La plus efficace étant l'utilisation du diazoture **37** permettant d'obtenir le produit désiré **33** avec un rendement global allant jusqu'à 73%¹¹⁸ à partir du ditosylate **18a**. Il est à noter cependant que le diazoture est potentiellement explosif et ne pourra être préparé qu'en quantité restreinte.¹⁴⁷

III-1.2 Notre travail

Au vu de ces divers résultats, nous avons choisi de privilégier la voie de l'azoture *via* la synthèse du ditosylate **18a** formé selon les conditions utilisées par l'équipe de Muri.¹¹⁸ Bien que ceux-ci obtiennent le ditosylate ciblé **18a** avec un rendement de 90%, le produit a été isolé au laboratoire avec un rendement de 70%. Par contre, le rendement atteint 91% lorsque la réaction est effectuée dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de DMAP (schéma 95).

¹⁴⁹ Thiem, J.; Lüders, H. *Makromol. Chem.* **1986**, *187*, 2775-2785.

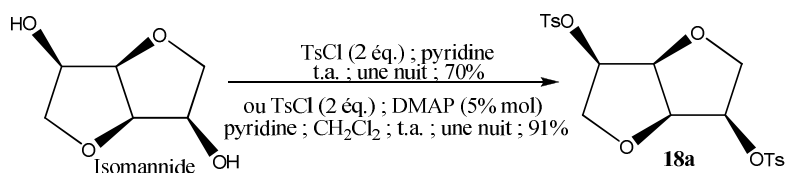


Schéma 95

Disposant du ditosylate **18a**, le diazoture **36** a été préparé. Bien qu'Archibald et Baum¹⁴⁸ n'y soient pas parvenus à partir du composé **18a** dans le DMF, nous avons quand même tenté de substituer les deux groupements tosylates par l'azoture de sodium dans ce solvant à 120°C pendant 16 heures (schéma 96).

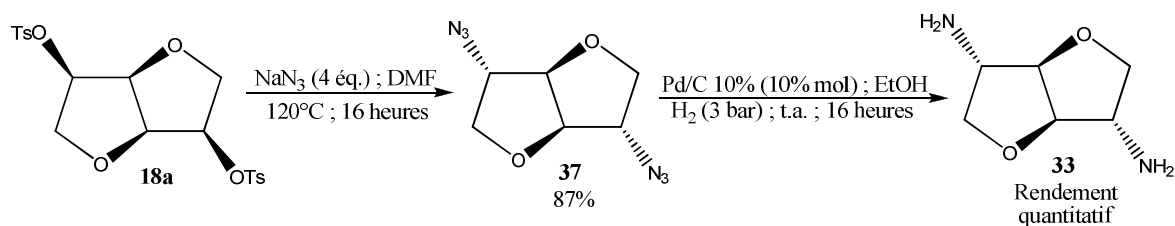


Schéma 96

Finalement, nous avons réussi à isoler le dérivé attendu **37** avec un rendement de 87%. L'hydrogénation ultérieure de ce diazoture **37** sous 3 bar d'hydrogène a donné la diamine **33** avec un rendement quantitatif (schéma 96). Ainsi, nous avons montré qu'il était possible d'employer le DMF comme solvant dans la réaction de substitution nucléophile permettant de préparer le diazoture **37** à partir du ditosylate **18a**. De plus, le rendement global en diamine **33** est de 87% à partir du substrat **18a** ce qui représente 15% de plus que celui de l'équipe de Muri.¹¹⁸

III-2 Synthèse de la diamine primaire de la série isomannide

De manière générale, d'après la littérature, la synthèse de la diamine primaire de la série isomannide a été moins étudiée et semble moins aisée que son homologue **33** de la série isoidide bien que des réactions similaires aient été mises en œuvre.

III-2.1 Formation de l'isoidide

N'ayant pas pu nous procurer de l'isoidide auprès de nos fournisseurs habituels, il nous fallait donc le préparer. Il est, en général, synthétisé à partir d'autres dianhydrohexitols et trois méthodes principales permettent de l'obtenir : à partir du ditosylate **18a** (méthode 1),¹⁴⁶ du monoacétate *exo* **39** issu de la monoacétylation de l'isosorbide (méthode 2)¹⁴⁹ ou de l'isomannide (méthode 3)¹²⁵ (schéma 97).

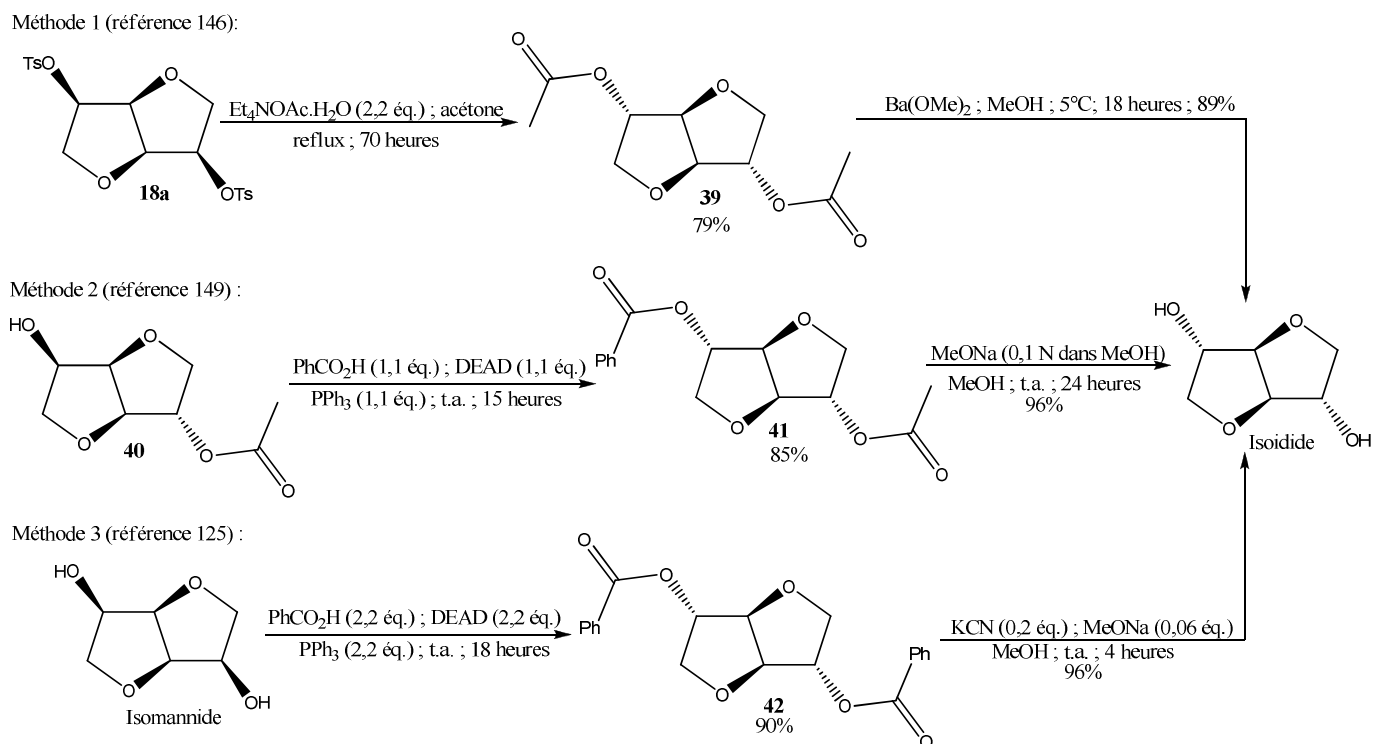


Schéma 97

La première méthode décrite par Cope et Shen¹⁴⁶ met en œuvre le diacétate **39** formé à partir du tosylate de l'isomannide **18a** *via* une S_N2 ; le composé **39** est ensuite déprotégé par du méthylate de barium pour donner l'isoidide avec un rendement global de 70% à partir du composé **18a**. La deuxième consiste à réaliser une réaction de Mitsunobu de l'alcool libre du produit **40** par l'acide benzoïque en présence de DEAD et de triphénylphosphine. L'acétate **40** est formé à partir de l'isosorbide mais les rendements obtenus sont peu élevés car l'acétate *endo* et le diacétate peuvent être formés dans le milieu réactionnel et sont difficilement séparables.¹⁵⁰ Les deux esters sont ensuite clivés simultanément en milieu basique pour former l'isoidide avec un rendement de 82% à partir de l'acétate **40**.¹⁴⁹ Enfin, Van der Eycken et coll¹²⁵ ont utilisé une stratégie similaire à celle de Thiem mais à partir de l'isomannide. Les deux alcools *endo* cycliques sont transformés en benzoates *exo* cycliques *via* une réaction de

¹⁵⁰ Buck, K. W.; Duxbury, J. M.; Foster, A. B.; Perry, A. R.; Webber, J. M. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 122-131.

Mitsunobu. Le dibenzoate **42** obtenu est ensuite traité avec du cyanure de potassium et du méthylate de sodium tous deux en quantité catalytique pour former l'isoldide avec un rendement global de 86% à partir de l'isomannide.

Nous avons choisi de former l'isoldide au laboratoire en suivant le protocole le plus efficace décrit par Van der Eycken et coll.¹²⁵ Des difficultés ont été rencontrées lors de la réalisation de la réaction de Mitsunobu en employant le DEAD où seulement 30% de dibenzoate **42** ont été obtenus (schéma 98). Le DEAD a ensuite été remplacé par le DIAD considéré comme étant plus stable. En présence d'acide benzoïque et d'isomannide et avec un temps de réaction de 64 heures, le dibenzoate **42** est isolé avec un rendement de 85%. De plus, la formation de l'isoldide a été simplifiée en ne traitant l'intermédiaire **42** qu'avec du méthylate de sodium (2 équivalents) ce qui nous a permis d'obtenir un rendement quantitatif.

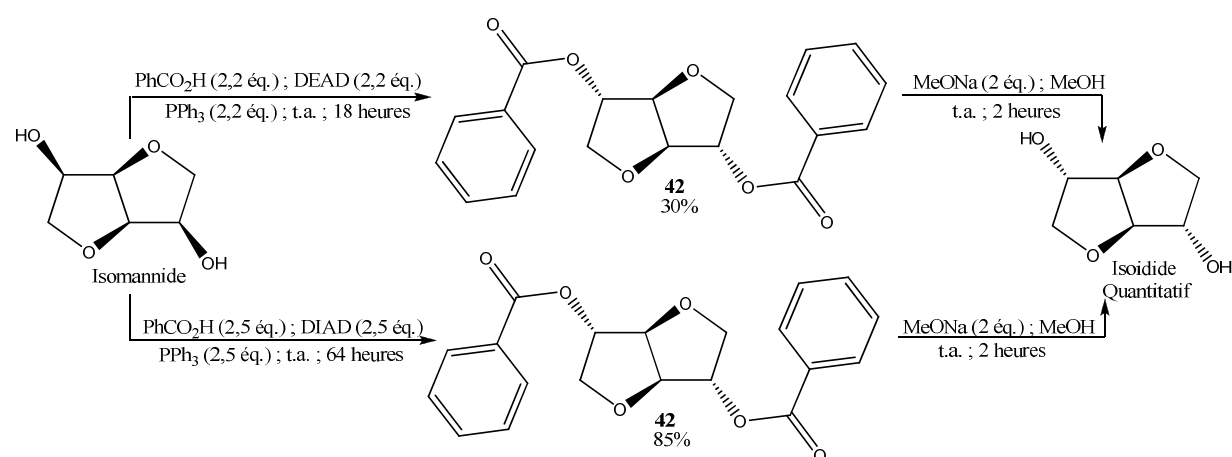


Schéma 98

III-2.2 Etude bibliographique des synthèses de la diamine primaire de la série isomannide

Les équipes de Wiggins¹⁵¹ et de Thiyagarajan¹⁴⁷ ont formé le ditosylate **43** avec des rendements respectifs de 85% et de 90%. Son traitement avec de l'ammoniac dans le méthanol¹⁵¹ ou de la benzylamine suivie d'une hydrogénolyse¹⁴⁷ n'a pas donné la diamine primaire ciblée mais à l'amine tricyclique **44** avec de bons rendements (schéma 99). La première substitution nucléophile a lieu et la gêne stérique occasionnée par le groupement azoté en position endocyclique favorise la substitution intramoléculaire au détriment de la

¹⁵¹ Bashford, V. G.; Wiggins, L. F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 371-374.

substitution intermoléculaire.¹⁴⁷ Cette substitution intramoléculaire serait aussi favorisée par des facteurs électroniques.¹⁴⁷

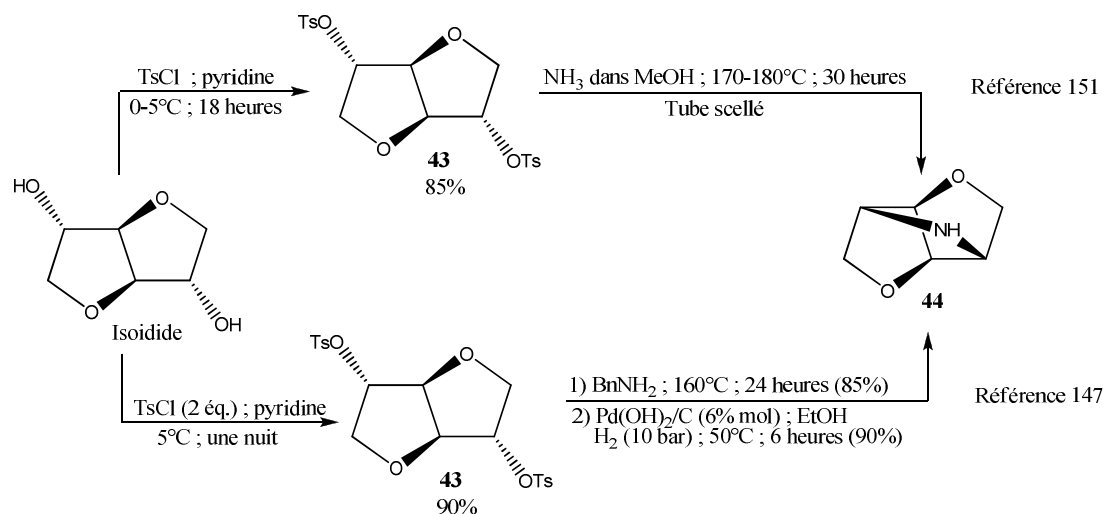


Schéma 99

Thiem et coll.¹⁴⁹ ont utilisé la même stratégie que pour la formation du composé **33** (schéma 100). Après tosylation de l'isoldide, le traitement du tosylate **43** avec l'azoture de sodium dans le DMF n'a permis d'isoler le diazoture **45** attendu qu'avec un rendement de 23%. La réduction ultérieure de celui-ci par hydrogénation sous pression atmosphérique, suivie d'un traitement par une solution méthanolique d'acide chlorhydrique a conduit au chlorhydrate de la diamine primaire **34** avec un rendement de 82% soit un rendement global de 17% à partir de l'isoldide.

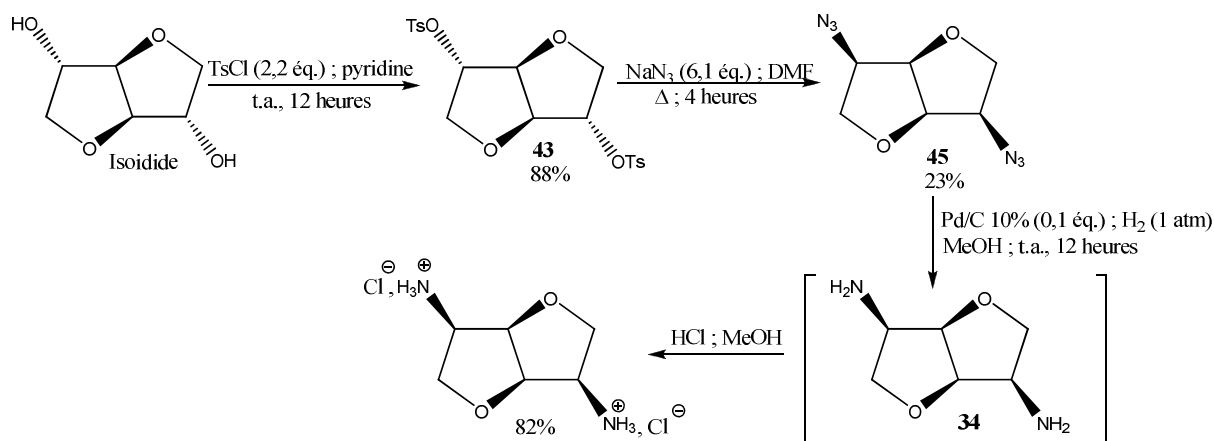


Schéma 100

Une synthèse plus efficace reprenant la stratégie de Thiem a été décrite par l'équipe de Van der Eycken¹²⁵ pour laquelle l'intermédiaire mésyle **46** a été préféré et formé avec un rendement de 98% à partir de l'isoldide (schéma 101). Le diazoture **45** a ensuite été synthétisé

avec plus de succès (56% de rendement) mais toujours en présence de produits secondaires comme le composé d'élimination **47**. Enfin, la diamine primaire **34** a été obtenue *via* l'hydrogénation sous 4 bar d'hydrogène avec un rendement de 96% soit un rendement global de 52% à partir de l'isoidide.

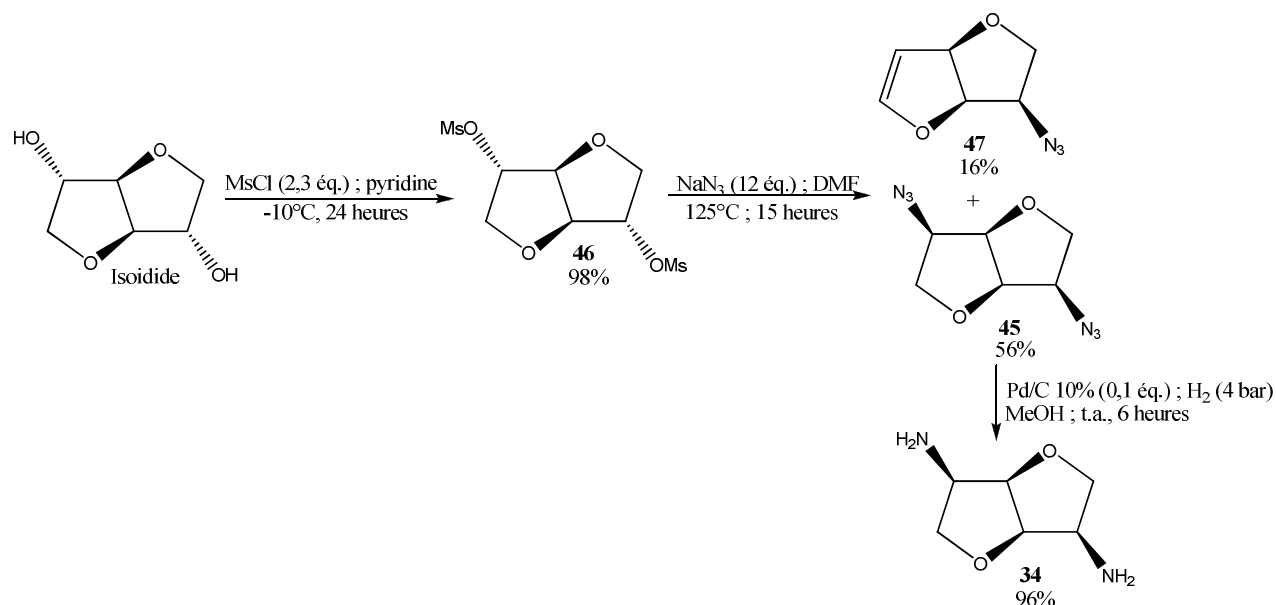


Schéma 101

La formation de la diamine **34** a été évoquée dans un brevet de l'équipe de Fuertes¹⁵² mais seule la formation de l'azoture **45** à partir du ditriflate **48** issu de l'isoidide est décrite avec un rendement global de 34% (schéma 102).

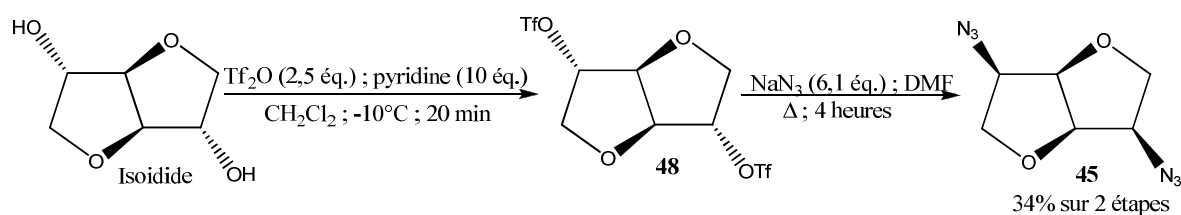


Schéma 102

III-2.3 Notre travail

Nous avons voulu, tout d'abord, tenter un essai avec le dibromure **24d** issu de la bromation de l'isomannide selon les conditions de Dervisi¹³⁰ qui l'utilisait pour former une diphosphine. Par ce biais, nous nous affranchissons de la formation de l'isoidide et l'obtention du diazoture **45** se ferait seulement en deux étapes à partir de l'isomannide au lieu de quatre. L'intermédiaire **24d** a été synthétisé avec un rendement de 77% (schéma 103).

¹⁵² Fuertes, P.; Ibert, M.; Fleury, E.; Bernard, J.; Drockenmuller, E.; Besset C. **2010** FR-2945536-A1.

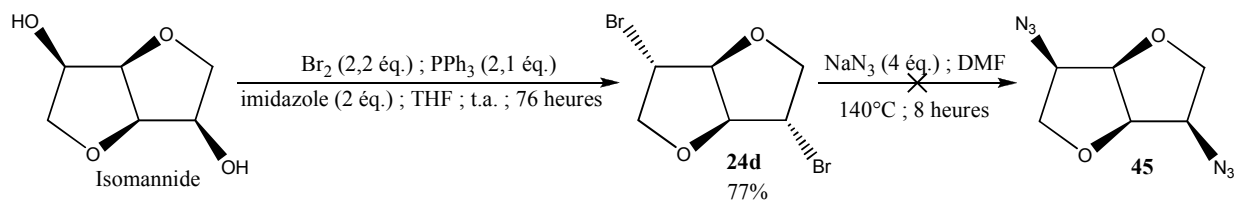


Schéma 103

Le bromure **24d** a ensuite été mis en présence d'azoture de sodium à 140°C dans le DMF mais il s'est dégradé (figure 15). En effet, bien que le bromure **24d** soit totalement consommé, les multiplets à 6,40, 6,54 et 6,67 ppm indiquent qu'une grande quantité de différents produits d'élimination est visible sur la RMN¹H du brut réactionnel mais l'azoture **45** ciblé n'est toujours pas détecté.

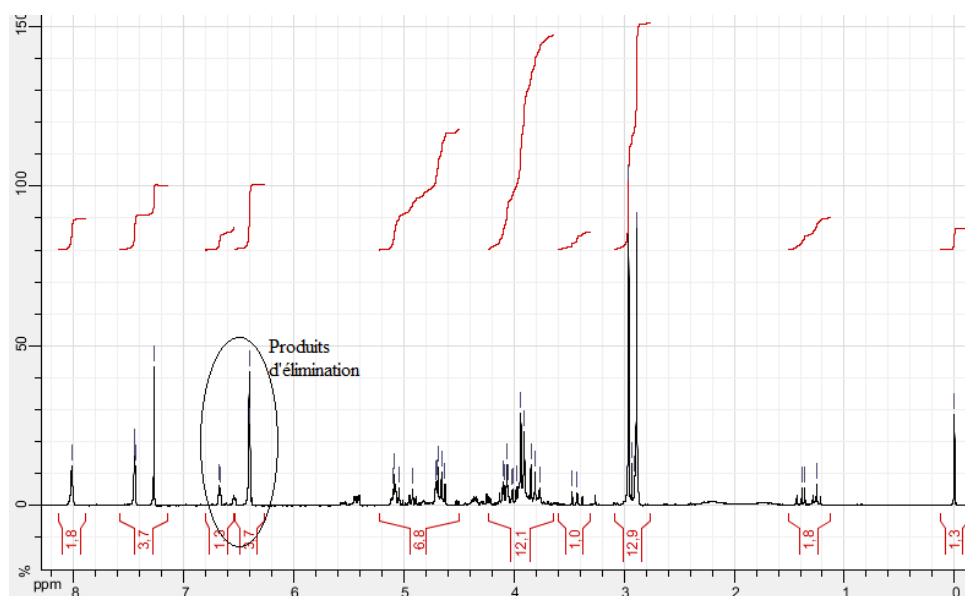


Figure 15

La réaction avec le composé dibromé **24d** ayant échoué et disposant de l'isolidide, nous avons réalisé la synthèse du diazoture **45** seul précurseur connu de la diamine **34** de la série isomannide (schéma 104).

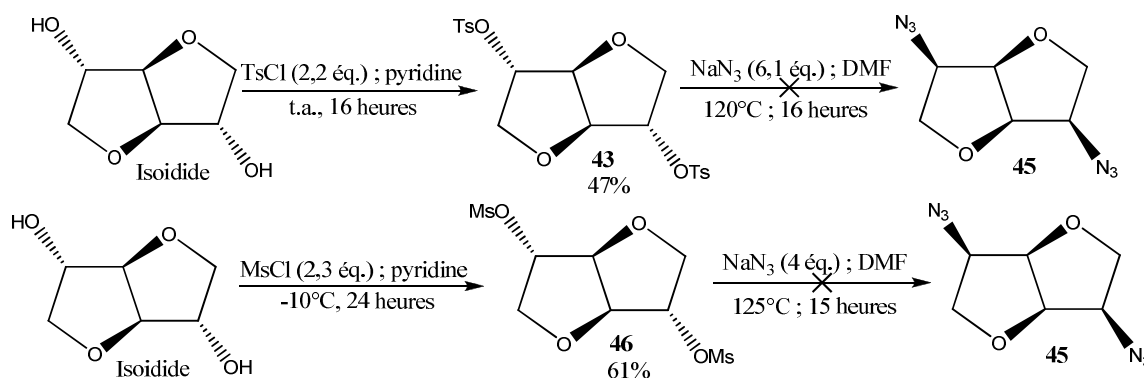


Schéma 104

Pour ce faire, le ditosylate **43** a été formé selon les conditions de Thiem¹⁴⁹ mais n'a été obtenu qu'avec un rendement de seulement 47%. Traité par l'azoture de sodium dans le DMF à 120°C, le composé **43** est totalement consommé mais le diazoture ne s'est pas formé ni aucun produit d'élimination. Le mésylate **46** a alors été préparé selon les conditions de Van der Eycken mais toujours avec un rendement inférieur à celui décrit dans la littérature¹²⁵ (61%). Par contre, les conditions de diazotation n'ont conduit qu'à des produits de dégradation (figure 16). Sur la RMN¹H du brut réactionnel, le singulet à 3,09 ppm caractéristique du méthyle du mésylate **46** a en partie disparu indiquant une conversion partielle du substrat **46**; la présence de multiplets à 6,54 et 6,67 ppm montre la formation d'une petite quantité de produit d'élimination mais les signaux de l'azoture **45** ne sont toujours pas détectés.

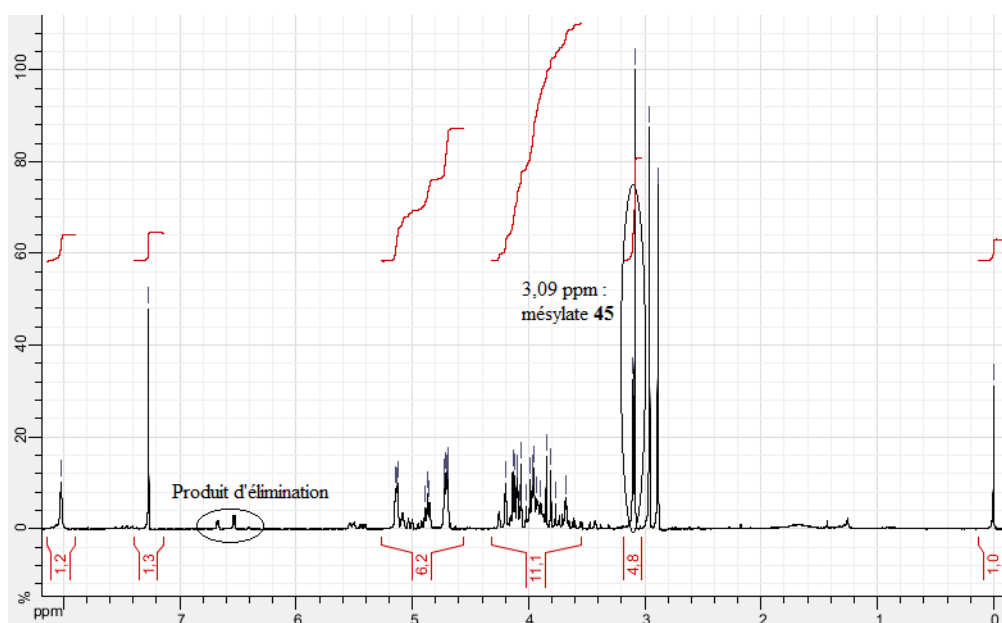


Figure 16

Finalement, le diazoture **45** a pu être obtenu *via* le ditriflate **48** décrit par Fuertes.¹⁵² L'intermédiaire **48** a été préparé par le traitement de l'isoldide avec l'anhydride triflique en présence de pyridine dans le dichlorométhane à -10°C puis à température ambiante. Il a été formé avec un rendement de 89% et est utilisé sans purification le plus rapidement possible. La réaction du ditriflate **48** avec l'azoture de sodium dans le DMF à température ambiante a donné, après quatre heures de réaction, le diazoture **45** avec un rendement de 59% (schéma 105). Il a ensuite été réduit par hydrogénation catalytique pour donner quantitativement la diamine primaire **34** ciblée avec un rendement global de 53% à partir de l'isoldide.

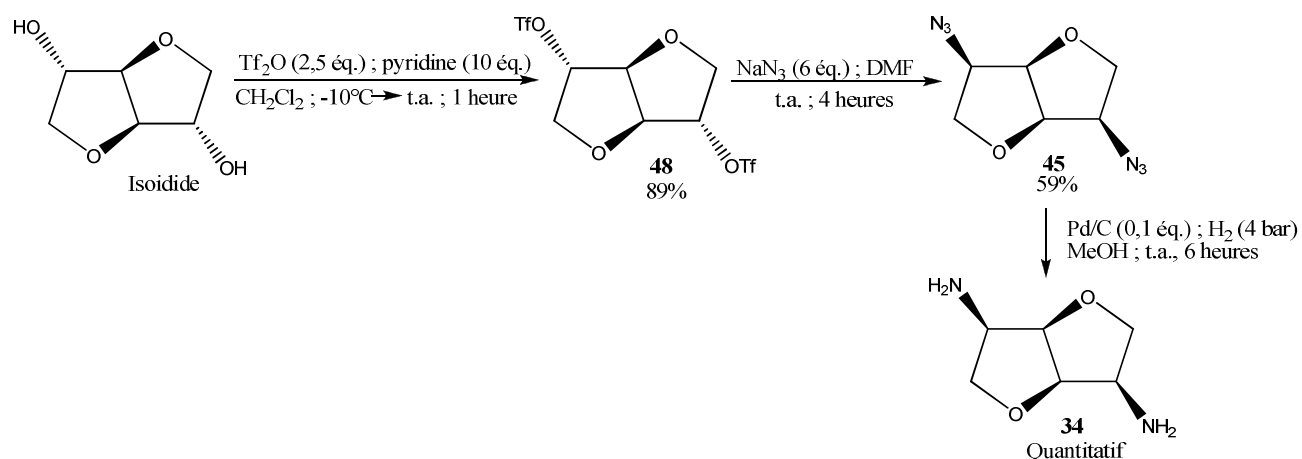


Schéma 105

III-3 Préparation des diamines secondaires et tertiaires

III-3.1 Synthèse des diamines secondaires

III-3.1.a Etude bibliographique des méthodes existantes

Bien que la synthèse des diamines primaires **33** et **34** ait été décrite plusieurs fois dans la littérature, il y a peu d'exemples de diamines secondaires ou tertiaires dérivées de dianhydrohexitols. En série isoldide, deux méthodes existent. La plus ancienne met en œuvre la substitution nucléophile par une amine du ditosylate **18a** issu de l'isomannide. En présence de diméthylamine à 120°C, la diamine tertiaire correspondante a été isolée avec un rendement de 45%.¹⁴⁶ Plus récemment, ce type de réaction a été réalisé avec de la benzylamine à 180°C pendant 12 heures¹²² ou bien à 160°C pendant 24 heures.¹⁴⁷ La benzylamine **36** est obtenue avec des rendements respectifs de 70 et 79% (schéma 106). Cette diamine a permis de former des liquides ioniques¹²² ainsi que la diamine primaire **33**.¹⁴⁷

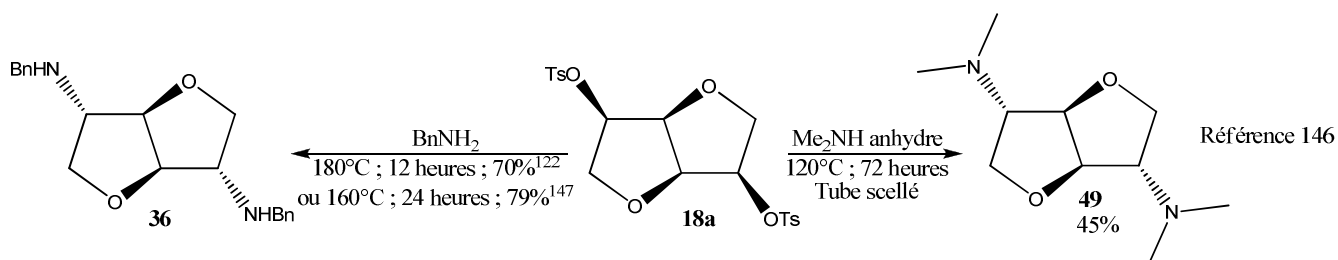


Schéma 106

Linberg et Thiem¹⁵³ ont développé une méthode douce *via* une amination réductrice mettant en jeu des hydrures de bore. Celle-ci a l'avantage de fonctionnaliser les deux diamines primaires **33** et **34** sans réaction secondaire. En présence de dérivés carbonylés, au reflux du méthanol, les diamines primaires donnent les imines correspondantes avant d'être réduites *in situ* par un borohydrure tel NaBH₄, NaBH(OAc)₃ ou NaBH₃CN (schéma 107). Les diamines secondaires sont ainsi formées avec des rendements allant de 48% à 86% selon les réactifs utilisés (tableau 45).

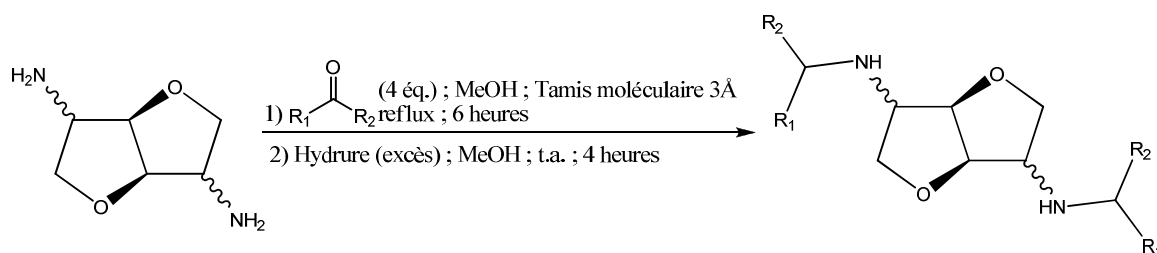
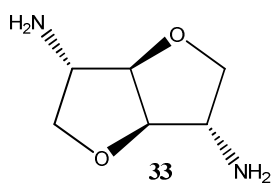
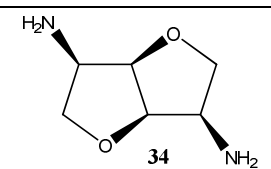


Schéma 107

¹⁵³ Limberg, G.; Thiem, J. *Synthesis* **1994**, 317-321.

Tableau 45 : Etude de Thiem sur l'amination réductrice des diamines primaires **33** et **34**

Entrée	Diamine	R ₁	R ₂	Hydrure	Rendement
1	 33	<i>i</i> -Bu	Me	NaBH ₄	18%
2		<i>i</i> -Bu	Me	NaBH(OAc) ₃	52%
3		<i>i</i> -Bu	Me	NaBH ₃ CN	60%
4		Me	Me	NaBH(OAc) ₃	52%
5		Me	Me	NaBH ₄	31%
6		<i>i</i> -Bu	H	NaBH ₄	69%
7		<i>n</i> -Pr	H	NaBH(OAc) ₃	58%
8		<i>n</i> -Pr	H	NaBH ₄	86%
10	 34	<i>i</i> -Bu	Me	NaBH(OAc) ₃	48%

De manière générale, en présence de NaBH₃CN, ou de NaBH(OAc)₃ les imines issues de cétones conduisent à de meilleurs rendements en amine secondaire (entrées 1 à 3 puis 4 et 5). Quant aux amines provenant d'aldéhyde, la réduction est favorisée en présence de NaBH₄ (entrées 7 et 8). De plus, dans ces conditions, une diamine secondaire en série isomannide a été préparée (entrée 10).

De même, l'amination réductrice a été réalisée avec la dicétone **50** en présence de 2-pentylamine.¹⁵³ Le dérivé carbonylé **50** a été formé à partir de l'isomannide en présence de dichromate de pyridinium (PDC) dans le dichlorométhane avec un rendement modéré de 59% aux côtés de 8% de produit de monooxydation. L'amination réductrice ultérieure à l'aide de la 2-pentylamine et de borohydrure de sodium a conduit sélectivement à la diamine secondaire **51** de la série isomannide avec un rendement de 59% (schéma 108).

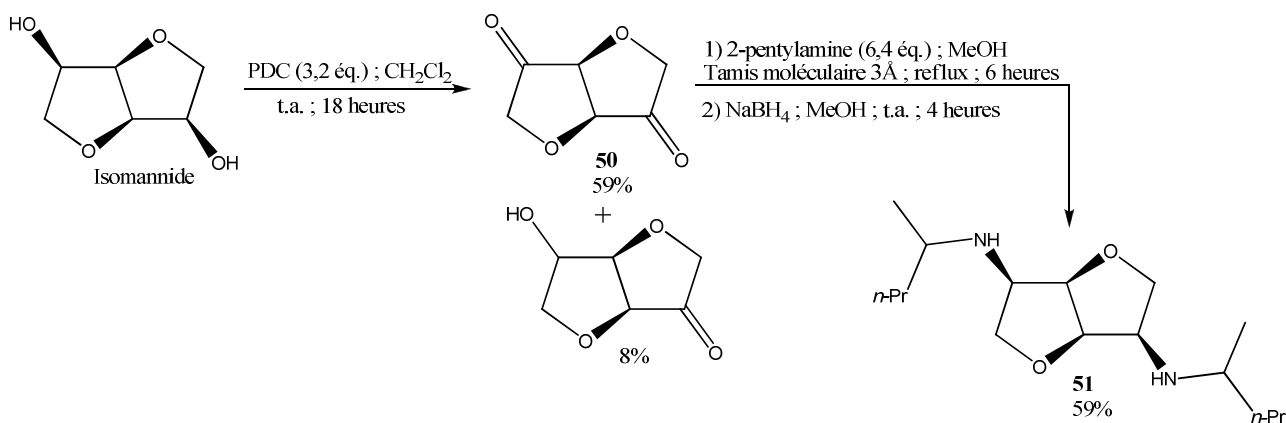


Schéma 108

III-3.1.b Notre travail

Comme nous l'avons vu précédemment, seules les diamines secondaires ou tertiaires peuvent être formées en série isoldide par substitution directe du tosylate **18a** par une amine. Ainsi nous avons préparé au laboratoire la dibenzyle amine **36** selon les conditions décrites par Kumar¹²² avec un rendement de 61% (schéma 109).

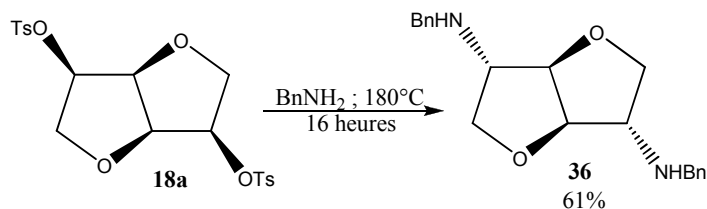


Schéma 109

Afin de former d'autres diamines secondaires, nous avons utilisé l'amination réductrice. Elle a, dans un premier temps, été tentée avec la diamine primaire **33** selon les conditions mises au point par Thiem¹⁵³ mais sans tamis moléculaire (schéma 110). L'acétone et trois aldéhydes (le *p*-anisaldéhyde, la pyridine-2-carboxaldéhyde et le *p*-nitrobenzaldéhyde) ont été mis en présence de la diamine **33**. La réaction a été suivie par un contrôle RMN¹H qui nous a permis de vérifier la formation de l'imine ainsi que le taux de conversion du composé **33**. Lorsque la réaction est complète, l'ajout du borohydrure peut avoir lieu. Les résultats figurent dans le tableau 46.

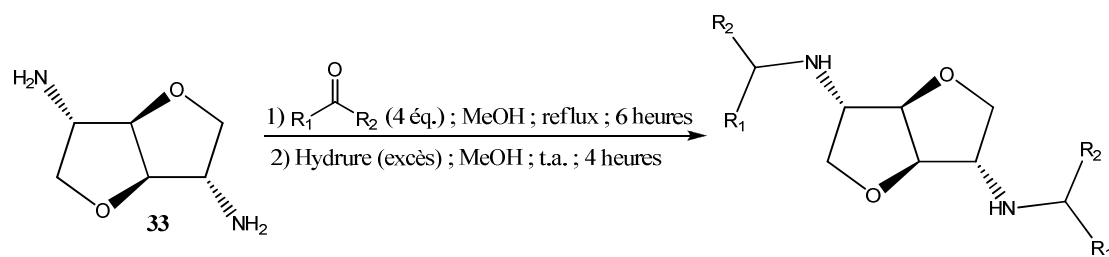


Tableau 46 : Amination réductrice réalisée sur la diamine **33**

Entrée	R ₁	R ₂	Hydruure	Diamine obtenue	Rendement
1	Me	Me	NaBH(OAc) ₃		67%
2		H	NaBH ₄		70% (imine)
3		H	NaBH ₄		81%
4		H	NaBH ₄		79%

Malgré l'absence de tamis moléculaire dans le milieu réactionnel, le composé **52** a été formé avec un meilleur rendement que celui décrit dans la littérature (67% contre 52%) (entrée 1). Par contre, l'amination réductrice en présence de *p*-nitrobenzaldéhyde et de borohydrure de sodium (entrée 2) a échoué. Seule l'imine **53** est isolée avec un rendement de 70% après purification sur colonne de gel de silice. Le manque de réactivité est probablement dû à la présence, sur les noyaux aromatiques, des groupements nitro en *para* électroattracteurs (-M) qui rendent les doubles liaisons des imines inactives vis-à-vis de l'hydrure. Par contre, lorsque l'aldéhyde est le *p*-anisaldéhyde, les groupements méthoxy en *para*, électrodonneurs par effet mésomère renforcent l'électrophilie du carbone de l'imine ce qui pourrait expliquer

le rendement de 81% obtenu en amine **54** (entrée 3). L'amine **55** a, quant à elle, été formée avec succès avec un rendement similaire de 79% (entrée 4).

En série isomannide, les rendements en diamines secondaires, réalisées avec les mêmes aldéhydes dans les mêmes conditions réactionnelles, ont été globalement plus faibles que ceux de leurs homologues de la série isodide (schéma 111, tableau 47).

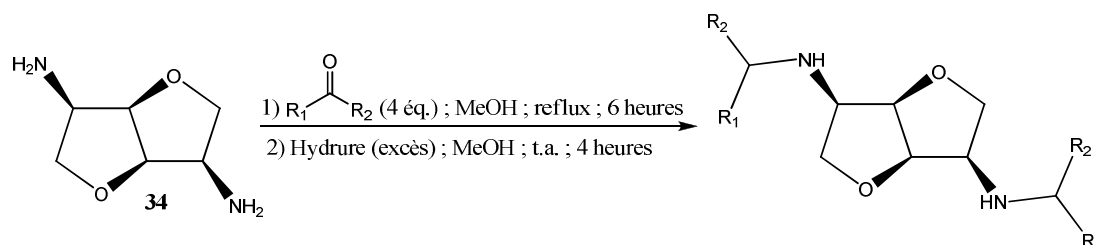
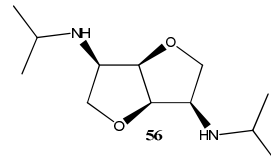
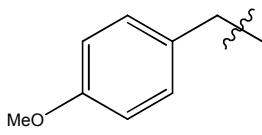
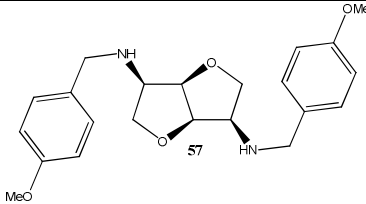
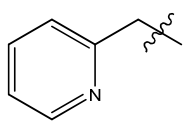
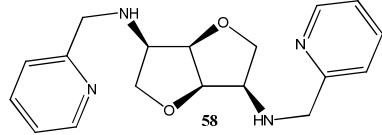
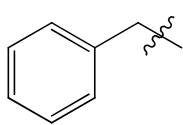
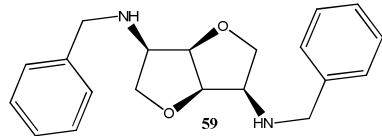


Tableau 47 : Amination réductrice réalisée sur la diamine **34**

Entrée	R ₁	R ₂	Hydruure	Diamine obtenue	Rendement
1	Me	Me	NaBH(OAc) ₃		0%
2		Me	NaBH ₄		37%
3		H	NaBH ₄		67%
4		H	NaBH ₄		43%

Nous pensons que cette différence est liée à l'encombrement stérique induit par la proximité des deux groupements azotés en position endocyclique. D'un côté le premier groupement fixé pourrait bloquer l'approche du second lors de la formation de l'imine, et de l'autre, ces deux chaînes gêneraient l'approche du borohydruure de sodium sur chacune des deux faces de l'imine et diminueraient ainsi la cinétique de la réaction. Ainsi, dans les conditions réactionnelles précédentes, aucune réaction entre la diamine primaire **34** et

l'acétone n'a été observée d'après le contrôle RMN¹H (entrée 1). Les composés **57** et **58**, issus respectivement des réactions avec le *p*-anisaldéhyde et la pyridine-2-carboxaldéhyde, sont obtenus avec des rendements faibles à moyens (respectivement 37% et 67%) (entrées 2 et 3). De plus, puisque la diamine secondaire benzylé **59** ne peut pas être obtenue *via* une substitution de l'alcool activé de l'isoidide,¹⁴⁷ l'amination réductrice a été tentée avec le benzaldéhyde. Ainsi, la diamine **59** a été isolée avec un rendement modeste de 43% (entrée 4).

III-3.2 Synthèse des diamines tertiaires

La diamine tertiaire diméthylée **61** a aussi été préparée de deux façons différentes. Dans un premier temps, la synthèse de cette diamine dans les conditions décrites par Brimble et coll.¹⁵⁴ qui ont mis en œuvre la formation « one-pot » d'une amine tertiaire à partir de l'amine primaire correspondante. En effet, *via* une amination réductrice en présence de formaldéhyde aqueux, de palladium sur charbon 10% et sous atmosphère d'hydrogène, le produit **60** est isolé avec un rendement de 79% (schéma 112).

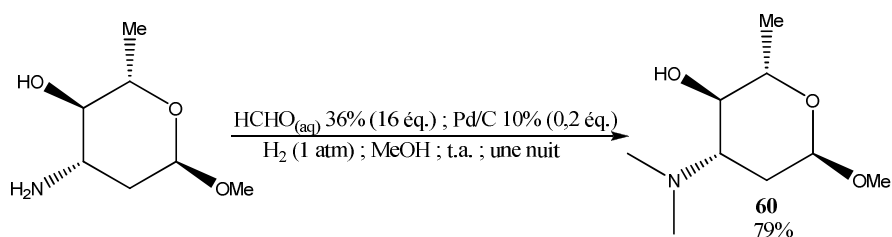


Schéma 112

Nous avons testé cette réaction avec la diamine **34** de la série isomannide mais le rendement n'a jamais excédé 15% (schéma 113)

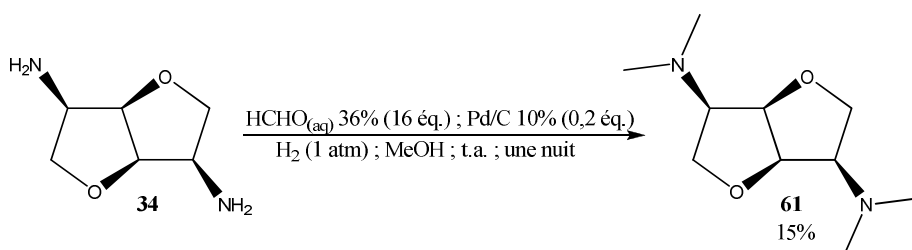
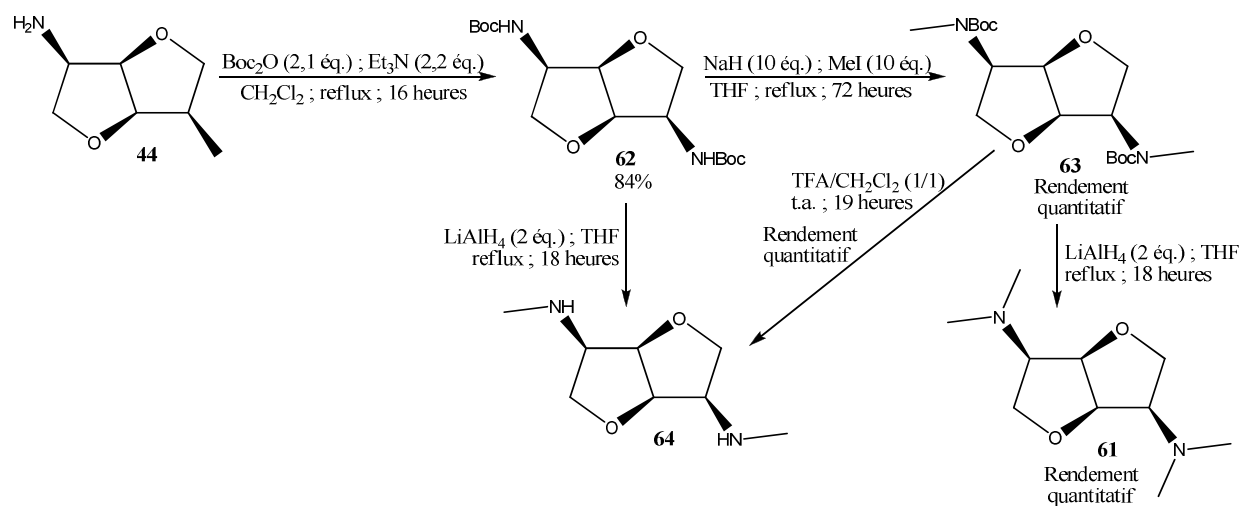


Schéma 113

¹⁵⁴ Brimble, M. A.; Davey, R. M.; McLeod, M. D.; Murphy, M. *Aust. J. Chem* **2003**, 56, 787-794.

Dans un second temps, une stratégie mettant en jeu une mono-protection de type Boc de la diamine **34** a été réalisée. Le carbamate **62** a donc été formé selon des conditions classiques décrites par Wipf et Manojlovic¹⁵⁵ à partir de la diamine primaire **34** en présence de dicarbonate de *tert*-butyle et de triéthylamine au reflux du dichlorométhane. Le produit **62** a été isolé avec un rendement de 84%. La méthylation ultérieure de l'atome d'azote du composé **61** selon les conditions décrites par Kočovský et coll.¹⁵⁶ à l'aide d'un large excès d'hydrure de sodium et d'iodure de méthyle au reflux du THF fourni le dérivé **63** quantitativement. La méthylation du produit **62** suivie de la réduction du carbamate par LiAlH₄ au reflux du THF selon le protocole décrit par Sudalai et Talluri¹⁵⁷ permet d'obtenir le produit **61** (schéma 114). La diamine **61** a ainsi été préparée avec un rendement global de 73% en trois étapes ce qui est plus avantageux que sa synthèse précédente qui met en jeu une amination réductrice (schéma 113).



La réduction directe du carbamate **62** a aussi été réalisée dans les mêmes conditions en vue d'isoler la diamine secondaire **64** mais celle-ci n'a malheureusement pas pu être isolée pure quelles que soient les méthodes utilisées (traitement chimique, chromatographie). Une seconde méthode consiste à déprotéger le dicarbamate **63** en présence d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante comme l'ont décrit

¹⁵⁵ Wipf, P.; Manojlovic, M. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 824-830.

¹⁵⁶ Malkov, A. V.; Stončius, S.; McDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 264-284.

¹⁵⁷ Talluri, S. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9758-9763.

Luthman et coll.¹⁵⁸ Un rendement quantitatif en diamine secondaire **64** a ainsi été obtenu (schéma 114).

III-4 Synthèse de diamines dissymétriques

Comme évoqué dans le premier chapitre, afin de réaliser le couplage oxydant de composés aryliques catalysé au cuivre (I), plusieurs équipes ont utilisé des diamines ayant des degrés de substitution différents. Ces diamines chirales dissymétriques ont montré une activité intéressante ou bien se sont révélées être plus efficaces que les diamines symétriques (même niveau de substitution sur les atomes d'azote avec les mêmes substituants). C'est le cas de la proline modifiée de Nakjima et coll¹⁰² ou bien des dérivés de la *cis*-1,5-diazadécaline de Koslowski¹⁰⁴ qui possèdent une amine secondaire et une amine tertiaire (figure 17).

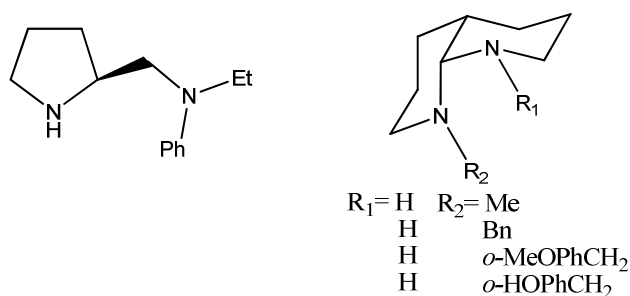


Figure 17

Afin de compléter notre étude, nous avons envisagé la préparation de diamines primaire/secondaire, primaire/tertiaire ou secondaire/tertiaire appartenant à la série isomannide plus apte à former des ligands bidentes que leurs homologues de la série isodide (figure 18).

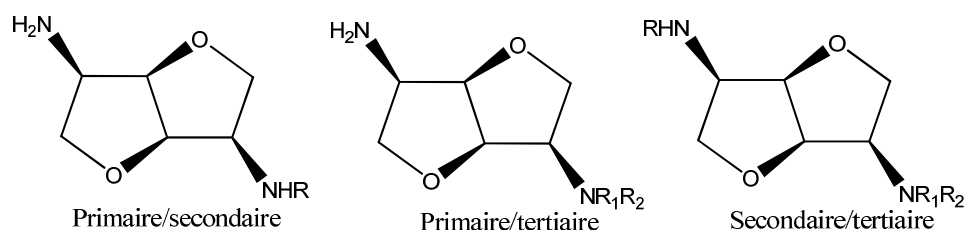


Figure 18

¹⁵⁸ Vabeno, J.; Nielsen, C. U.; Ingebrigtsen, T.; Lejon, T.; Steffansen, B.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4755-4765.

Dans un premier temps, nous avons transformé une des amines primaires du composé **34** en pyrrolidine en vue d'obtenir une diamine primaire/tertiaire. La diamine primaire **34** a été mise en présence de 1,4-dibromobutane et de carbonate de potassium dans le DMF à 110°C comme l'ont décrit de Cole et coll.¹⁵⁹ Par contre, la diamine **65** ciblée n'a pas été isolée et de nombreux produits secondaires non caractérisés, se sont formés en petites quantités (schéma 115).

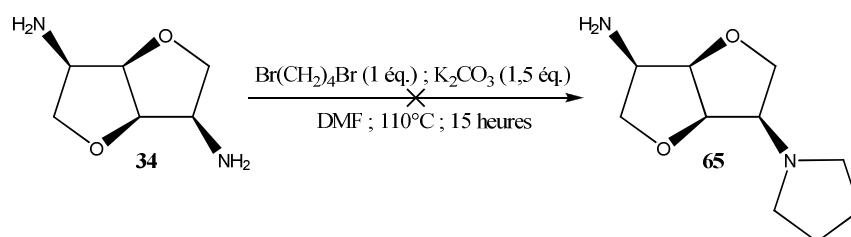


Schéma 115

Dans un second temps, nous avons voulu synthétiser une diamine dissymétrique de type primaire/secondaire grâce à une mono-amination réductrice de la diamine primaire **34**. Celle-ci n'a été mise en présence que d'un seul équivalent d'aldéhyde dans les conditions décrite par Limberg et Thiem.¹⁵³ Nous avons donc réalisé un essai avec le benzaldéhyde avec lequel la diamine **66** ciblée a été formée avec un rendement modeste de 34%. Néanmoins, la diamine **59** a aussi été isolée avec 30% de rendement (schéma 116).

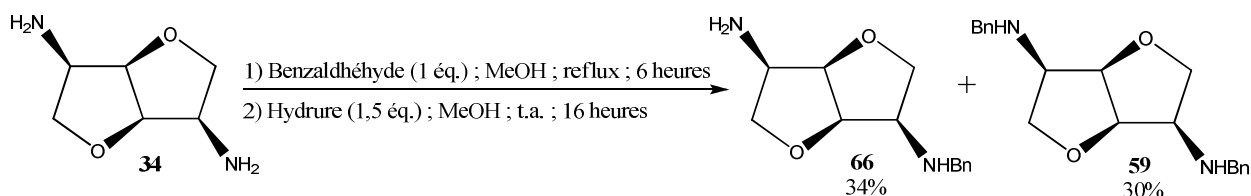


Schéma 116

Finalement, en vue de préparer des ligands appartenant à la série isomannide, nous avons opté pour utilisation de l'isosorbide comme substrat dont les deux fonctions alcool n'ont pas la même réactivité et peuvent être monoprotégées régiosélectivement.¹⁶⁰ Selon que la fonction hydroxyle libre est en position *exo* (composé **A**) ou *endo* (composé **B**), deux voies de synthèse ont été envisagées et sont présentées sur le schéma 117.

¹⁵⁹ Cole, D. C.; Gross, L. J.; Comery, T. A.; Aschmies, S.; Hirst, W. D.; Kelley, C.; Kim, J.-I.; Kubec, K.; Ning, X.; Platt, B. J.; Robichaud, A. J.; Solvibile, W. R.; Stock, J. R.; Tawa, G.; Williams, M. J.; Ellingboe, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1237-1240.

¹⁶⁰ Stoss, P.; Merrath, P.; Schlüter, G. *Synthesis* **1987**, 174-176.

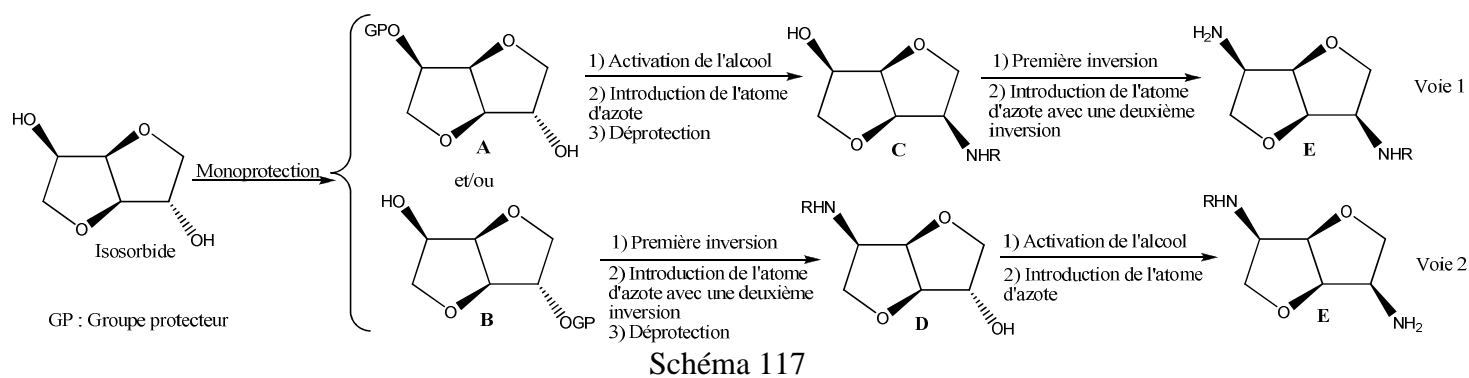


Schéma 117

Dans le cas du composé **A** (voie 1), la fonction alcool restante est transformée en groupement partant qui permettra l'introduction du groupement azoté en position *endo*. Puis, après la déprotection, la fonction alcool ainsi libérée sera isomérisée en hydroxyle *exo* qui sera, après activation, convertie en une fonction azotée endocyclique. Quant à la deuxième voie, elle met en jeu le composé **B** pour lequel l'hydroxyle *endo* est transformé en hydroxyle *exo* puis en groupe partant. Le premier groupe azoté sera créé *via* une S_N2. Après déprotection de la fonction alcool et l'activation de celle-ci, la seconde amine sera introduite pour donner le produit **D**. Ces deux voies sont similaires, seul l'ordre des réactions change.

Notre choix de groupement protecteur s'est porté sur le groupement acétate. Il est connu que, selon les conditions réactionnelles employées, le monoacétate *exo* ou le monoacétate *endo* peuvent être sélectivement obtenus.¹⁶⁰ De plus, la déprotection en milieu basique est aisée.

Stoss et coll.¹⁶⁰ ont montré qu'il était possible d'obtenir l'acétate exocyclique **40** avec 90% de rendement, aux côtés de traces d'acétate endocyclique **67** et de diacétate **68**, grâce au traitement de l'isosorbide par l'anhydride acétique à 125°C pendant une heure suivie d'une distillation sous vide en présence de pastille de potasse. Quant à l'acétate endocyclique **67**, ils l'ont formé à 81% en traitant le diol avec de l'anhydride acétique mais en présence d'une quantité catalytique d'acétate de plomb dans le dichlorométhane à température ambiante.¹⁶⁰

Nous avons donc procédé à la préparation de ces deux composés selon les conditions énoncées ci-dessus. Nous n'avons pu obtenir que 48% du monoacétate **40** en présence de 7% du produit **67** et 10% du composé **68**. Le reste est de l'isosorbide qui n'a pas réagi ou bien qui provient de la saponification partielle des monoacétates **40** ou **67** au cours de la distillation en présence de potasse. Quant à la synthèse du monoacétate *endo* **67** en présence d'une quantité catalytique d'acétate de plomb, elle a donné 81% du produit attendu **67** en présence uniquement de 4% de diacétate **68** (schéma 118).

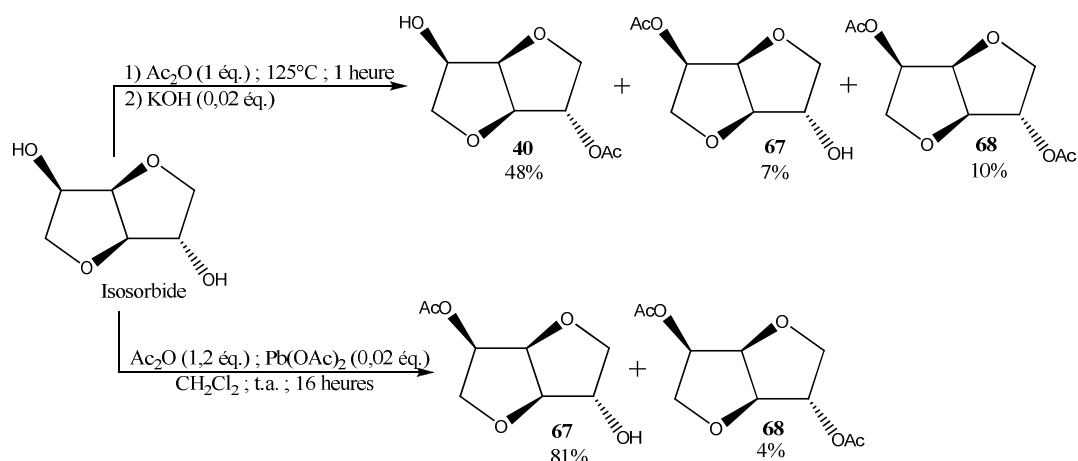


Schéma 118

Ayant en main le monoacétate **40**, nous l'avons utilisé pour former une amine de type **D** selon la voie 2 (schéma 117) pour laquelle le groupement R correspond à un benzyle. L'hydroxyle libre du composé **40** est transformé en tosylate correspondant par le chlorure de tosyloxy dans la pyridine avec un rendement de 98% puis le tosylate **69** est traité avec trois équivalents de bromure de lithium à 100°C dans le DMF pendant 16 heures. Le dérivé bromé **70** a ainsi été formé avec un rendement de 66% (schéma 119).

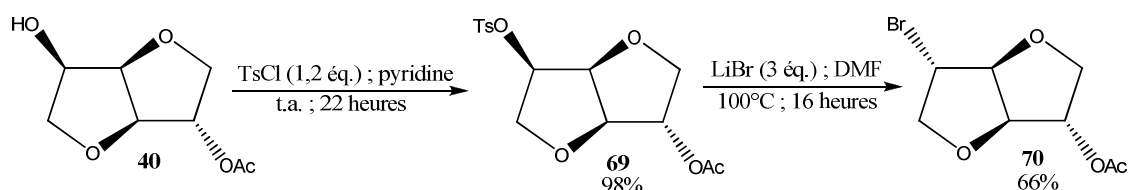


Schéma 119

A ce stade, une substitution $\text{S}_{\text{N}}2$ de l'atome de brome en *exo* par la benzylamine permettrait d'introduire le groupement aminé en *endo*. Pour ce faire, nous avons utilisé les conditions thermiques décrites par Malawska et coll.¹⁶¹ pour transformer le 3-bromodihydrofurane-2-one en 3-benzylaminodihydrofurane-2-one, ou celles de Taddei et coll. qui mettent en jeu une activation micro-onde¹⁶² (schéma 120, tableau 48).

¹⁶¹ Wieckowski, K.; Salat, K.; Bytnar, J.; Bajda, M.; Filipek, B.; Stables, J. P.; Malawska, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6533-6544

¹⁶² Airiau, E.; Chemin, C.; Girard, N.; Lonzi, G.; Mann, A.; Petricci, E.; Salvadori, J.; Taddei, M. *Synthesis*; **2010**, 2901-2914

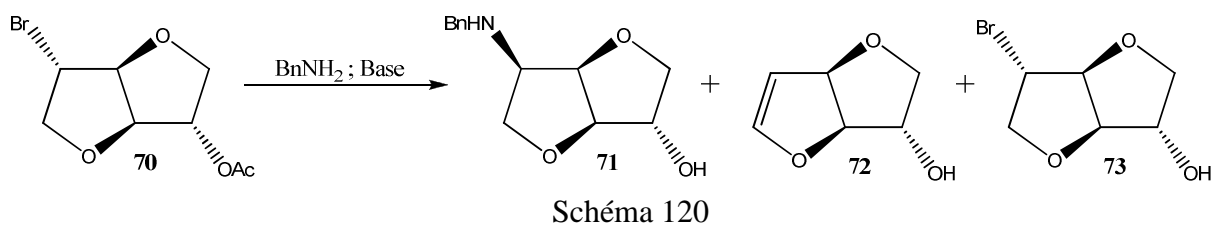


Tableau 48 : Essais de formation de l'amine **71**

Entrée	BnNH ₂ (éq.)	Solvant	Température	Base (éq.)	Temps de réaction	71	72	73
1	2	CH ₃ CN	t.a.	K ₂ CO ₃ (2)	88 heures	-	10%	78%
2	3,1	MeOH	100°C (micro-onde 150W)	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	5 minutes	-	Quantitatif	-
3	3,1	MeOH	100°C (micro-onde 150W)	-	5 minutes	-	Quantitatif	-

Le bromure **70** en présence de deux équivalents de benzylamine et de carbonate de potassium dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 88 heures n'a pas donné l'amine **70** escomptée. Par contre, le bromure déprotégé **73** a été formé avec 78% de rendement ainsi que 10% de produit d'élimination **72** (entrée 1). Une activation micro-onde pendant 5 minutes à 100°C avec ou sans carbonate de césium dans le méthanol (entrées 2 et 3) n'a pas, elle aussi, permis d'isoler l'amine **71**. Seul le composé d'élimination **72** s'est formé avec un rendement quantitatif.

Des essais similaires ont été réalisés en remplaçant la benzylamine par l'azoture de sodium dans le méthanol ou le DMF (schéma 121, tableau 49).

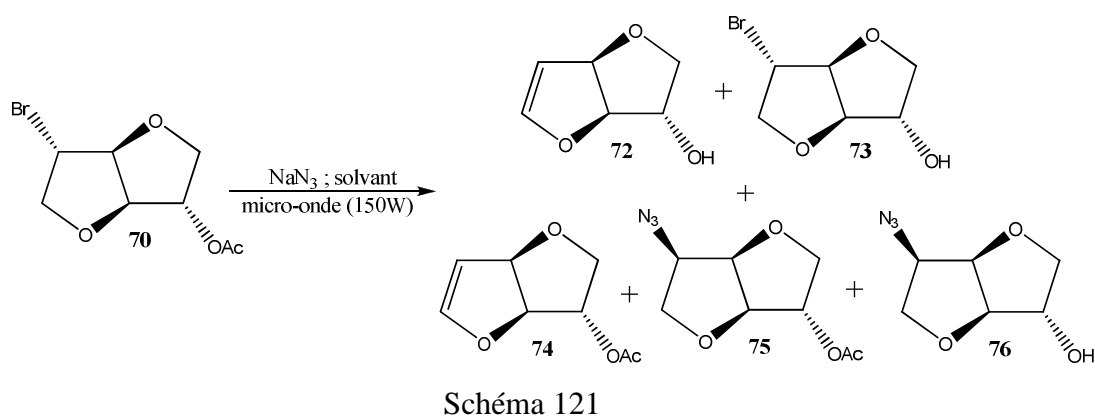


Tableau 49 : Essais de formation de l'azoture **75**

Entrée	NaN ₃ (éq.)	Solvant	Température	Temps de réaction	72	73	74	75	76
1	3,1	MeOH	100°C (micro-onde ; 150W)	5 minutes	-	94%	-	-	-
2	5	DMF	100°C (micro-onde ; 150W)	10 minutes	-	-	61%	-	-
3	5	DMF	100°C (micro-onde ; 150W)	45 minutes	-	-	61%	17%	-
4	5	DMF	80°C (micro-onde ; 150W)	60 minutes	-	-	61%	10%	-
5	5	DMF	50°C (micro-onde ; 150W)	90 minutes	-	-	61%	-	-
6	5	DMF	t.a.	44 heures	Pas de réaction				
7	5	DMF	80°C (thermique)	24 heures	-	-	61%	-	-

Le premier essai a été réalisé avec 3,1 équivalents d'azoture de sodium dans le méthanol à 100°C pendant 5 minutes avec une activation micro-onde. Dans ce cas, l'élimination et la substitution ne se sont pas produites, seul le bromure déprotégé **73** a été isolé avec un rendement de 94% (entrée 1). Le méthanol a alors été remplacé par le DMF (entrées 2 à 7), solvant polaire aprotique qui favorise les substitutions nucléophiles en solvantant efficacement les cations rendant ainsi plus nucléophile mais aussi plus basique l'azoture de sodium. Que ce soit sous activation micro-onde à 100°C, à 80°C ou à 50°C (entrées 2 à 5) ou dans des conditions thermiques (entrée 7), la déprotection de l'acétate n'a pas eu lieu mais le produit d'élimination **74** est présent à 61%. Néanmoins, l'azoture ciblé **75** a été isolé mais avec des rendements inférieurs à 20% (entrées 3 et 4). Une diminution de la température de 80°C à 50°C, bien que le temps réactionnel soit augmenté, ne donne pas un meilleur rendement. Il est à noter que, si la réaction est réalisée à température ambiante, le substrat de départ reste inchangé (entrée 6). N'ayant pas réussi à optimiser cette voie de synthèse, elle a été abandonnée.

Concernant la deuxième voie, nous avons voulu fonctionnaliser en premier lieu l'alcool exocyclique du composé **67**. Ainsi la fonction hydroxyle libre a été tosylée en présence de chlorure de tosylate dans la pyridine à température ambiante pendant 22 heures. Le tosylate **77** ainsi formé avec un rendement de 83% a ensuite été traité avec de la benzylamine en adaptant les conditions de Kumar et coll.¹²² A 180°C pendant 22 heures, la substitution nucléophile a lieu en même temps que la déprotection de l'acétate et l'aminoalcool **78** a été isolé avec un rendement de 86% avec la présence d'acétate de benzylamide formé quantitativement (schéma 122).

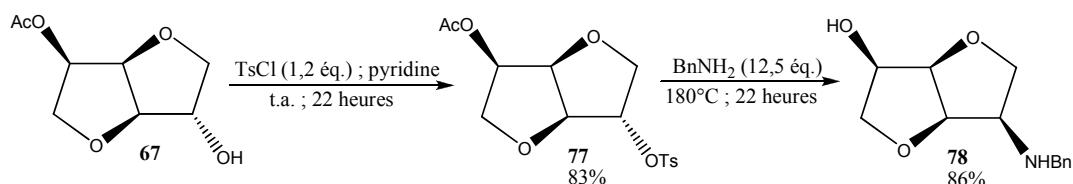


Schéma 122

Une réaction de Mitsunobu a alors été réalisée sur l'hydroxyle endocyclique du produit **78** selon les conditions décrites par Van der Eycken et coll.¹²⁵ En ajustant la quantité des réactifs (triphénylphosphine, DIAD, acide benzoïque) jusqu'à 1,5 équivalent pour effectuer la réaction de Mitsunobu sur un seul groupement alcool, l'amine monobenzylée **79** est isolée avec un rendement de 57%. Cette dernière est ensuite traitée avec 1,1 équivalent de méthylate de sodium pendant 40 heures à température ambiante pour obtenir l'aminoalcool **80** avec un rendement quantitatif. Par contre, la réaction de tosylation ultérieure, réalisée dans les mêmes conditions que celles de l'hydroxyacétate **67**, n'est pas sélective. En effet, l'amine benzylée réagit aussi pour obtenir le tosylate **81** avec un rendement de 17% et 48% en présence respectivement de 1,2 équivalent et de 2,2 équivalents de chlorure de tosyloxy (schéma 123). Le produit **81** a été obtenu avec plusieurs produits secondaires non-identifiés. L'amine tosylée étant difficile à cliver efficacement, cette voie de synthèse a été abandonnée.

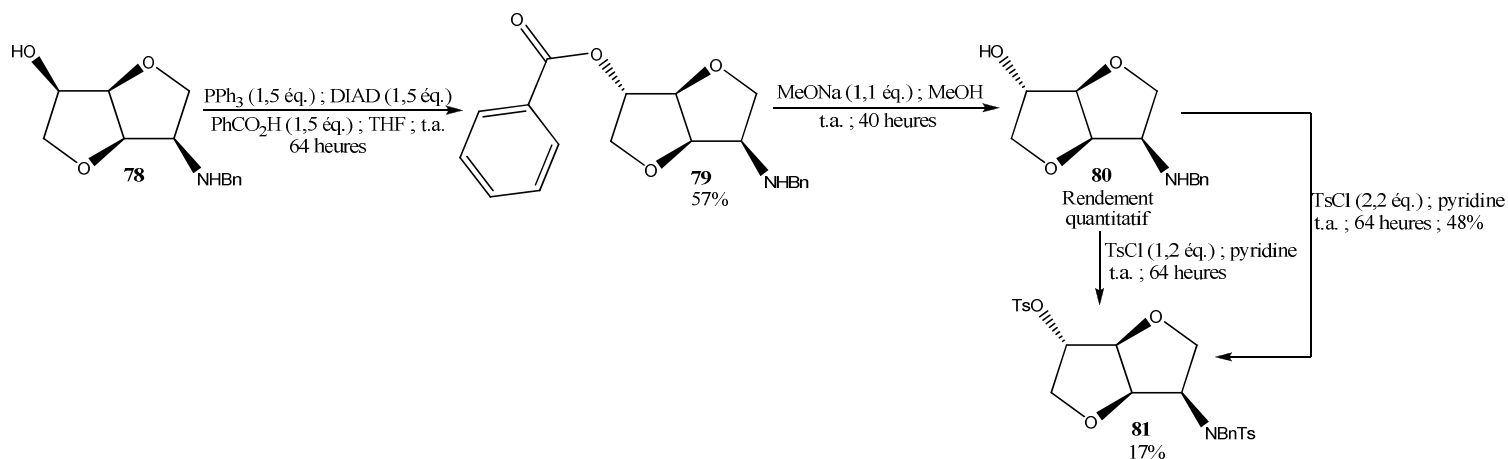


Schéma 123

Afin d'éviter la tosylation de l'amine **80**, nous avons repris cette synthèse en introduisant tout d'abord l'azoture de sodium qui pourra par la suite être réduit en amine primaire. Le tosylate **77** a donc été substitué par l'azoture de sodium dans le DMF à 120°C pendant 17 heures puis trois heures supplémentaires à 140°C. L'azoture **82** a ainsi été isolé avec un rendement de 80% sans clivage de l'acétate comme lors du traitement avec la

benzylamine. Le produit **82** a été déprotégé selon les conditions décrites par Mandal et coll.¹⁶³ mettant en jeu du carbonate de potassium dans le méthanol à température ambiante pendant 2 heures. L'alcool **83** ciblé a été isolé avec un rendement de 82% (schéma 124).

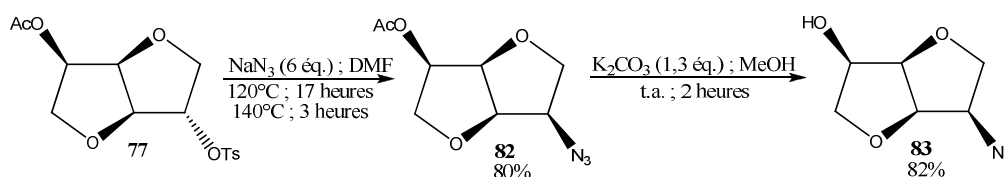


Schéma 124

Le carbone portant la fonction hydroxyle libre a ensuite été isomérisé *via* une réaction de Mitsunobu suivie d'une saponification dans les conditions décrites précédemment. Les rendements en produits **84** et **85** sont respectivement de 60% et 86%. La tosylation ultérieure conduit, dans les conditions habituelles, au tosylate ciblé **86** avec un rendement de 83%. Par contre, le traitement de ce dernier avec la benzylamine à 160°C, nécessaire à l'introduction directe de l'amine secondaire avant la réduction de l'azoture, n'a donné que des produits de dégradation non caractérisés (schéma 125).

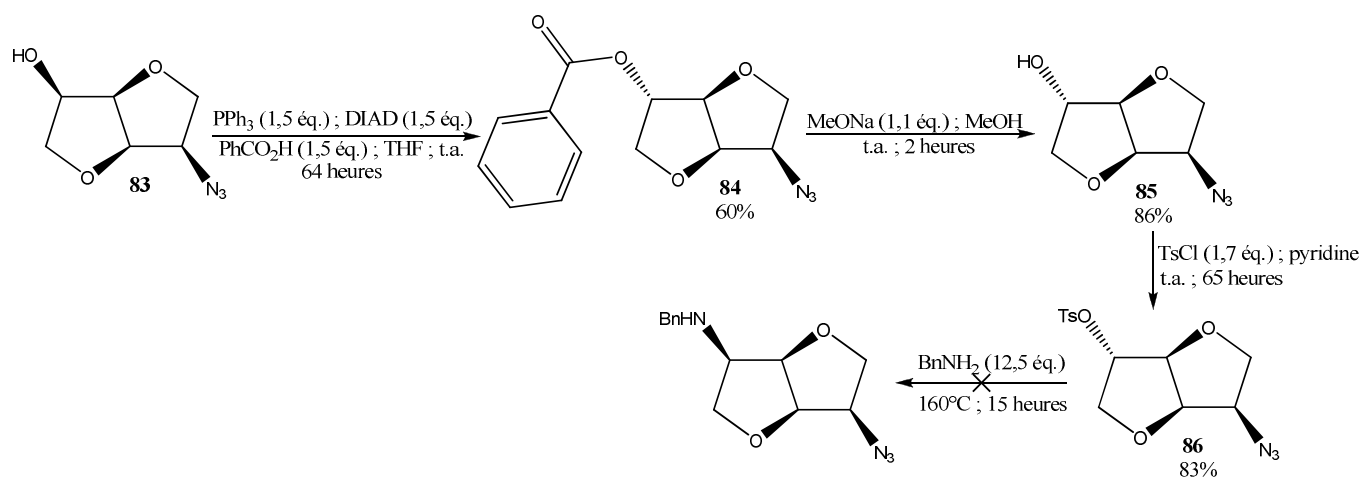


Schéma 125

Une autre voie utilisant le benzoate **84** comme substrat est envisagée. Après la réduction de l'azoture en amine et la protection de cette dernière par un groupement Boc. Le benzoate **87** pourrait être clivé puis l'alcool formé correspondant serait tosylé avant d'être substitué par l'azoture de sodium. L'amine protégée **88** serait ensuite méthylée avant la réduction de l'azoture pour former le composé diazoté **89**, intermédiaire clé de cette synthèse (schéma 126).

¹⁶³ Maity J. K., Mukherjee S., Drew M. G. B., Achari B., Mandal S. B.; *Carbohydrate Res.*; **2007**; 342; 2511-2521

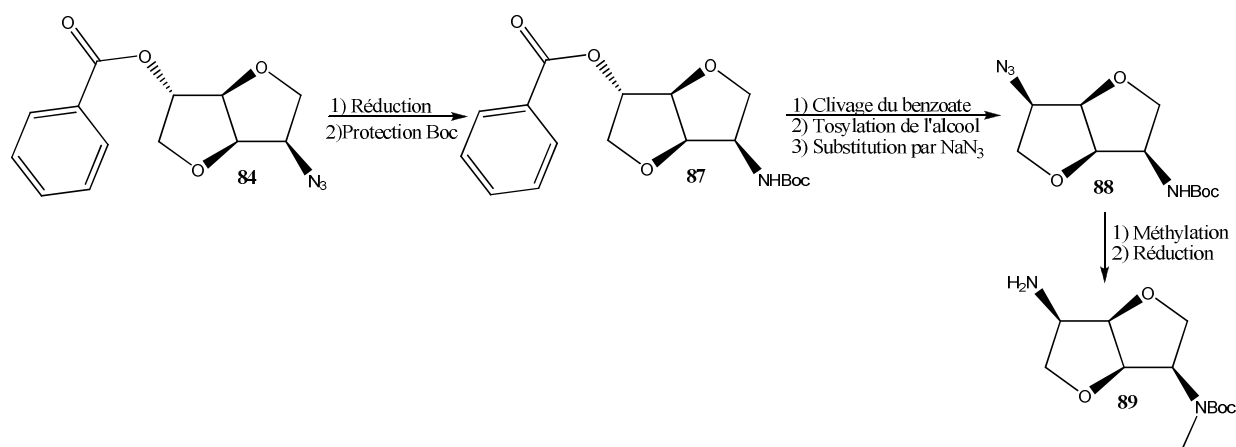


Schéma 126

La fonction carbamate de cet intermédiaire **89** pourrait être réduite pour former une diamine de type primaire/tertiaire **90**. Cette dernière serait ensuite engagée dans une amination réductrice et donner un ligand de type secondaire/tertiaire. De plus, la fonction carbamate pourrait être clivée en milieu acide au lieu d'être réduite et ainsi former la diamine primaire/secondaire **91** pouvant elle aussi être engagée dans une réaction d'amination réductrice conduisant ainsi à un ligand de type secondaire/secondaire possédant deux groupements différents (schéma 127). Cette dernière stratégie est plus longue mais semble moins contraignante vis-à-vis de la formation de produits non-désirés et permettrait aussi la synthèse d'une plus grande variété de ligands pour la réaction de couplage oxydant.

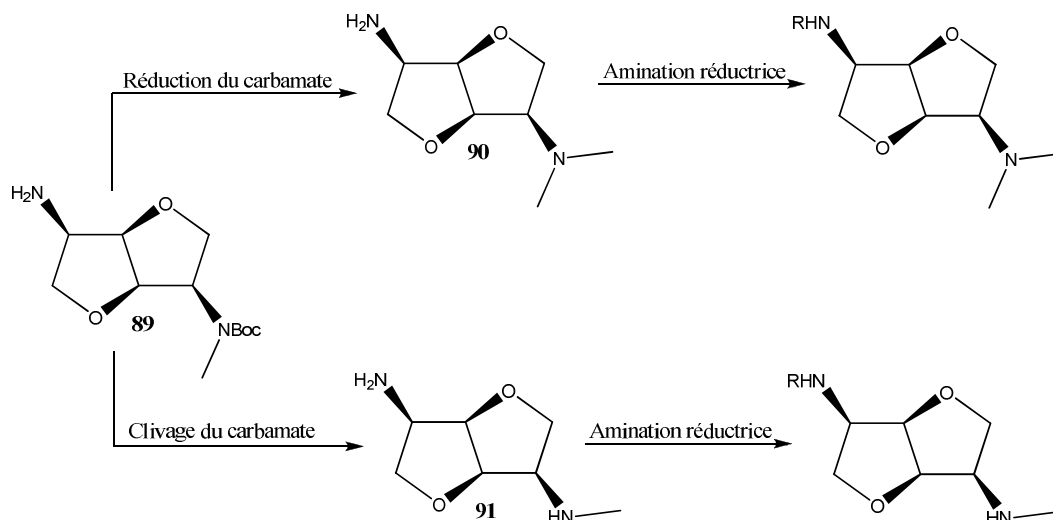


Schéma 127

Les dianhydrohexitols sont une famille de produits très modulable, de nombreuses structures sont possibles en conservant, ou non, le bicyclic tétrahydrofurannique. Nous avons tenté, mais sans succès, de créer un cycle pyrrolidinique au sein de la structure isomannide pour synthétiser un analogue contraint du dérivé de la proline de Nakajima.¹⁰² La

fonctionnalisation des groupements hydroxyles des isohexides permettent d'inclure une grande variété de fonctions, tout en gardant le bicyclic, en particulier sans la symétrie C_2 des séries isomannide et isoidide. Nous avons ainsi synthétisé onze diamines, dont cinq dans la série isoidide, et une diimine qui seront testées pour la réaction de couplage oxydant catalysée au cuivre (I) de dérivé du 2-naphtol.

Chapitre 3

Afin de tester les différentes diamines des séries isomannide et isoidide ainsi que l'imine **52** précédemment formées et de déterminer les meilleures conditions réactionnelles, le couplage oxydant, mettant en jeu leurs complexes de cuivre (I) a été conduit en prenant le 2-naphtol puis le 3-hydroxy-2-naphtoate de méthyle comme substrats standards. Puis, cette étude a été étendue à d'autres esters (schéma 128 : R= Bn, *i*-Pr, *n*-hex) avant de procéder à des réactions d'hétérocouplage.

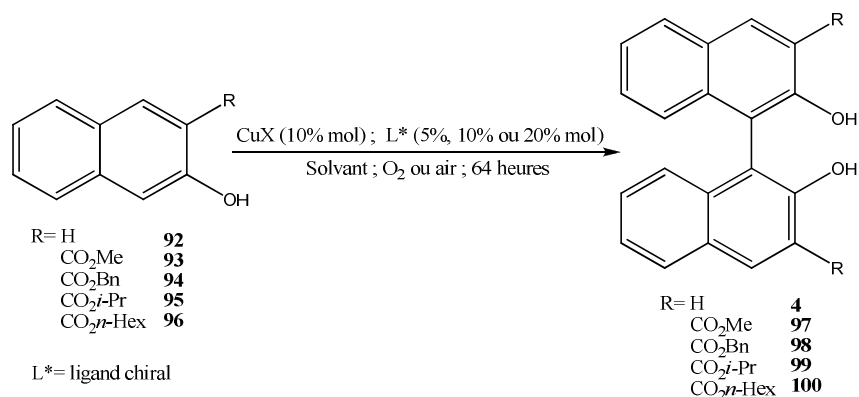


Schéma 128

I Homocouplage du 2-naphtol

I-1 Influence des ligands

Les activités catalytiques des complexes de cuivre (I) chiraux préparés *in situ* à partir du triflate de cuivre et des ligands **33**, **34**, **36**, **52**, **54**, **55**, et **57** à **59** ont été évalués pour le couplage oxydant énantiosélectif du 2-naphtol. Dans les conditions classiques, le 2-naphtol est additionné sur le complexe Cu(I) (10% molaire)/diamine (10% molaire) en solution dans le dichlorométhane, le co-oxydant étant l'oxygène contenu dans l'air afin de limiter les sous-produits de suroxydation. Ne constatant pas d'évolution de la réaction par CCM, la réaction a été stoppée au bout de 64 heures (schéma 129).

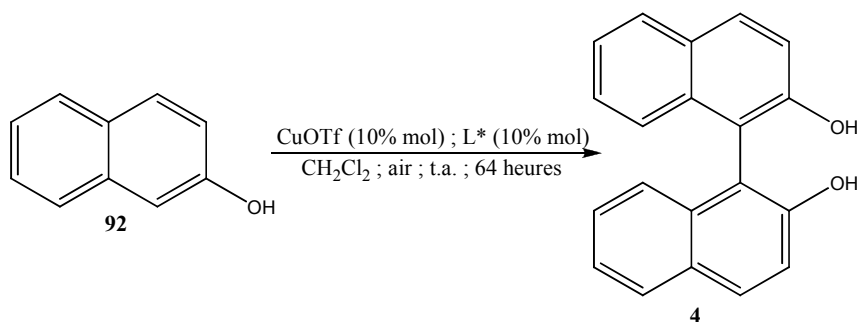


Schéma 129

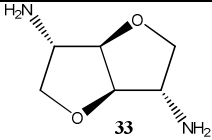
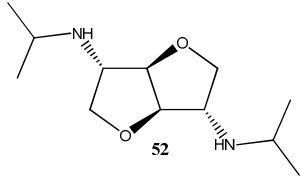
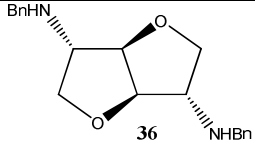
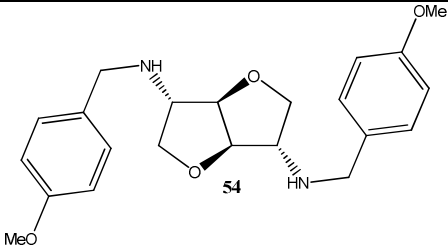
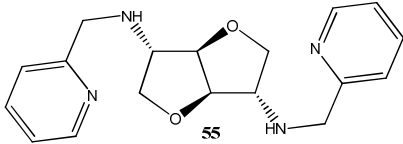
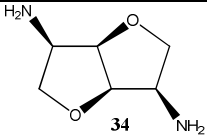
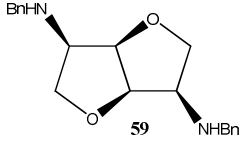
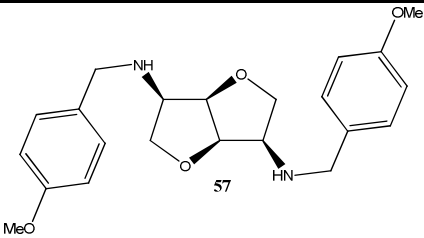
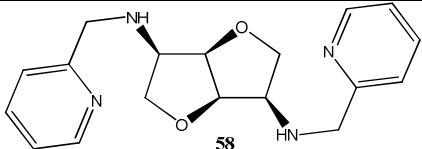
Les conversions ont été déterminées par RMN du proton sur le brut réactionnel, après purification sur colonne de gel de silice, les rendements et les excès énantiomériques par HPLC chirale. En vue de déterminer les conditions HPLC optimales, le BINOL **4** racémique a été formé selon le même protocole avec la même source de cuivre avec comme ligand la TMEDA qui a donné de bons résultats.¹⁰¹

Les résultats obtenus avec ces divers ligands sont consignés dans le tableau 50.

De manière générale, nous constatons que les diamines appartenant à la série isoldide conduisent à des conversions et des rendements moins élevés que leurs analogues de la série isomannide (entrées 1 à 4 et 6 à 8). Il y a cependant une exception pour les diamines possédant un groupement pyridyle (entrées 5 et 9). Dans ce cas, le ligand **55** s'avère plus efficace avec une conversion et un rendement qui augmentent respectivement de 18% et 38% par rapport au ligand **58**. Avec ce dernier, les composés de suroxydation sont formés préférentiellement par rapport au diastéréoisomère **55**, les différences entre conversion et rendement étant respectivement de 49% et 19%. Par contre, les excès énantiomériques sont du même ordre de grandeur et n'excèdent pas les 10%.

Si nous comparons les ligands de la série isoldide entre eux, nous remarquons que la présence d'un groupe isopropyle (entrée 2), plus encombrant qu'un atome d'hydrogène (entrée 1) ou qu'un benzyle substitué ou non (entrées 3 et 4) augmente fortement la conversion au détriment du rendement. Par contre, ceci n'a aucune influence sur l'énantiosélection qui reste nulle. Seul le ligand **55** se démarque ; la conversion et le rendement (respectivement 88% et 59%) sont les meilleurs de cette série et il conduit à un faible excès énantiomérique (5%).

Tableau 50 : Influence des ligands sur la réaction de couplage oxydant du 2-naphtol 1

Entrée	Ligand	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1	 33	18	8	rac
2	 52	62	3	rac
3	 36	28	13	rac
4	 54	23	5	rac
5	 55	88	59	5 (<i>R</i>)
6	 34	67	50	10 (<i>R</i>)
7	 59	69	47	rac
8	 57	61	48	rac
9	 58	60	11	8 (<i>R</i>)

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 95/5

Parmi les ligands de la série isomannide, ce sont les ligands **34** et **59** qui donnent globalement de meilleurs résultats (entrées 7 et 8) ; les rendements sont de l'ordre de 50% et les conversions de 70%. Quant au ligand **57**, la conversion, légèrement plus faible avec un rendement du même ordre que les autres diamines, montre qu'il défavorise la suroxydation. Par contre, le racémique est obtenu avec les diamines **59** et **57** et l'excès énantiomérique de 10% est observé avec la diamine **34**. Celui-ci reste assez faible par rapport aux résultats reportés dans la littérature qui excèdent rarement 20% que ce soit avec les dérivés de la proline¹⁰² ou de la *cis*-décaline.¹⁰⁴

Les différences de comportement entre les deux familles de ligands peuvent être attribuées à leurs différents modes de complexation. Pour les dérivés **33**, **36**, **52** et **54** de la série isoidide, les deux atomes d'azotes sont trop distants pour favoriser une complexation bidentée des deux atomes d'azote contrairement aux ligands **34**, **59** et **57** (figure 19).¹⁶⁴ En effet, d'une part, la distance de 5.911 Å entre les deux atomes d'azote du ligand **33** est trop importante comparée à celle de la diamine **34**. D'autre part, la position des atomes d'azote est telle que le bicycle tétrahydrofurannique rend impossible la formation d'un complexe bidenté.

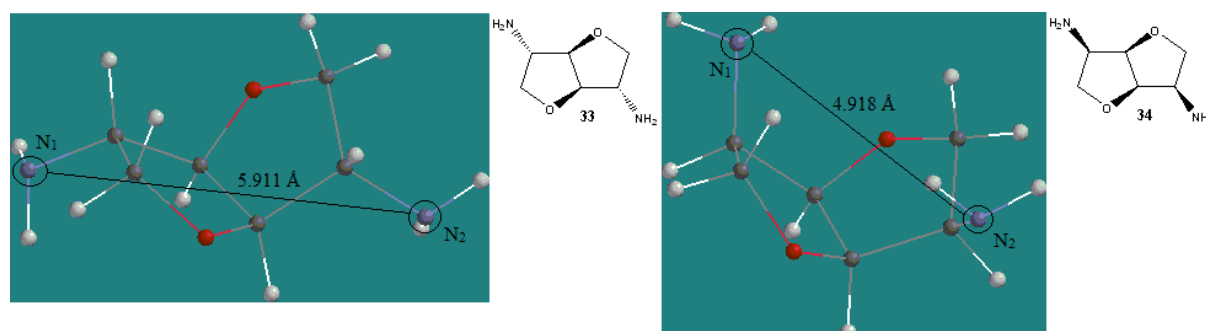


Figure 19

Dans le cas des ligands de la série isoidide, vu les faibles conversions et rendements, il est possible d'envisager la complexation du cuivre par un seul atome d'azote pour donner des complexes monodentes. Ce genre de complexe conduit généralement à de faibles rendements (complexe A, figure 20).⁹⁷ Le résultat obtenu avec la diamine **55** contenant un groupe pyridyle qui tranche avec ceux de la série isoidide corrobore l'hypothèse précédente. En effet, avec ce ligand, il est possible d'avoir le complexe bidenté B qui a permis de catalyser la réaction avec un bon rendement. Pour la série isomannide, des complexes bidentés sont *a*

¹⁶⁴ Calculs effectués sur SPARTAN Student V4.1.2 ; Calcul : equilibrium geometry en semi-empirique PM3 puis mesure de distance

priori possibles et permettent de catalyser la réaction avec un meilleur rendement (complexe C, figure 20).

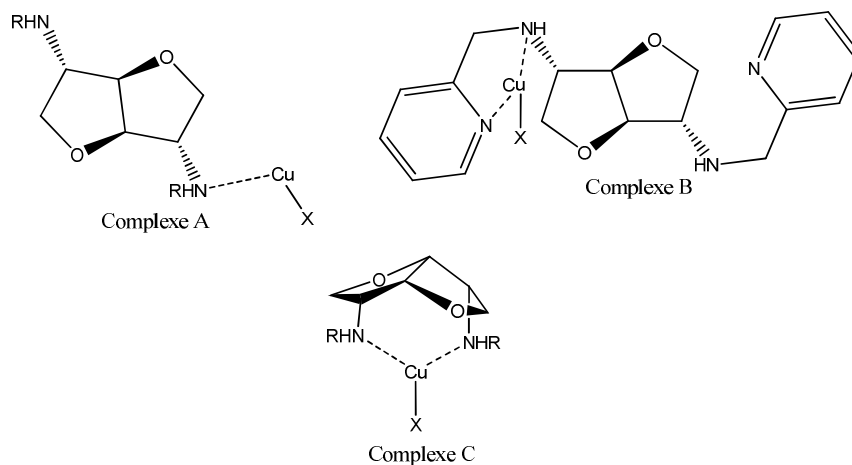


Figure 20

Quant au dérivé **58** de la série isomannide possédant un motif pyridine, deux types de complexations peuvent être concurrentielles. Du fait de la proximité des quatre atomes d'azote, plusieurs sites de coordination peuvent être envisagés, le premier entre les deux azotes exocycliques (complexe D, figure 21) et le second entre un azote situé sur le cycle THF et un autre appartenant au motif pyridine formant ainsi un complexe de type E (figure 21). Ces deux modes de coordination, ne pouvant être exclus, pourraient expliquer que, dans ce cas, le complexe formé avec la diamine **55** s'avère plus efficace que celui de son diastéréoisomère **58** (tableau 1, entrées 5 et 9). Il est à noter que dans le cas du complexe E, un des deux atomes d'azote disponible pourrait se complexer au cuivre formant un complexe tridenté défavorable à la cinétique du couplage oxydant.

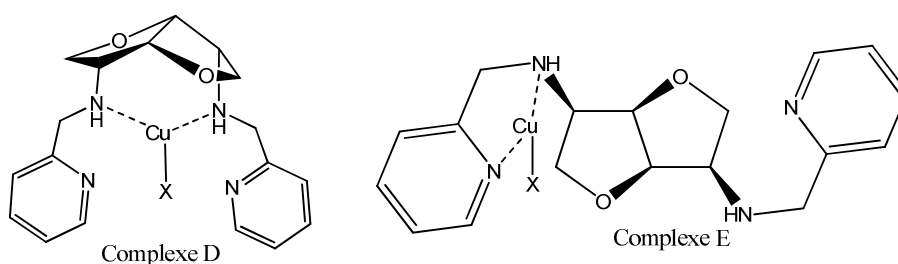


Figure 21

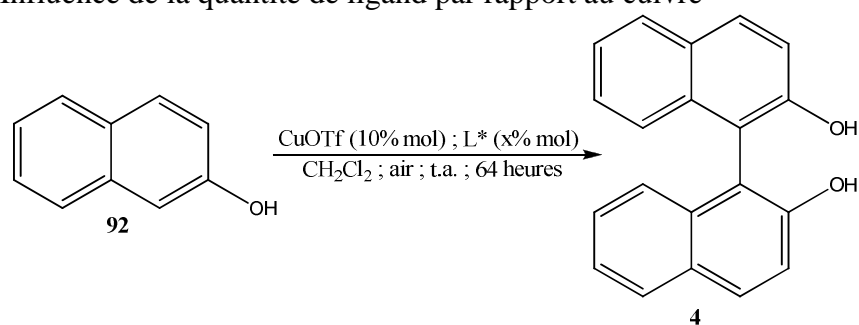
Les ligands monodentes de la série isoidide ne sont pas adaptés pour cette réaction, quelle que soit la diamine utilisée, le racémique est obtenu et les rendements sont faibles. Seule la diamine **55** donne des rendements et conversions corrects même si les excès sont peu

élevés car elle permet la formation d'un complexe bidenté qui semble indispensable pour obtenir un rendement correct pour la réaction de couplage oxydant.

I-2 Influence du rapport Cuivre/Ligand

Le rapport cuivre/ligand (Cu/L*) dans le milieu réactionnel a été étudié en vue de déterminer le mode de complexation des ligands. En conservant les conditions réactionnelles préalablement établies soit l'utilisation de 10% molaire de triflate de cuivre par rapport au 2-naphtol, du dichlorométhane comme solvant et à température ambiante, les ratios cuivre/ligand de 1/2, 1/1 et de 1/0,5, suivant le ligand utilisé, ont été étudiés et les résultats sont présentés dans le tableau 51. Les ligands **54** et **55**, et **58** ont été choisis pour leurs différents modes de complexation.

Tableau 51 : Influence de la quantité de ligand par rapport au cuivre



Entrée	Ligand	Ratio Cu/L*	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1		1 / 1	23	5	rac
2		1 / 2	33	15	12 (R)
3		1 / 0,5	59	28	6 (R)
4		1 / 1	88	59	5 (R)
5		1 / 0,5	72	20	15 (R)
6		1 / 1	60	11	8 (R)

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 95/5

Dans le cas du ligand **54**, le rendement et la conversion augmentent avec la quantité de ligand dans le milieu (entrées 1 et 2). En effet, le rendement de 15% et l'excès énantiomérique de 12% obtenus avec le rapport Cu/L* de 1/2 montrent que le cuivre a besoin de deux fois plus de ligand pour remplir sa sphère de coordination et ainsi améliorer réactivité et énantiosélectivité (figure 22). Ainsi, la diamine **54** ainsi que les autres ligands de la série isoldide sont donc des ligands monodentes.

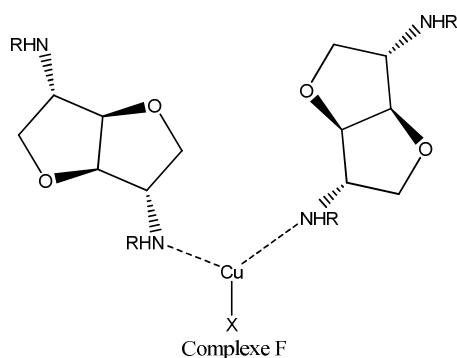


Figure 22

Avec le système composé de la diamine **55** et du triflate de cuivre, une baisse du rendement est observée avec la diminution de la quantité de ligand mise en jeu (tableau 51, entrées 3 et 4). Toutefois, le rendement élevé obtenu par rapport à la diamine **54** et aux autres diamines de la série isoldide avec un rapport Cu/L* de 1/1 suggère que chaque mole de ligand **55** se comporte comme un ligand bidentate pour le cuivre afin qu'il puisse remplir sa sphère de coordination. De plus, la baisse de la conversion et du rendement observé avec l'utilisation d'un rapport Cu/L* de 1/0,5 suggère qu'un complexe de type B se forme préférentiellement dans le milieu réactionnel quelle que soit la quantité de ligand mis en jeu (figure 23).

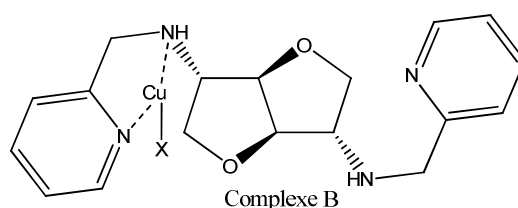


Figure 23

Au contraire, bien que les rendements obtenus soient faibles, une hausse du rendement et de l'excès énantiomérique est observée en diminuant la quantité du ligand **58** dans le milieu (tableau 51, entrées 5 et 6). Ce dernier se comporte donc comme le système bimétallique G

envisagé (figure 24). Cependant, le ratio cuivre/ligand n'a aucun effet sur l'excès énantiomérique qui reste de l'ordre de 15%.

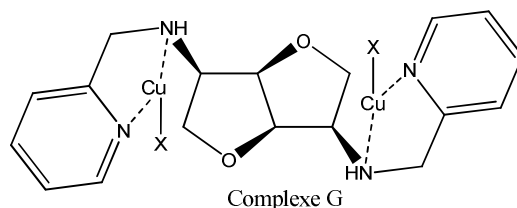
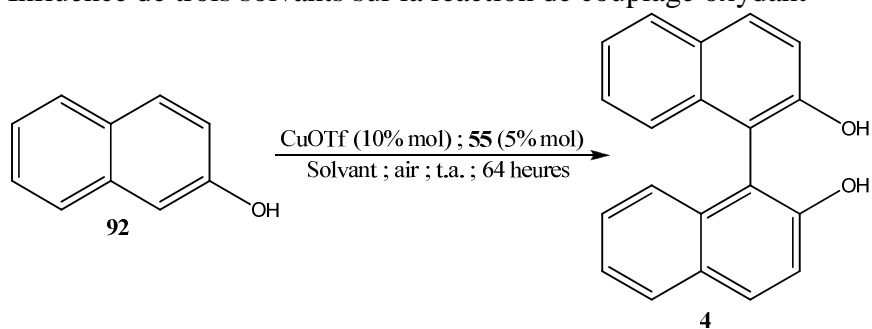


Figure 24

I-3 Influence de la nature du solvant

Afin d'étudier l'influence du solvant sur le couplage oxydant, le dichlorométhane, l'acétonitrile et le 1,2-dichloroéthane, qui sont les solvants les plus couramment employés pour réaliser ce type de réaction, ont été testés avec le ligand **55**. Les autres paramètres de la réaction restant identiques à savoir le ratio CuOTf/ligand **55** est de 1/0,5 avec une utilisation de 10% molaire de triflate de cuivre (tableau 52).

Tableau 52 : Influence de trois solvants sur la réaction de couplage oxydant



Entrée	Ligand	Solvant	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1		CH ₂ Cl ₂	59	28	6 (<i>R</i>)
2		CH ₃ CN	47	24	6 (<i>R</i>)
3		Cl(CH ₂) ₂ Cl	31	4	rac

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 95/5

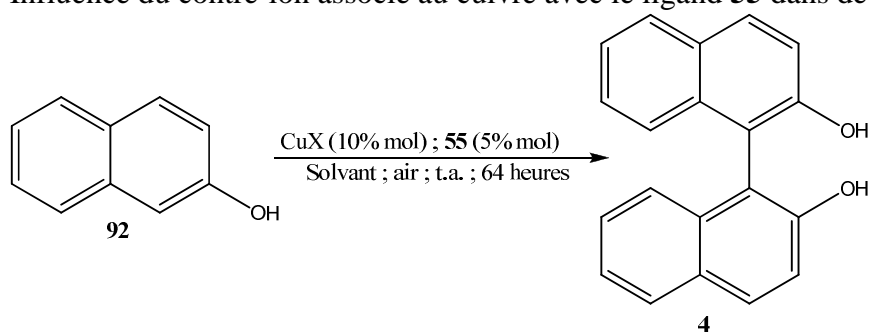
Avec le dichlorométhane et l'acétonitrile, les rendements et énantiosélectivités obtenus sont similaires avec respectivement 28% et 24% de rendement et 6% d'excès énantiomérique

(entrées 1 et 2). Néanmoins, la conversion est légèrement supérieure dans le dichlorométhane montrant une suroxydation plus importante. Par contre, le 1,2-dichloroéthane n'est pas un bon solvant pour le couplage, seul 4% de BINOL **4** a été isolé.

I-4 Influence de la source de cuivre I

Plusieurs sources de cuivre (I) ont été évaluées pour réaliser la réaction de couplage oxydant du 2-naphtol : le triflate de cuivre, l'iodure de cuivre et le chlorure de cuivre. Ces sels ont été mis en présence du ligand **55**, seul ligand de la série isoidide à donner de bonnes conversions et des rendements corrects, pour le couplage du 2-naphtol dans le dichlorométhane et l'acétonitrile. Ces deux solvants ont conduit aux meilleurs résultats répertoriés (tableau 53).

Tableau 53 : Influence du contre-ion associé au cuivre avec le ligand **55** dans deux solvants



Entrée	Ligand	Solvant	CuX	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1		CH ₂ Cl ₂	CuOTf	59	28	6 (<i>R</i>)
2			CuI	99	11	rac
3			CuCl	74	62	rac
4		CH ₃ CN	CuOTf	47	24	6 (<i>R</i>)
5			CuI	82	19	rac
6			CuCl	87	45	rac

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 95/5

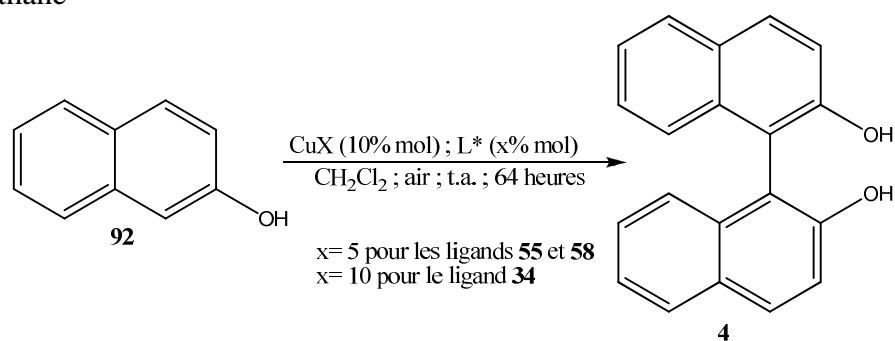
L'étude de l'influence de la nature du sel de cuivre sur le 2-naphtol a d'abord été réalisée selon un rapport Cu/L* de 1/0. Quelle que soit la source de cuivre utilisée, l'excès énantiomérique reste inférieur à 10%. De plus, dans le dichlorométhane, les rendements avec

le triflate et l'iodure de cuivre (entrées 1 et 2) sont similaires mais la conversion est supérieure avec l'iodure de cuivre. C'est avec le chlorure de cuivre (entrée 3) que le meilleur rendement (62%) a été observé. Quel que soit le solvant, c'est avec l'iodure de cuivre que la suroxydation est la plus élevée, le rendement étant le plus faible (11 et 19%) alors que les conversions sont importantes (99 et 82%, entrées 2 et 5). Quant à l'utilisation du chlorure de cuivre, la même tendance est observée dans l'acétonitrile ou le dichlorométhane, le rendement en BINOL **4** racémique étant de respectivement 62 et 45% (entrées 3 et 6).

Considérant que le chlorure de cuivre ne permet pas d'observer une quelconque énantiosélectivité, seuls les triflate et iodure de cuivre ont été étudiés avec les ligands de la série isomannide **34**, **58** et **59** dans le dichlorométhane, solvant pour lequel des produits secondaires de suroxydation sont formés en plus faible quantité. Sinon, les conditions du couplage oxydant sont les mêmes que celles utilisées avec le ligand **55**, seul un ratio Cu/L* de 1/1 a été employé. Par contre, celui-ci est de 1/0,5 pour l'utilisation du ligand **58** (tableau 54).

Que ce soit avec le ligand **34** ou avec le ligand **59**, le triflate de cuivre est plus efficace que l'iodure de cuivre en termes de conversion et de rendement, les énantiosélectivités étant similaires (entrées 1 à 4). Ce comportement est aussi observé avec le ligand **58** (entrées 5 et 6), cependant les sous-produits sont formés de manière plus importante avec le triflate de cuivre qu'avec son homologue iodé. Il est à noter que le chlorure de cuivre donne dans ce cas les meilleurs conversions et rendements bien que les sous-produits soient encore présents en grande quantité. Par contre, aucune énantiosélectivité n'est observée (entrée 7).

Tableau 54 : Influence du contre ion associé au cuivre avec les ligands **34**, **58** et **59** dans le dichlorométhane



Entrée	Ligand	CuX	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1	 34	CuOTf	67	50	10 (<i>R</i>)
2		CuI	26	5	15 (<i>R</i>)
3	 59	CuOTf	69	47	rac
4		CuI	16	1	nd
5	 58	CuOTf	60	11	8 (<i>R</i>)
6		CuI	48	22	11 (<i>R</i>)
7		CuCl	96	46	rac

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isooctane/*i*-PrOH : 95/5

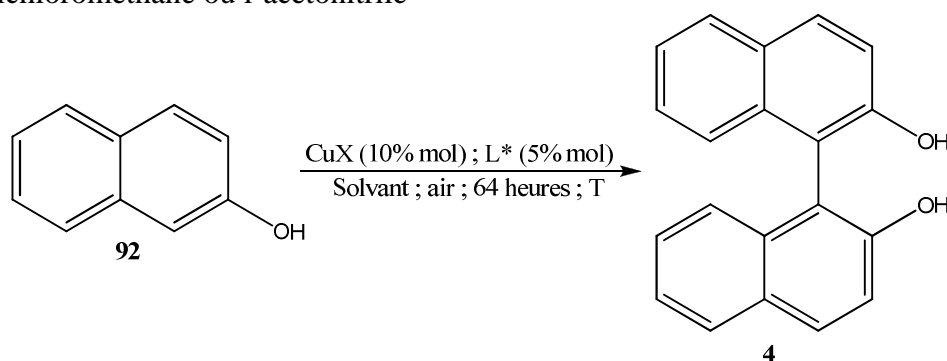
L'utilisation du triflate ou de l'iodure de cuivre avec les ligands des deux séries conduisent à des résultats assez proches en terme d'énantiosélectivité ; l'analogue chloré bien que plus intéressant quant aux rendements obtenus, ne fournit que le BINOL **4** sous sa forme racémique.

I-5 Influence de la température

Deux sources de cuivre (I), le triflate de cuivre et l'iodure de cuivre, ont été engagées à différentes températures afin d'étudier l'influence de celle-ci sur la réaction de couplage oxydant du 2-naphtol. Cette réaction a été réalisée dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile en présence du ligand **55** avec un ratio Cu/L* de 1/0,5. Dans le dichlorométhane, le couplage oxydant a été étudié à 0°C, à température ambiante et au reflux du solvant alors que dans l'acétonitrile, les températures choisies sont 45°C et la température ambiante (tableau 55).

Dans le dichlorométhane et avec le triflate de cuivre, la conversion croît avec la température (entrées 1, 3 et 5) ainsi que le rendement entre une température de 0°C et la température ambiante (entrées 1 et 3). Par contre, le faible rendement obtenu au reflux du dichlorométhane montre que la suroxydation est favorisée quand le milieu réactionnel est chauffé (entrée 5). En utilisant l'iodure de cuivre, les plus faibles rendements et conversion sont observés quand la réaction a été réalisée à température ambiante (entrée 4). Aux autres températures, les conversions obtenues sont du même ordre de grandeur mais le rendement augmente avec la température.

Tableau 55 : Influence de la température avec le ligand **55**, le triflate ou l'iodure de cuivre dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile



Entrée	Ligand	Solvant	CuX	Température (°C)	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1		CH ₂ Cl ₂	CuOTf	0	31	5	rac
2			CuI	0	64	38	6 (R)
3			CuOTf	t.a.	47	24	6 (R)
4			CuI	t.a.	59	28	6 (R)
5			CuOTf	reflux	77	13	8 (R)
6			CuI	reflux	67	50	4 (R)
7		CH ₃ CN	CuOTf	t.a.	59	28	6 (R)
8			CuI	t.a.	82	19	rac
9			CuOTf	45	63	15	rac
10			CuI	45	99	17	7 (R)

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 95/5

Dans l'acétonitrile, des résultats similaires à ceux obtenus dans le dichlorométhane sont observés avec le triflate de cuivre (entrées 7 et 9). En effet, malgré une hausse plus faible de la conversion, la formation de sous-produits de suroxydation est favorisée avec la montée en température. En utilisant l'iodure de cuivre, la conversion et le rendement montrent une

réactivité similaire à celle du triflate de cuivre mais avec de meilleures conversions (entrées 8 et 10). Néanmoins, les excès énantiomériques sont toujours inférieurs à 10% quelles que soient les conditions.

Avec le couplage du 2-naphtol, les rendements dépassent difficilement 50%, malgré des conversions supérieures à 80%, et les excès énantiomériques atteignent au mieux 15%. En comparant nos résultats par rapport à ceux décrits dans la littérature pour cette réaction, nos rendements sont plus faibles mais l'énantiosélectivité est du même ordre.

II Homocouplage du 2-hydroxy-3-naphtoate de méthyle

II-1 Influence des ligands

Les ligands synthétisés ont aussi été testés pour la réaction de couplage oxydant du 2-hydroxy-3-naphtoate de méthyle **93**. D'après Nakajima, les esters de l'acide 3-hydroxy-2-naphtoïque, moins réactifs, pourraient donner de meilleurs excès que le BINOL **4** car le carbonyle de l'ester se coordinerait aussi au cuivre rigidifiant ainsi l'état de transition en bloquant la libre rotation de la liaison O-naphtyle (figure 25).¹⁰² Ainsi, une face est plus disponible favorisant la formation d'un seul énantiomère.

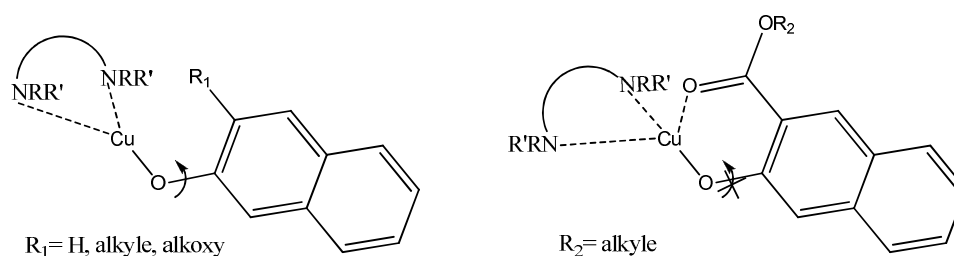


Figure 25

La réaction de couplage du 2-hydroxy-3-naphtoate de méthyle a été réalisée sous atmosphère d'oxygène dans le dichlorométhane en présence d'iodure de cuivre qui sont le solvant et le sel ayant conduit aux résultats les plus intéressants en terme d'énantiosélectivité lors du couplage oxydant du 2-naphtol **92** (tableaux 54 et 55). Puisqu'aucune conversion n'a été observée à température ambiante, la réaction a été réalisée au reflux du dichlorométhane.

Les ligands de la série isoidide ne donnent, après 64 heures de réaction, que des conversions faibles à moyennes sans aucune énantiosélectivité (tableau 56, entrées 1 à 5). La

diamine primaire, bien qu'elle conduise à 42% de conversion, ne permet pas d'isoler plus de 5% de composé biarylique **7** (entrée 1) ce qui montre la formation d'une forte proportion de produits de suroxydation. Ceux-ci sont à priori obtenus en plus petite quantité avec les diamines secondaires **36**, **52** et **54** (entrées 2 à 4) mais la vitesse de la réaction est moins grande surtout pour les diamines **36** et **54** qui possèdent un noyau aromatique car le taux de conversion est de l'ordre de 10% (entrées 3 et 4). La diamine comportant un motif pyridine est la plus active de toutes et, à notre grande surprise, elle ne conduit à aucun sous-produits (entrée 5).

Un essai a été réalisé avec la diimine **53** (entrée 6) mais cette dernière s'est dégradée lors de la réaction. La RMN du brut réactionnel a montré la présence de nitrobenzaldéhyde comme l'atteste le signal à 10,17 ppm caractéristique de la fonction aldéhyde (figure 26).

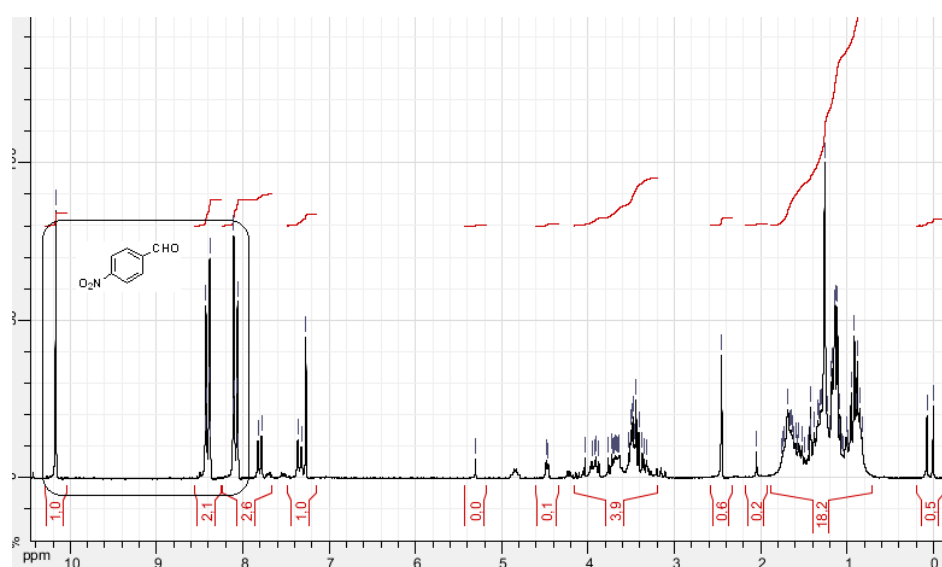
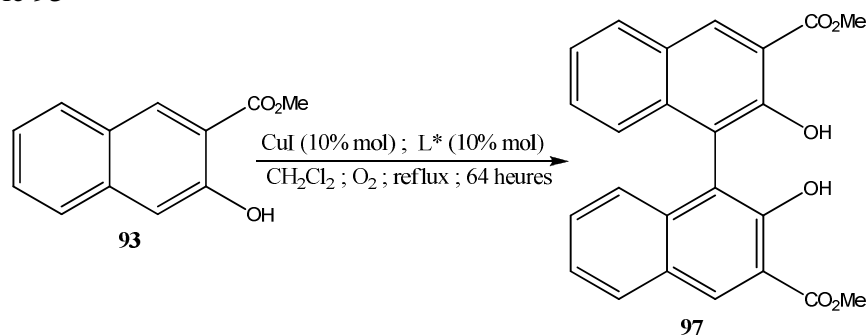
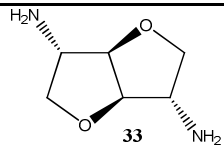
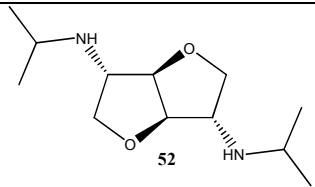
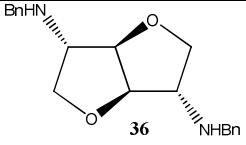
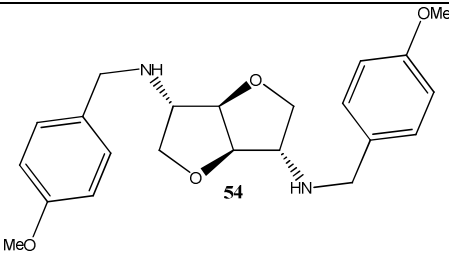
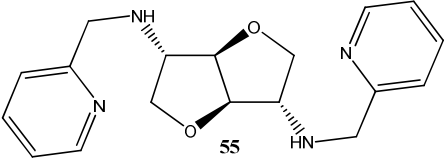
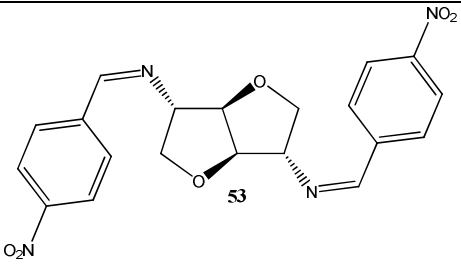


Figure 26

Tableau 56 : Influence des ligands de la série isosidide sur la réaction de couplage oxydant de l'ester méthylé **93**



Entrée	Ligand	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1	 33	42	5	rac
2	 52	32	2	rac
3	 36	10	4	rac
4	 54	13	5	rac
5	 55	50	50	rac
6	 53	7	6	rac

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 80/20

La formation de l'aldéhyde mais aussi de la diamine **33** serait due à l'hydrolyse de l'imine catalysée par le cuivre. L'eau serait issue de la réaction de couplage et proviendrait de la réduction de l'oxygène de l'air qui participe au cycle catalytique selon le mécanisme proposé par Kozlowsky¹¹⁴ pour le couplage oxydant des esters 3-hydroxy-2-naphtoïques (schéma 130). De plus, les résultats, lors de cet essai, sont du même ordre que ceux observés avec la diamine primaire **33** mais avec moins de suroxydation.

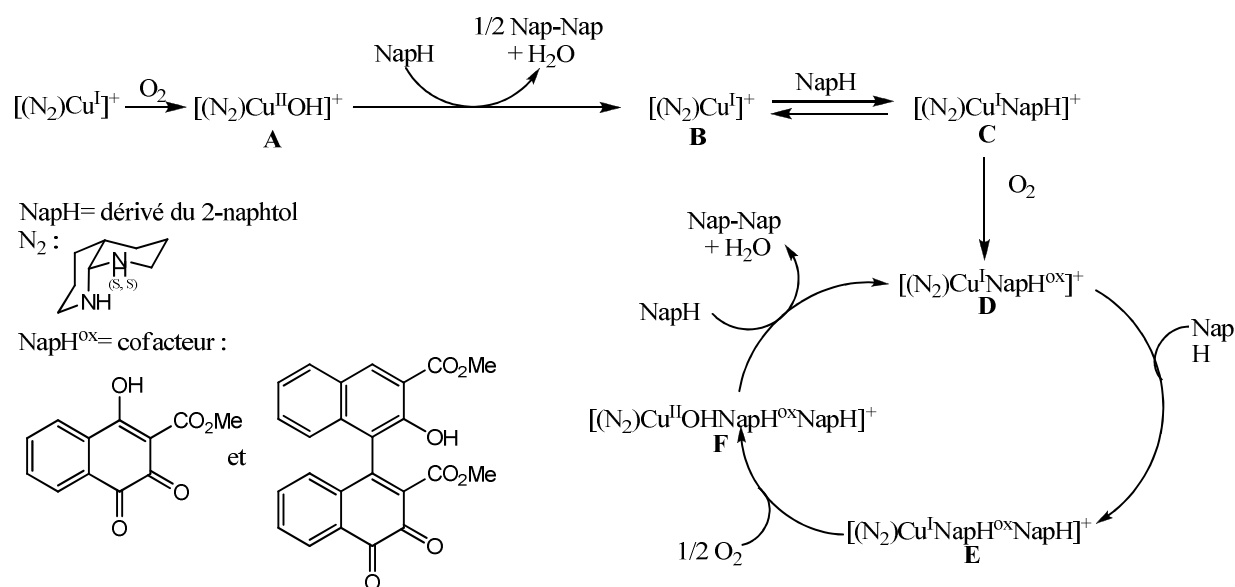
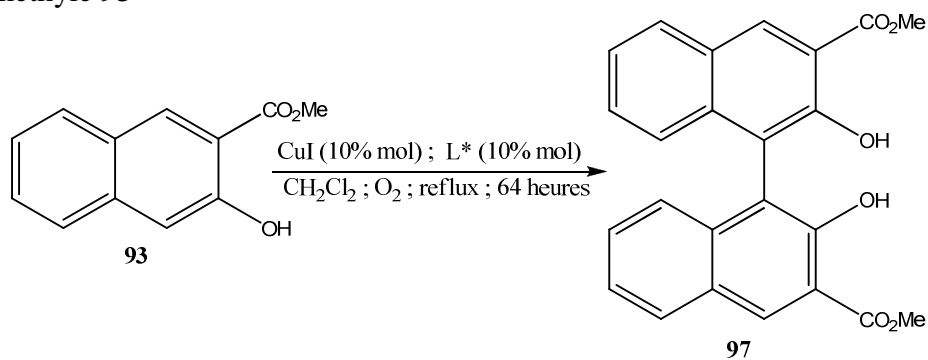


Schéma 130

Quant aux systèmes catalytiques formés avec les ligands de la série isomannide (tableau 57), nous avons observé une faible énantiosélection quand l'excès énantiomérique pouvait être déterminé (entrées 1, 4 et 5).

Les diamines **57**, **59** et **66**, présentant un groupement benzyle ou *para*-métoxybenzyle sur les atomes d'azote, donnent des systèmes moins actifs, les conversions étant de l'ordre de 10% et les rendements de 1% (entrées 2, 3 et 6). Quant aux ligands **34** et **61**, les rendements et conversions sont meilleurs et ils donnent les meilleurs excès énantiomériques que nous avons obtenu jusqu'à présent (respectivement 21% et 14%, entrées 1 et 5). Finalement, dans cette série, le ligand **58** possédant le cycle pyridinique permet d'avoir la meilleure conversion, un rendement de 32% mais un faible excès énantiomérique de 13% (entrée 4).

Tableau 57 : Influence des ligands de la série isomannide sur la réaction de couplage oxydant de l'ester méthylé **93**



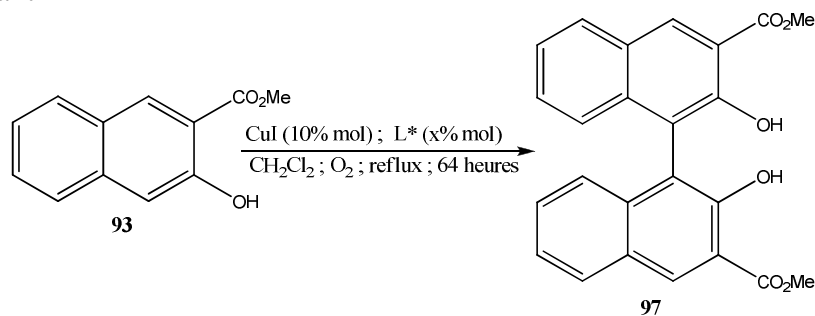
Entrée	Ligand	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1	 34	23	17	21 (<i>R</i>)
2	 59	9	1	nd
3	 57	8	1	nd
4	 58	56	32	13 (<i>R</i>)
5	 61	52	6	14 (<i>R</i>)
6	 66	16	1	nd

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 80/20

II-2 Influence du rapport Cuivre/Ligand

Afin de déterminer l'impact des quantités de ligand par rapport au cuivre sur le déroulement de la réaction, les ligands **55** et **58**, susceptibles de former un système bimétallique ont été étudiés avec des rapports Cu/L* de 1/0,5, de 1/1 ou de 1/2 (diamine **55** uniquement) (tableau 58).

Tableau 58 : Influence de la quantité de ligand par rapport au cuivre sur la réaction de couplage oxydant



Entrée	Ligand	Ratio Cu/L*	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1		1 / 0,5	93	61	12 (<i>R</i>)
2		1 / 1	50	50	rac
3		1 / 2	16	13	rac
4		1 / 0,5	68	57	9 (<i>R</i>)
5		1 / 1	56	32	13 (<i>R</i>)

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isooctane/*i*-PrOH : 80/20

Aussi bien pour les ligands de la série isoldide que pour ceux de la série isomannide, plus la quantité de ligand augmente et plus la conversion et le rendement diminuent (entrées 1 à 3 et 4, 5 respectivement). Les meilleurs résultats dans les deux séries sont ceux qui utilisent un ratio Cu/L* de 1/0,5 car, dans les deux cas, un rendement de l'ordre de 60% est obtenu et le produit est isolé avec un excès énantiomérique de l'ordre de 10%. Ces résultats peuvent être expliqués par la formation préférentielle du complexe bimétallique H dans le cas de l'utilisation d'un ratio Cu/L* de 1/0,5 par rapport à un ratio Cu/L* de 1/1 où seuls les complexes E ou D peuvent être envisagés ; ce dernier ne pouvant être produit qu'avec le ligand **58** (figure 27).

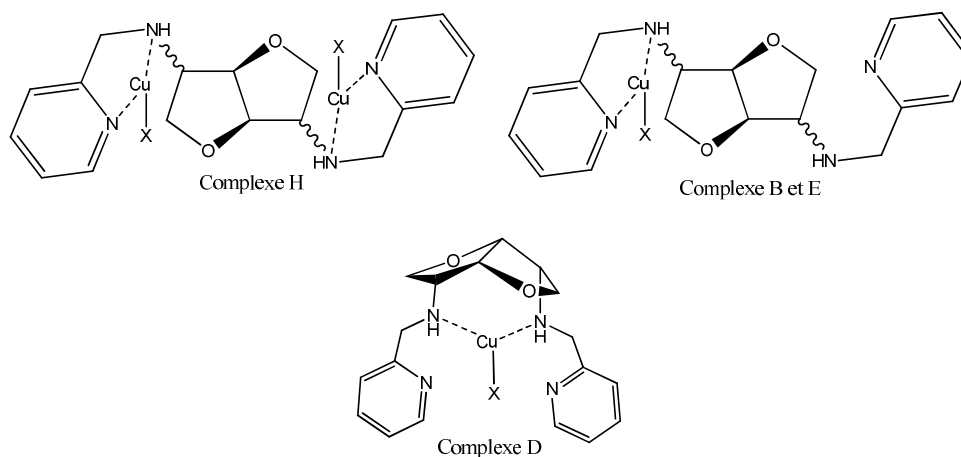


Figure 27

Il est à noter, cependant, que le système catalytique formé avec le ligand **55** est plus réactif que son analogue Cu/**58**, la conversion étant toujours plus importante (entrées 1, 4 et 2, 5 respectivement). Ceci pourrait s'expliquer par une approche plus difficile du substrat et/ou une complexation moins facile du carbonyle de l'ester du fait de la proximité des atomes de cuivre (figure 28).

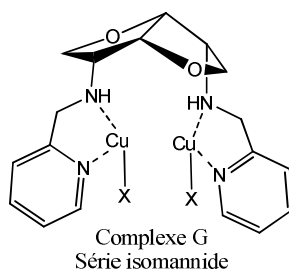


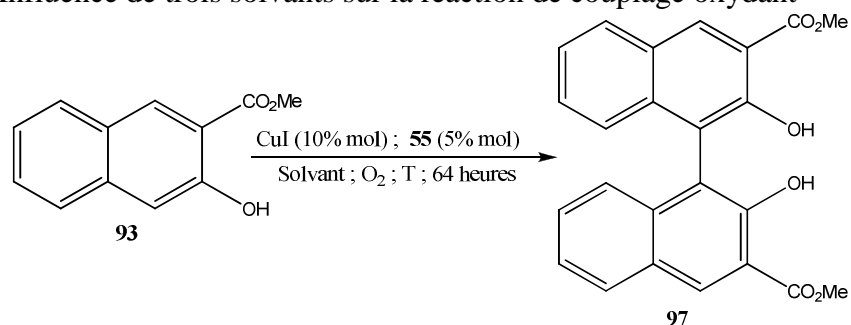
Figure 28

II-3 Influence de la nature du solvant

L'efficacité du système catalytique a été déterminée pour le couplage oxydant de l'ester méthylique de l'acide 3-hydroxy-2-naphtoïque avec le ligand **55** au reflux du dichlorométhane et à 45°C pour l'acétonitrile et le 1,2-dichloroéthane (tableau 59). En présence d'iodure de cuivre avec un ratio Cu/L* de 1/0,5, les résultats sont du même ordre que ceux trouvés pour le couplage du 2-naphtol. Les rendements obtenus avec l'acétonitrile et le dichlorométhane sont de l'ordre de 60% (entrées 1 et 2). La conversion observée dans le chlorure de méthylène est élevée (93%), mais elle est totale avec l'acétonitrile. Néanmoins l'excès énantiomérique n'excède pas les 15% dans le premier cas alors que dans l'acétonitrile, seul le racémique est

formé. De même, le rendement et la conversion obtenus avec le 1,2-dichloroéthane (entrée 3) sont plus faibles bien que corrects (respectivement 55% et 79%).

Tableau 59 : Influence de trois solvants sur la réaction de couplage oxydant



Entrée	Ligand	Solvant	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1		CH ₂ Cl ₂	93	61	12 (<i>R</i>)
2		CH ₃ CN	100	64	rac
3		Cl(CH ₂) ₂ Cl	79	55	rac

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isooctane/*i*-PrOH : 80/20

La réaction s'effectue donc plus rapidement dans l'acétonitrile et le dichlorométhane que dans le 1,2-dichloroéthane. Ce phénomène a déjà été observé pour le couplage du 2-naphtol **92** et seul le dichlorométhane permet une faible énantiosélectivité. En raison de l'énantiosélectivité observée en utilisant le dichlorométhane, seul ce dernier solvant sera employé par la suite.

II-4 Influence de la source de cuivre

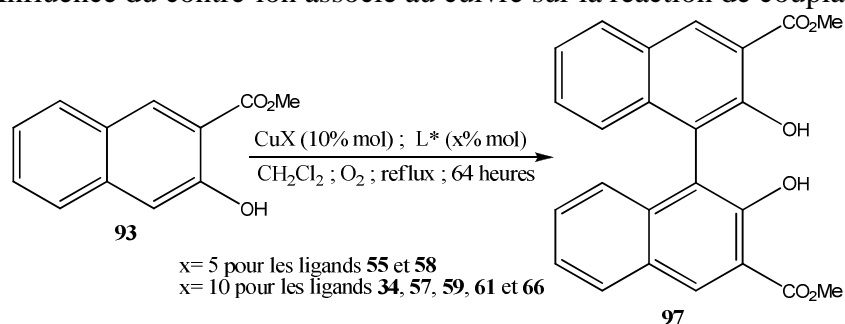
L'efficacité du catalyseur selon les sources de cuivre a aussi été évaluée pour le couplage de l'ester naphthoïque méthylié **93** en présence du ligand **55** et des quatre diamines de la série isomannide **34** et **57** à **59** (tableau 60). Conformément aux meilleurs résultats obtenus jusqu'à présent, un ratio Cu/L* de 1/0,5 a été employé pour les ligands **55** et **58** et, pour les autres diamines, un ratio Cu/L* de 1/1.

Pour le ligand **55**, le racémique est obtenu avec le triflate de cuivre (entrées 1) avec des rendements et conversions faibles (12%). Par contre, chaque halogénure de cuivre (CuI et

CuCl) conduit à des conversions proches (entrées 2 et 3). Néanmoins, les rendements plus modestes obtenus avec l'iodure (entrée 2) montrent que ce dernier favorise plus la suroxydation que le chlorure de cuivre (entrée 3) pour lequel les rendements sont supérieurs à 90%. L'énantiosélectivité s'avère plus élevée avec l'iodure de cuivre (12%) qu'avec le chlorure de cuivre (5%).

Si l'on considère le second système bimétallique Cu/**58** dans le dichlorométhane, certains résultats sont comparables à ceux de son analogue Cu/**55**. La proportion de produits secondaires est de l'ordre de 30% dans les deux cas avec l'iodure de cuivre (entrées 2 et 5) alors qu'elle est proche de 10% avec le chlorure de cuivre (entrées 3 et 6). Il y a d'autres similitudes, l'excès énantiomérique est plus important dans les deux cas avec l'iodure de cuivre bien qu'il reste faible (entrées 2 et 5). Cependant, les conversions et rendements sont beaucoup plus faibles qu'avec le ligand **55** ce qui est vraisemblablement dû à la proximité des deux atomes d'azote endocyclique rendant le système plus encombré pour la diamine **58** (figure 28) par rapport à la diamine **55** pour laquelle ces deux atomes sont en position exocyclique. Quant au triflate de cuivre, il semble inhiber la réaction, la conversion n'étant que de l'ordre de 10% (entrée 4).

Tableau 60 : Influence du contre-ion associé au cuivre sur la réaction de couplage oxydant



Entrée	Ligand	CuX	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee ^c (%)
1		CuOTf	12	3	rac
2		CuI	93	61	12 (<i>R</i>)
3		CuCl	97	90	5 (<i>R</i>)
4		CuOTf	8	2	rac
5		CuI	56	32	13 (<i>R</i>)
6		CuCl	68	57	9 (<i>R</i>)
7		CuOTf	51	47	9 (<i>R</i>)
8		CuI	9	1	nd
9		CuCl	94	82	rac
10		CuOTf	23	14	7 (<i>R</i>)
11		CuI	8	1	nd
12		CuCl	90	89	5 (<i>R</i>)
13		CuI	16	1	nd
14		CuCl	100	93	rac
15		CuI	52	6	14 (<i>R</i>)
16		CuCl	65	54	25 (<i>R</i>)
17		CuI	23	17	21 (<i>R</i>)
18		CuCl	84	76	69 (<i>R</i>)

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isoctane/*i*-PrOH : 80/20

Bien que les complexes formés à partir des ligands **55** et **58** et l'iodure de cuivre permettent d'observer des excès énantiomériques, les diamines possédant groupements benzyliques, substitués ou non, **57**, **59** et **66** complexées à l'iodure de cuivre donnent, quant à elles, de faibles rendements (entrées 8 et 11 et 13). Avec le triflate de cuivre, les ligands **57** et **59** conduisent à des rendements et conversions intermédiaires (entrées 7 et 10), alors que les trois ligands complexés au chlorure de cuivre conduisent à des rendements supérieurs à 80% (entrées 9, 12 et 14). Il est à noter que le rendement obtenu avec la diamine **66**, possédant un seul groupement benzyle, surpasse de 10% celui observé avec le composé dibenzylé **57** (entrées 8 et 14). L'encombrement stérique du ligand pourrait jouer un rôle sur la cinétique du couplage oxydant. Néanmoins, l'énantiosélectivité est nulle.

Dans le cas de la diamine tertiaire **61**, bien que de faibles rendement et énantiosélectivité soient obtenus avec l'iodure de cuivre (entrée 15), l'utilisation du chlorure de cuivre permet d'avoir de meilleurs résultats (entrée 16). En effet, même si la conversion n'a que peu augmentée, moins de suroxydation a été observée et un excès énantiomérique modeste de 25% est plus élevé par rapport aux autres ligands testés.

Enfin, la diamine primaire **34** est le ligand qui a donné les résultats les plus intéressants pour la synthèse du binaphtol **100**. En effet, même si avec l'iodure de cuivre le rendement est faible, l'excès énantiomérique de 21% est le plus élevé comparativement aux autres tentatives de couplage effectuées avec cette source (entrée 17). Avec le chlorure de cuivre, non seulement la conversion et le rendement sont bons (respectivement 84% et 76%) mais l'excès énantiomérique observé est proche de 70% (entrée 18) ce qui constitue le meilleur de tous ceux obtenus jusqu'à présent. Il semblerait donc que l'encombrement des groupements sur l'atome d'azote soit un facteur important et que la taille du contre-ion (TfO^- , Cl^- et I^-) du cuivre soit elle-aussi non négligeable.

De même, il semblerait que cette réaction soit substrat dépendant puisque, si l'on compare les résultats pour former le BINOL **4** et le diester méthylé **97**, dans le premier cas, l'iodure de cuivre est le meilleur compromis en termes de rendements et d'excès énantiomériques alors que dans le second, c'est le chlorure de cuivre.

III Homocouplage d'autres substrats

Les conditions optimales étant déterminées pour les couplages oxydants du 2-naphthol **92** et de l'ester méthylé **93**, trois autres esters **94** à **96** ont été évalués. Ces derniers ont été synthétisés à partir de l'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque selon les conditions décrites par Koslowski et coll.¹⁰⁴ L'ester benzylé **94** a été formé en traitant l'acide avec du carbonate de potassium en présence de bromure de benzyle dans le DMF à température ambiante. Il a été isolé avec un rendement modeste de 68%. Les deux autres esters **95** et **96** ont été préparés en traitant l'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque avec une quantité catalytique d'acide sulfurique au reflux, respectivement, de l'isopropanol et du *n*-hexanol. L'ester **96** a été isolé après 2 heures avec un rendement de 97% contrairement au produit **95**, qui se forme plus difficilement avec un rendement de 36% après 64 heures de reflux (schéma 131).

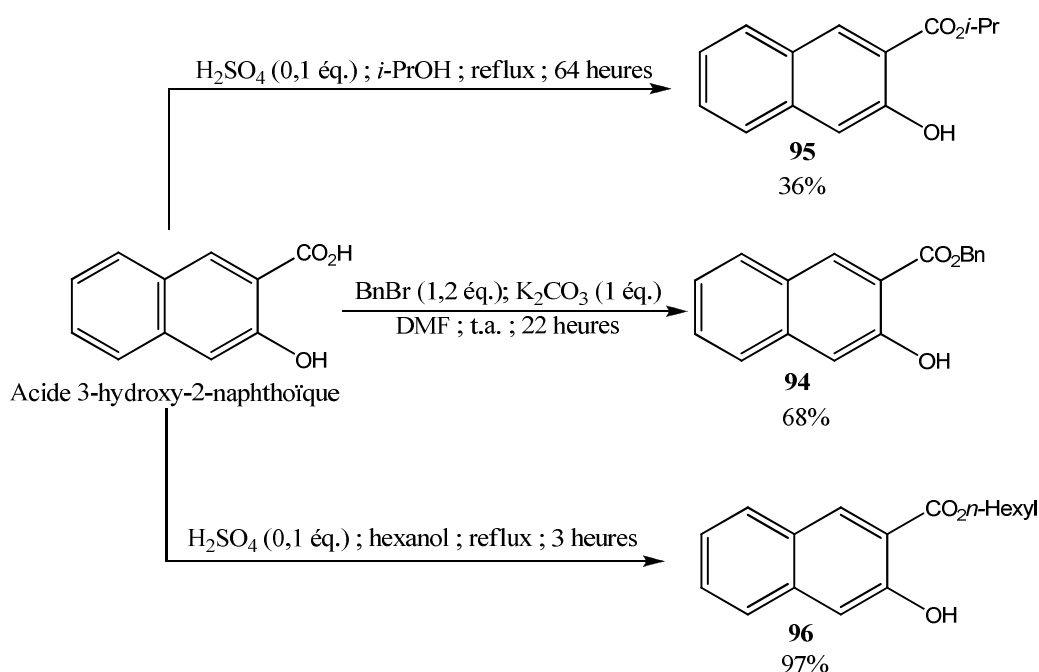
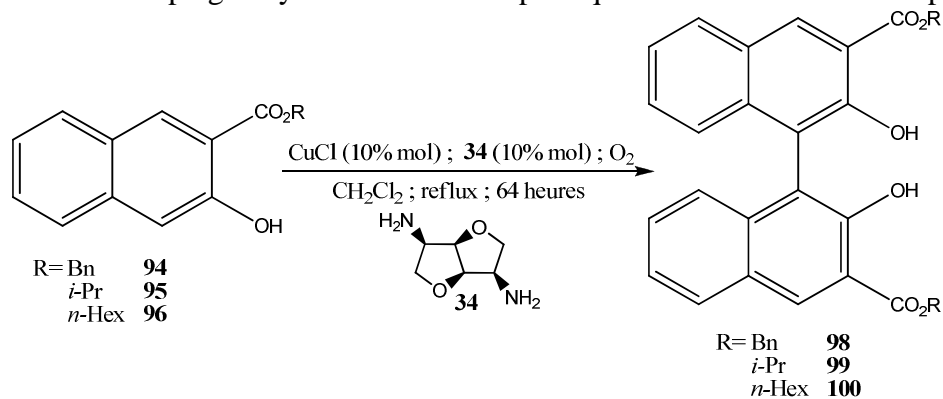


Schéma 131

Les trois esters ont ensuite été testés dans les conditions optimisées que nous avons mises précédemment au point pour réaliser le couplage du diester méthylé **97** de l'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque, c'est à dire : en présence de la diamine primaire **34** et du chlorure de cuivre selon un rapport Cu/**34** de 1/1 au reflux du dichlorométhane et sous atmosphère d'oxygène (tableau 61). Le racémique a été formé en utilisant le TMEDA comme ligand afin de déterminer les conditions HPLC optimales. Les binaphtols racémiques **98**, **99** et **100** ont été isolés avec des rendements respectifs de 88%, 72% et 83% (entrées 2, 3 et 4).

Tableau 61 : Homocouplage oxydant des esters naphthoïques selon les conditions optimisées



Entrée	R	Conversion ^a (%)	Rdt ^b (%)	ee (%)
1	Me	84	76	69 (<i>R</i>) ^c
2	Bn	95	88	41 (<i>R</i>) ^c
3	<i>i</i> -Pr	88	72	$[\alpha]_D^{20} = +15,2$ (c= 1,08, CHCl ₃) (+)
4	<i>n</i> -Hex	85	83	$[\alpha]_D^{20} = +26,3$ (c= 1, CHCl ₃) (<i>R</i>)

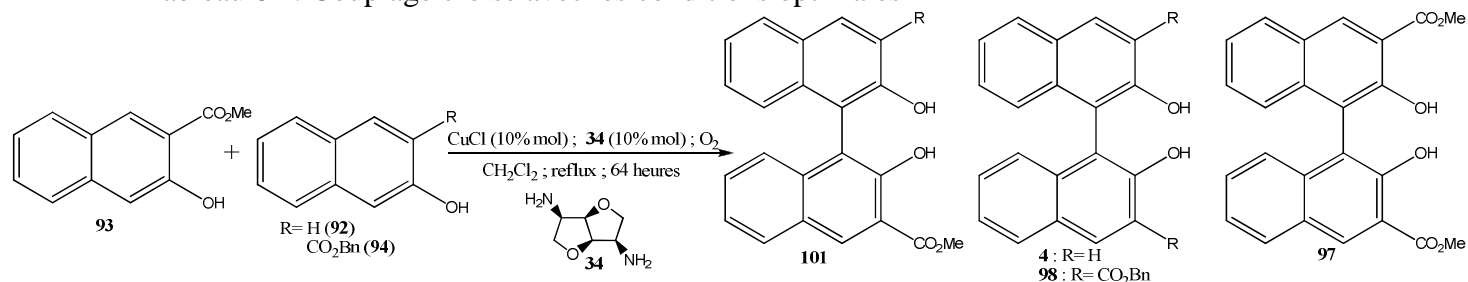
^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculé à partir de la masse après purification ; ^c Déterminé par HPLC : colonne Phenomenex lux 5 μ cellulose 2, isoctane/*i*-PrOH : 95/5

Quel que soit le substrat utilisé, les conversions (>80%) et rendements (>70%) sont supérieurs à ceux obtenus lors du couplage de l'ester méthylé **97** (entrées 1 à 4). Quant aux excès énantiomériques, celui du produit de couplage **98** est modeste (41%) mais pour les deux autres esters **99** et **100**, les conditions HPLC n'ont pas pu être déterminées mais les $[\alpha]_D$ positifs obtenus montrent une énantiosélectivité. Néanmoins, il n'existe pas, dans la littérature, de données exploitables en vue de calculer la pureté optique.

IV Couplage croisé

Pour finaliser l'étude du couplage oxydant catalysé au cuivre (I), le couplage croisé a été mis en œuvre pour deux séries de substrats dans les conditions optimales d'homocouplage déterminées sur l'ester méthylé **93** (tableau 62).

Tableau 62 : Couplage croisé avec les conditions optimales



	R	Conversion 93^a (%)	Conversion 92 ou 94^a (%)	Rdt 101^b (%)	ee 101^c (%)	4 ou 98 (Rdt ^b (%) ; ee ^c (%))	97 (Rdt ^b (%) ; ee ^c (%))
1	H	0	92 (65)	-	-	4 (34 ; rac)	-
2	CO ₂ Bn	56	94 (50)	22	33 (+)	98 (27 ; 41 (<i>R</i>))	22 ; 38 (<i>R</i>)

^a Calculée à partir de la RMN du brut réactionnel ; ^b Calculée à partir de la masse après purification ;

^c Déterminée par HPLC : colonne Phenomenex lux 5 μ cellulose 2, isoctane/*i*-PrOH : 95/5

Le couplage croisé entre 2-naphtol **92** et l'ester **93** n'a pas eu lieu. Seule la formation de BINOL **4** s'est produite avec l'obtention de 34 % du racémique. Quant au couplage croisé des esters **93** et **94**, jamais décrit dans la littérature, il a été réalisé et a permis la formation de 22% du produit ciblé **101** avec un excès énantiomérique de 33%. Mais ce dernier est accompagné de 27% du diester benzylé **98** (ee : 41%, comme lors de l'essai d'homocouplage), et de 22% du composé **97** (ee : 38%, plus faible que lors de l'homocouplage). De plus, les rendements observés avec cette dernière réaction de couplage indiquent le peu de sélectivité en produit **101** ce qui montre que les potentiels d'oxydoréduction des ces deux substrats sont proches.

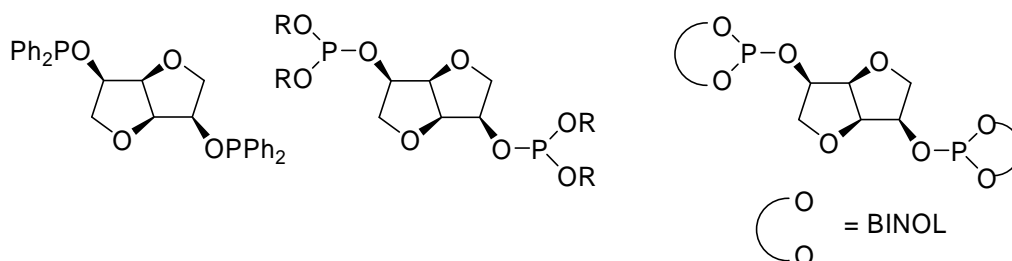
Les ligands que nous avons testés pour le couplage oxydant de dérivés de 2-naphtol donnent des résultats probants mais inférieurs aux résultats décrits dans la littérature. Les meilleurs excès énantiomériques reportés sont obtenus avec des diamines encombrées de type secondaire/tertiaire or, notre système catalytique nécessite des diamines peu encombrées au niveau des atomes d'azote pour avoir une énantiosélectivité avec les conditions optimisées.

Chapitre 4

Comme nous l'avons présenté dans le chapitre 1, la réaction de couplage biarylique atroposélective pallado-catalysée la plus étudiée est le couplage de Suzuki-Miyaura. Nous avons envisagé de synthétiser des ligands issus de dianhydrohexitols comportant des fonctions phosphorés ou azotés puis de les évaluer pour ce couplage. Pour cela, notre choix s'est porté sur les phosphinites et phosphites⁸⁰ qui ont déjà été utilisés pour le couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique ainsi que sur des imino- ou aminopyridines (-quinoléines).¹¹¹ Les ligands que nous proposons sont classés selon deux familles (figure 29) :

- les ligands de type A conservant le motif bicyclique des dianhydrohexitols,
- les ligands de type B contenant un seul cycle tétrahydrofuranique.

(a) ligands de type A



(b) ligands de type B

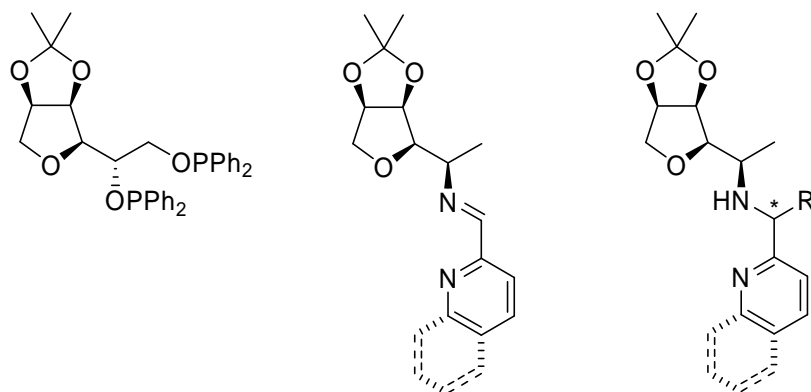


Figure 29

Dans ce chapitre, nous présenterons d'abord la synthèse de ces deux familles de ligands avant d'aborder leur évaluation dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique.

I Synthèse des ligands

Des ligands de type phosphinite ou phosphite ont déjà été évalués pour le couplage de Suzuki-Miyaura,⁸⁰ nous avons donc envisagé la synthèse de ce type de ligands à partir de l'isomannide. Il est à noter qu'une seule étape est nécessaire à leur préparation ce qui constitue un avantage.

I-1 Synthèse des diphosphinites et diphosphites à partir de l'isomannide

Le diphosphinite symétrique **102** a été synthétisé par réaction entre l'isomannide et le chlorure de diphénylphosphine commercial dans le THF en présence de triéthylamine. Après simple filtration du sel de triéthylamine formé au cours de la réaction, le diphosphinite a été isolé avec un rendement quantitatif. L'analyse RMN ³¹P découplé du ¹H présente un singulet à 116,3 ppm, ce déplacement chimique est proche de celui observé par Samuelson et coll. (114,4 ppm).^{127,128}

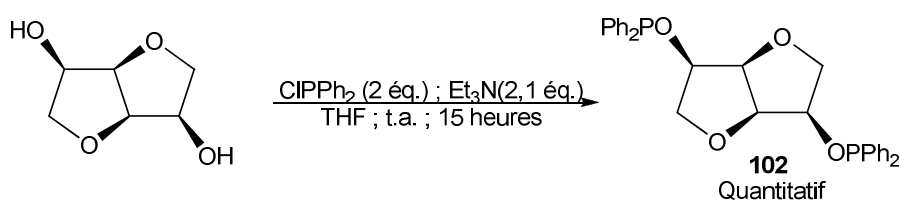


Schéma 132

Concernant les diphosphites, deux familles ont été envisagées : les alkyldiphosphites et les diaryldiphosphites. Pour cela, nous avons procédé de la même manière, à savoir nous avons préparé les phosphochloridites intermédiaires **103** ou **105** à partir d'alcools ou de diols achiraux ou chiraux puis ces derniers sont mis en réaction avec l'isomannide (schéma 133).

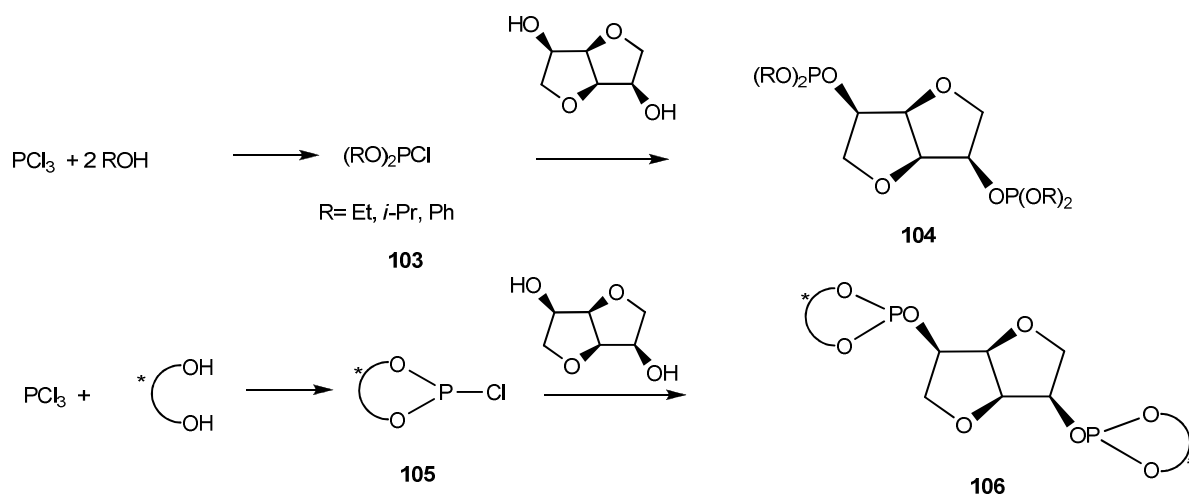


Schéma 133

La synthèse du diphosphite **106** comportant un binaphtol chiral comme le (*R*)-BINOL a déjà été décrite par M. Reetz et coll.¹²⁹ Ce diphosphite a donc été préparé selon le même protocole à partir du chlorophosphite **105**. Ce dernier est formé par réaction entre le (*R*)-BINOL et PCl_3 en présence de triéthylamine dans le THF (schéma 134). Après 1 heure de réaction, le milieu réactionnel est filtré puis concentré et l'intermédiaire **105** est mis en réaction avec l'isomannidite en présence de triéthylamine dans le THF pendant 3 heures.

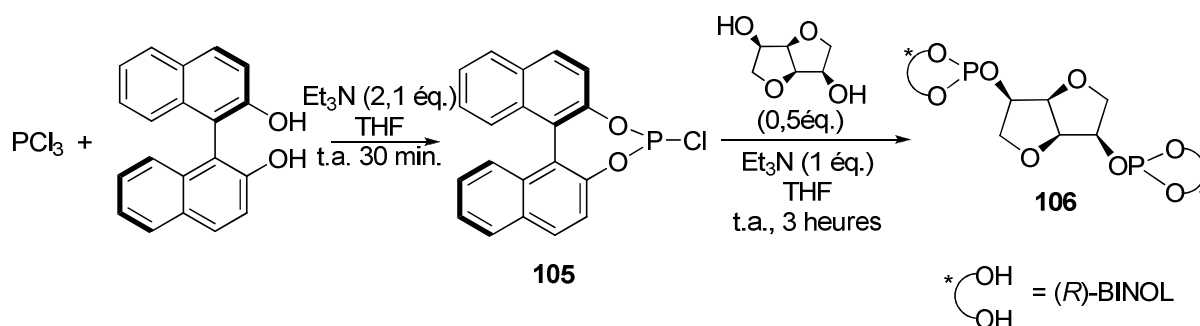


Schéma 134

L'analyse RMN ^{31}P découplé du ^1H (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) du brut réactionnel présente deux singlets à 3,2 et 144,5 ppm. Une purification par chromatographie sur colonne de silice a permis d'isoler deux produits. Celui dont le déplacement chimique est de 144,5 ppm ne correspond pas au phosphite attendu car aucun signal spécifique des hydrogènes de l'isomannidite n'est détecté sur le spectre de RMN ^1H . Seuls les signaux aromatiques du BINOL sont observés.

Lors d'un deuxième essai, un échantillon de l'intermédiaire phosphochloridite a été analysé par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Ce spectre montre un singlet à 144,5 ppm. De plus, le signal

correspondant à l'hydrogène de l'alcool du BINOL n'est pas visible sur le spectre de RMN ^1H laissant supposer la formation de l'intermédiaire **105**. La présence de celui-ci dans le brut réactionnel de l'essai précédent nous a conduit à augmenter le temps de réaction à 24 heures. Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ présente cette fois-ci, deux signaux peu intenses à 136 et 144,5 ppm et un signal important à 3,2 ppm. Ce signal se présente sous forme de doublet (RMN ^{31}P non découplé) avec une constante de couplage de 651 Hz (figure 30a). Cette valeur peut être attribuée à une $^1J_{\text{P-H}}$. Ceci est vérifié en RMN ^1H par la présence d'un doublet autour de 7,2 ppm avec une constante de couplage $^1J_{\text{H-P}}$ de 649 Hz (figure 30b).

Cette constante de couplage laisse supposer la présence du H-phosphonate **108** qui est la forme tautomère du composé **107** (schéma 135). Ce dernier peut être formé par réaction entre l'intermédiaire **105** et de l'eau qui serait présente dans le milieu.

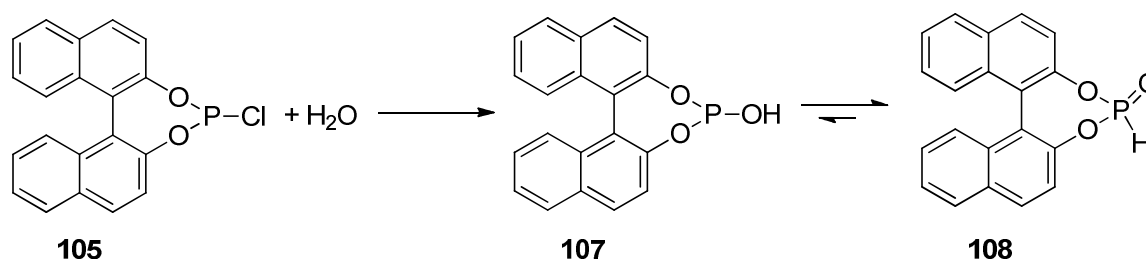


Schéma 135

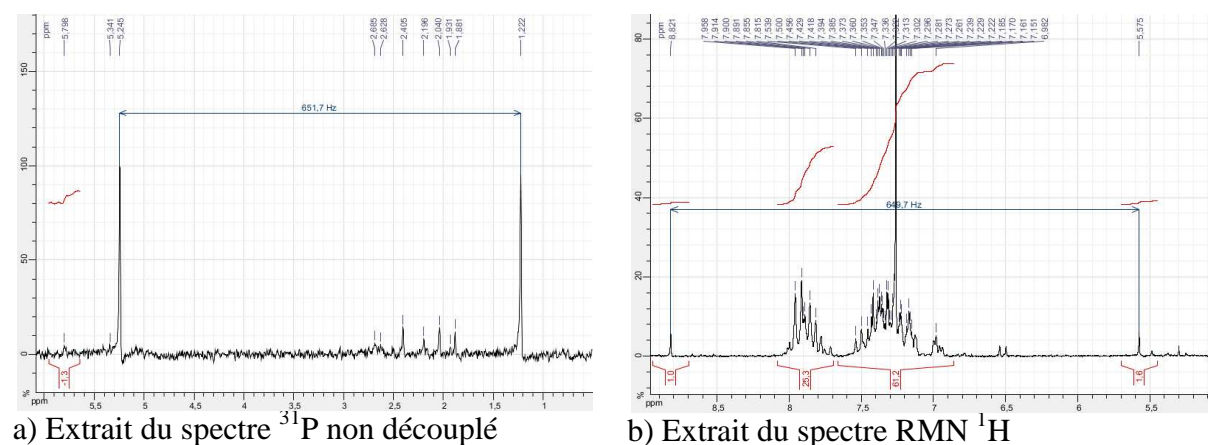


Figure 30

La réaction a alors été menée dans les conditions décrites par Claver et coll.¹²⁶ L'intermédiaire **105** a été préparé par réaction entre le (*R*)-BINOL et PCl_3 dans le toluène à 100°C en présence de pyridine. Après 1 heure de réaction, le milieu réactionnel est filtré puis le filtrat est directement additionné sur une solution d'isomannide dans le toluène en présence de pyridine (Schéma **136**). Après 15 heures à 80°C , l'analyse par CCM indique la

consommation totale de l'isomannide. L'analyse du brut réactionnel par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ indique la présence d'un signal à 135,6 ppm qui est proche de ceux observés par Reetz (134,4 ppm)¹²⁹ ou Claver (136,2 ppm)¹²⁶ pour ce type de phosphites. Cependant, la purification par chromatographie n'a pas permis d'isoler le composé **106** seul ce qui n'a pas permis de le tester dans la réaction de Suzuki-Miyaura.

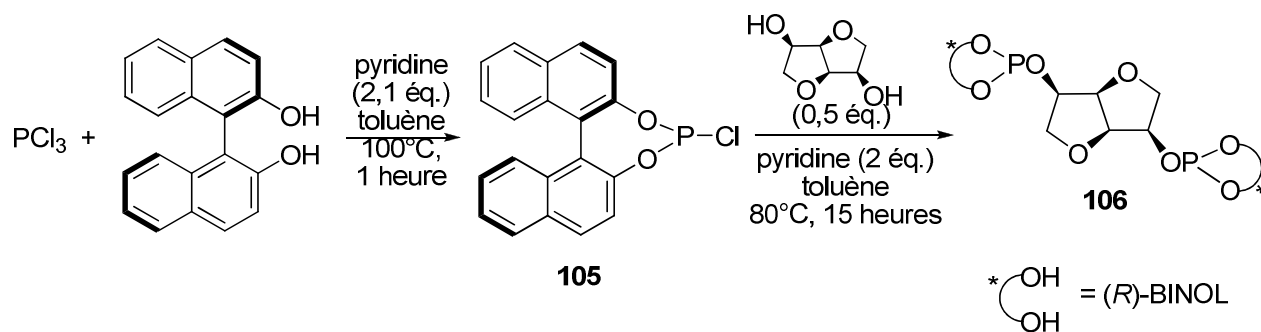


Schéma 136

Concernant la synthèse des phosphites à partir d'alcools simples comme l'éthanol, l'isopropanol ou le phénol, ils ont été également formés selon le protocole de Reetz et Neugebauer¹²⁹ en mettant en présence l'isomannide avec la triéthylamine et le chlorophosphite formé *in situ* à partir du trichlorure de phosphore (Schéma 137).

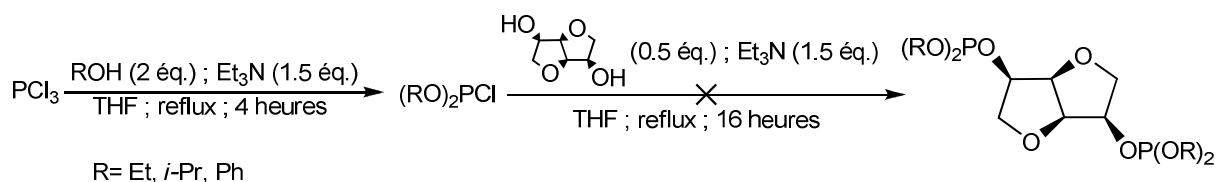


Schéma 137

Or, quel que soit l'alcool mis en jeu, seul l'isomannide en présence de la forme hydrolysée du chlorophosphite est visible sur la RMN du brut réactionnel (Figure 31). Ce dérivé phosphoré donne en RMN du proton un doublet dont la constante de couplage est de 688 Hz et sur la RMN du phosphore avec un signal situé à 4,5 ppm. La réaction a aussi été tentée avec l'isopropanol selon les conditions décrites par Claver et coll.¹²⁶ mais le même résultat a été observé.

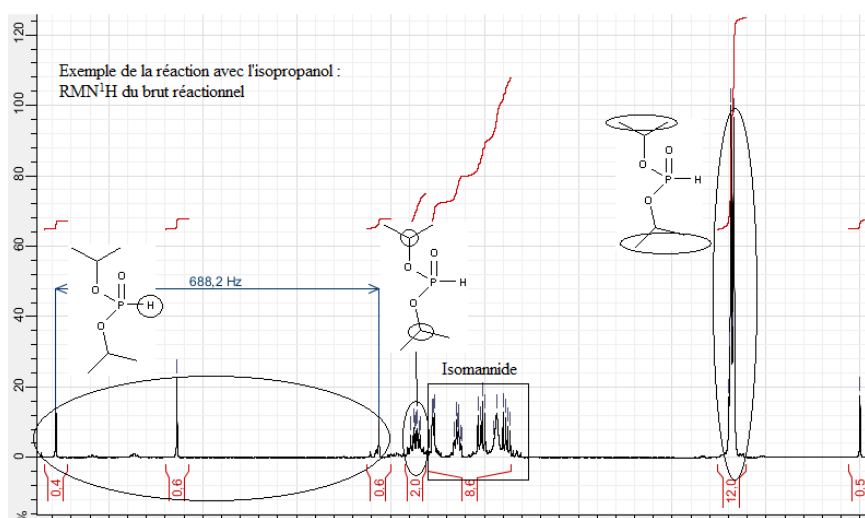


Figure 31

I-2 Synthèse des ligands avec le motif mono-tétrahydrofuranique

Fin des années 1990, Saluzzo et coll. ont montré qu'il était possible d'ouvrir un des cycles tétrahydrofuraniques des dianhydrohexitols. En effet, en traitant l'isosorbide (ou l'isomannide) par l'iodure de triméthylsilyle (préparé *in situ* à partir du chlorure de triméthylsilyle et d'iodure de sodium) dans l'acétonitrile en présence d'acétone, l'iodoalcool **109** a pu être isolé (schéma 138).^{134,165} Ce dernier permet d'accéder à l'époxyde **110** par réaction avec l'hydrure de sodium dans le THF.¹⁶⁶ Cet époxyde est obtenu avec un rendement de 91 % en deux étapes à partir de l'isosorbide.

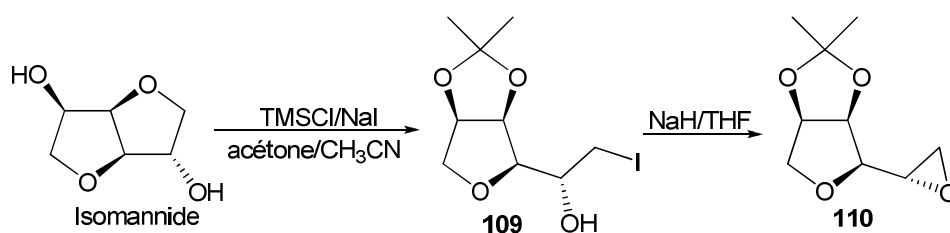


Schéma 138

¹⁶⁵ Ejjiyar, S.; Saluzzo, C.; Amouroux, R. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 91.

¹⁶⁶ Ejjiyar, S.; Saluzzo, C.; Massoui, M.; Amouroux, R.; Terry, N.; Coleman, A. W. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 1-10.

L'époxyde **110**, disponible au laboratoire, est le précurseur-clé pour la synthèse des différents ligands comportant le motif mono-THF.

I-2.1 Synthèse du diphosphinite **113**

Pour la synthèse du diphosphinite **113**, il est nécessaire de préparer le diol **111** à partir de l'époxyde **110**. Dans un premier temps, le diol a été préparé par traitement de l'époxyde par de la soude et a été isolé avec un rendement de 40% (schéma 139). Le principal problème est ici l'extraction du diol de la phase aqueuse qui s'est avérée difficile.

Nous avons alors opté pour une stratégie en deux étapes. Tout d'abord, la réaction entre l'époxyde et l'alcoolate de l'alcool benzylique formé *in situ* permet d'accéder à l'alcool **112** avec un rendement de 85 % après purification. L'hydrogénolyse de l'éther benzylique permet d'accéder quantitativement au diol **111** (Schéma 139), le rendement global à partir de l'époxyde étant de 85%.

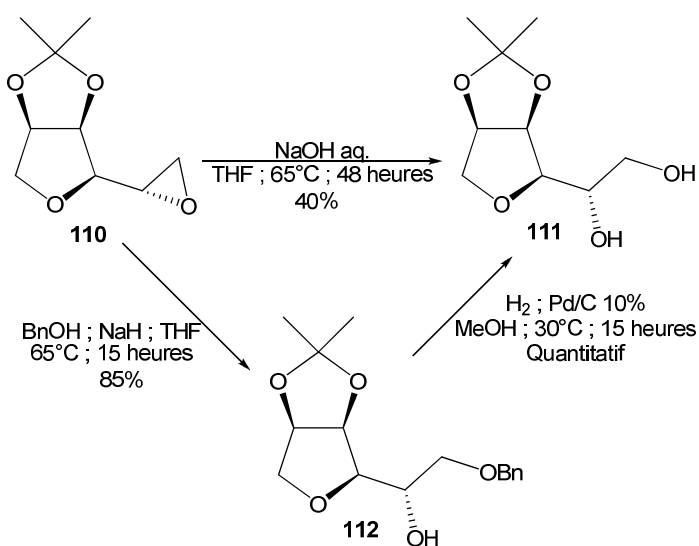


Schéma 139

Le diol **111** est alors mis en réaction avec 2 équivalents de chlorure de diphenylphosphine en présence de triéthylamine dans le THF à température ambiante. Après 4,5 heures de réaction, l'analyse par CCM montre que la réaction est complète. Le chlorure d'ammonium formé est alors éliminé par filtration. Le spectre RMN ³¹P du brut réactionnel présente un principal signal à 34 ppm et le spectre RMN ¹H montre que le produit majoritaire est impur et ne peut être utilisé tel quel. Une purification par chromatographie a été effectuée mais le diphosphinite attendu **113** n'a pas été obtenu et seul le monophosphinite **114** a été

isolé (schéma 140). En effet, d'après le spectre RMN ^1H , le rapport des intégrations des signaux aromatiques par rapport à un signal d'un hydrogène du cycle THF est de 10/1 ce qui laisse penser à la formation du composé **114**.

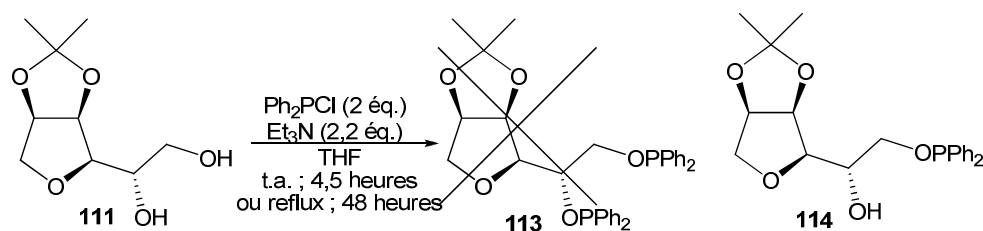


Schéma 140

Afin d'accéder à ce diphosphinite, cette réaction a été menée en chauffant au reflux du THF pendant 48 heures. Mais ces conditions n'ont pas permis d'accéder au composé **113** mais seulement au monophosphinite **114**.

I-2.2 Synthèse des imino- ou amino-pyridine et quinoléine

Des ligands comportant des groupes de type imino- ou amino-pyridine ont déjà montré leur capacité à complexer le palladium.^{111,167} C'est pour cette raison que nous nous sommes intéressés à leur synthèse et plus particulièrement à ceux possédant un motif mono-THF. Leur préparation à partir de l'époxyde **110** a alors été envisagée.

Tout d'abord, cet époxyde a été réduit par l'hydruure de lithium et d'aluminium dans le THF et l'alcool secondaire correspondant **115** a été isolé avec un rendement de 92% (schéma 141). Le produit brut est suffisamment pur pour être utilisé tel quel. Ce dernier, traité par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane, conduit au mésylate **116** avec un rendement de 89%, qui est engagé dans la réaction suivante sans purification.

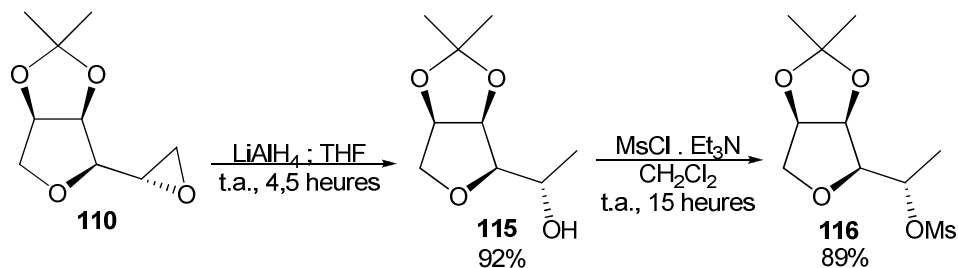
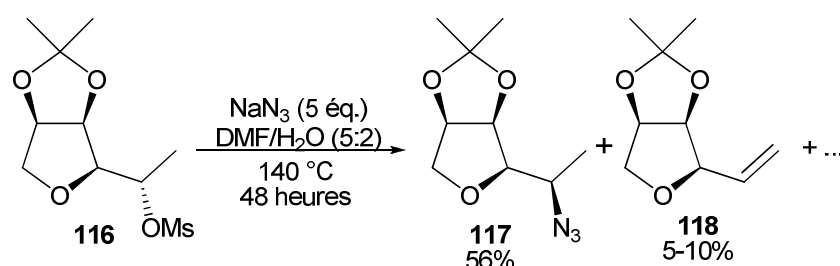


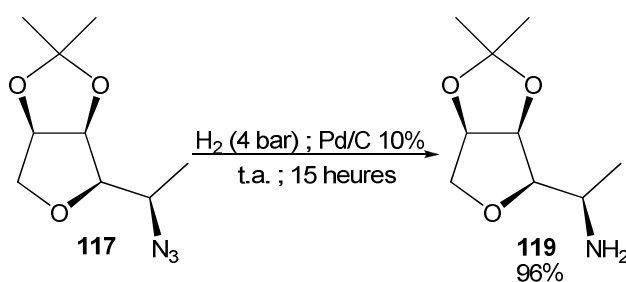
Schéma 141

¹⁶⁷ Grach, G.; Dinut, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Gil, R.; Prim, D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 497-503

Une réaction de substitution nucléophile mettant en jeu le mésylate brut précédemment obtenu et l'azoture de sodium comme nucléophile a été effectuée. Lorsque la réaction est menée dans le DMF à 100°C pendant 16 heures avec trois équivalents d'azoture de sodium, aucun autre produit que le mésylate **116** n'a été détecté par CCM. L'utilisation de 5 équivalents de NaN₃ dans un mélange DMF/eau à 140 °C a permis d'accéder à l'azoture **117** avec un rendement de 56% après purification (schéma 142). A cette température, des produits secondaires sont également formés comme le produit d'élimination **118** dont le rendement peut atteindre 10%.



L'azoture **117** est ensuite hydrogéné en présence de Pd/C 10 % dans l'éthanol à température ambiante et l'amine correspondante **119**, isolée avec un rendement de 96%, peut être utilisée sans purification (schéma 143).



La réaction entre cette amine et les deux aldéhydes aromatiques **120a** et **120b** en présence de sulfate de magnésium dans le dichlorométhane permet d'accéder aux imines cibles **121a** et **121b** (schéma 144). Après une nuit à température ambiante, l'analyse par RMN ¹H d'un échantillon indique que les réactions sont complètes. Après filtration et évaporation du solvant, les imines **121a** et **121b** sont obtenues avec des rendements respectifs de 97% et 99% et sont utilisées telles quelles dans les réactions suivantes. Pour former les complexes de

palladium avec ces imines, il a été nécessaire de les purifier par chromatographie sur silice désactivée par la triéthylamine.

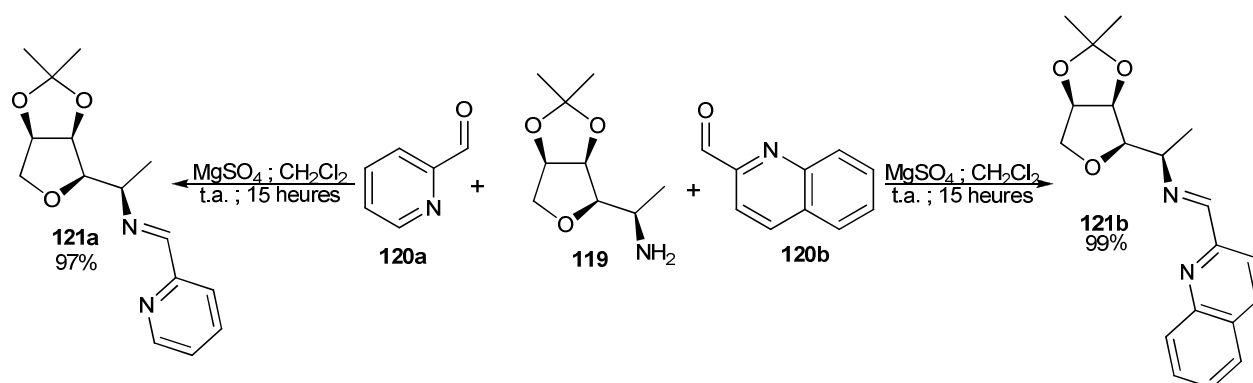


Schéma 144

Les imines **121** ont été réduites en amines par réaction avec le borohydrure de sodium dans le méthanol à température ambiante pendant 15 heures. Les amines correspondantes **122a** et **122b** ont été isolées avec des rendements respectifs de 65 et 60 % après purification (schéma 145).

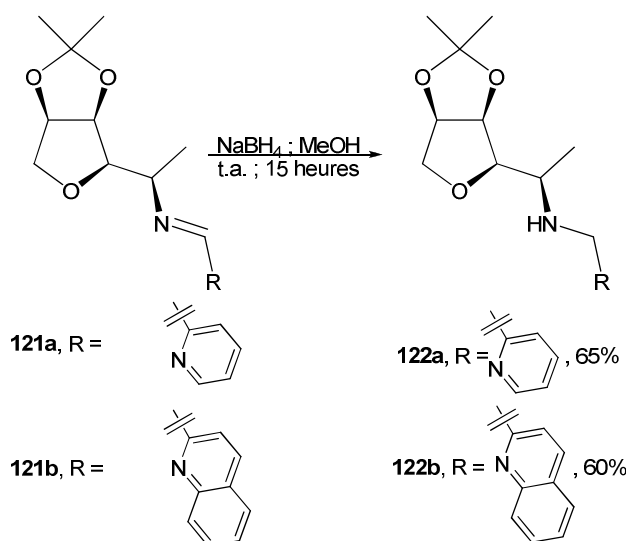


Schéma 145

Afin d'obtenir des amines présentant un groupement encombrant en α de l'azote, une addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium ou d'isopropylmagnésium sur l'imine **121a** a été mise en œuvre (schéma 146). Dans le premier cas, un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 1/1 inséparables par chromatographie a été obtenu. Dans le second cas, l'amine correspondante **123b** est formée sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 2/1 d'après l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel. Après

purification, le rendement en produits isolés est de 55% et un des deux diastéréoisomères a pu être isolé (25%).

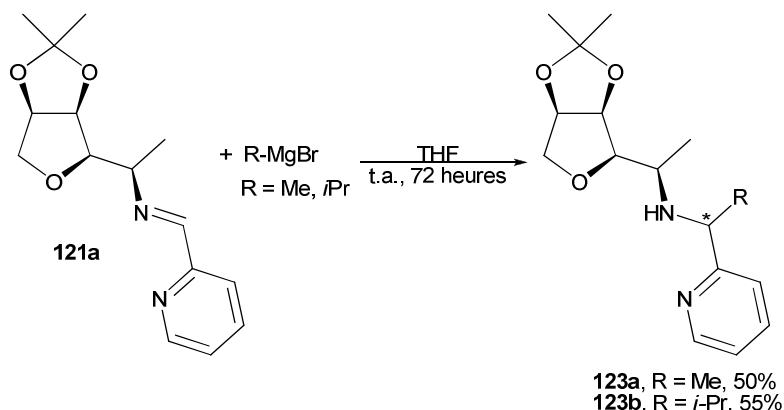


Schéma 146

I-2.3 Synthèse d'un complexe de palladium (II) de type pinceur

Depuis les premiers travaux de Shaw,¹⁶⁸ et de van Kolten et Noltes¹⁶⁹ sur les complexes pinceurs de métaux de transition de type PCP et NCN, les réactions les utilisant se sont particulièrement développées ces dix dernières années.¹⁷⁰

Les plus étudiés sont certainement les complexes de type ECE qui sont formés d'un cycle aromatique central (à l'origine de la liaison carbone-métal) et de deux groupes donneurs identiques (E = E') ou non (E ≠ E') en *ortho* (figure 32).

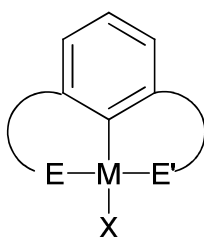


Figure 32

Les groupes donneurs peuvent être de type amine (NR₂), phosphine (PR₂), phosphinites (OPR₂), thioéther (SR), imine (=NR), phosphite (OP(OR)₂), etc... L'intérêt

¹⁶⁸ Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1020-1024.

¹⁶⁹ Van Kolen, G.; Timmer, K.; Noltes, J. G.; Spek, A. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 250-252.

¹⁷⁰ Niu, J.-L.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 5135-5150.

d'incorporer deux groupes donneurs différents comme par exemple un groupe donneur « dur » et un autre « mou » permet de moduler les propriétés du complexe métallique.

La présence d'une liaison σ carbone-métal supportée par deux liaisons datives des deux groupes donneurs en *ortho* confère au complexe une plus grande stabilité thermique et vis-à-vis de l'oxydation et l'hydation.

Un grand nombre de complexes pinceur de palladium (II) montrant leur capacité à catalyser de nombreuses réactions a été rapporté.¹⁷⁰ Ce type de complexe a été notamment utilisé avec succès dans le couplage de Suzuki-Miyaura. Parmi ces complexes, on peut citer entre autres les complexes pinceurs symétriques achiraux de type PCP **124-126** et de type NCN **127** ainsi que les non symétriques achiraux de type PCN **128-130** et NCN **131** (figure 33).

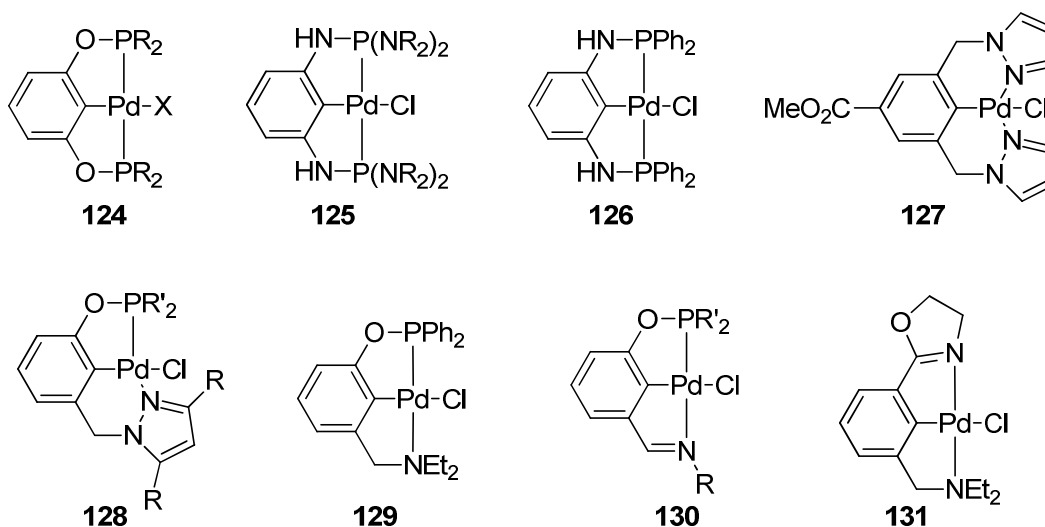


Figure 33

Tous les complexes présentés ci-dessus ont montré de très bonnes activités catalytiques pour le couplage de Suzuki-Miyaura avec en général des quantités de catalyseur très faibles (0,001-0,5% mol) et en utilisant des dérivés bromés désactivés ou des dérivés chlorés.

A titre d'exemple, le complexe **125** a montré son aptitude à catalyser des réactions de couplage avec des dérivés bromés encombrés comme le dérivé **133** dans des temps très courts (5 min.) avec une quantité de catalyseur très faible (0,001% mol). Avec des dérivés chlorés

moins réactifs, la proportion de catalyseur est certes plus importante (0,1% mol) mais le temps de réaction reste raisonnable (schéma 147).¹⁷¹

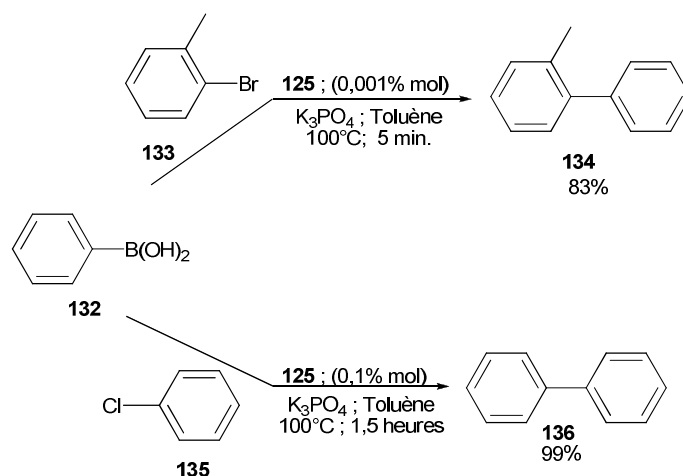


Schéma 147

Des complexes pinceurs de palladium (II) chiraux ont également été préparés et utilisés dans le couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique. Par exemple, Iwasa et coll.⁷⁷ ont évalué le complexe PheBox-Pd(II) **137** pour la réaction de couplage du 1-iodo-2-méthoxynaphtalène avec l'acide 1-naphtylboronique. Le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 71% et un ee de 40% (schéma 148). Gong et Song ont quant à eux testé leur complexe chiral PCN-Pd(II) **138** pour cette même réaction. Bien que le rendement soit très bon l'excès énantiomérique reste faible (schéma 148).¹⁷²

¹⁷¹ Bolliger, J. L.; Blacque, O.; Frech, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6514-6517.

¹⁷² Zhang, B.-S.; Wang, W.; Shao, D.-D.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2010**, *29*, 2579-2587.

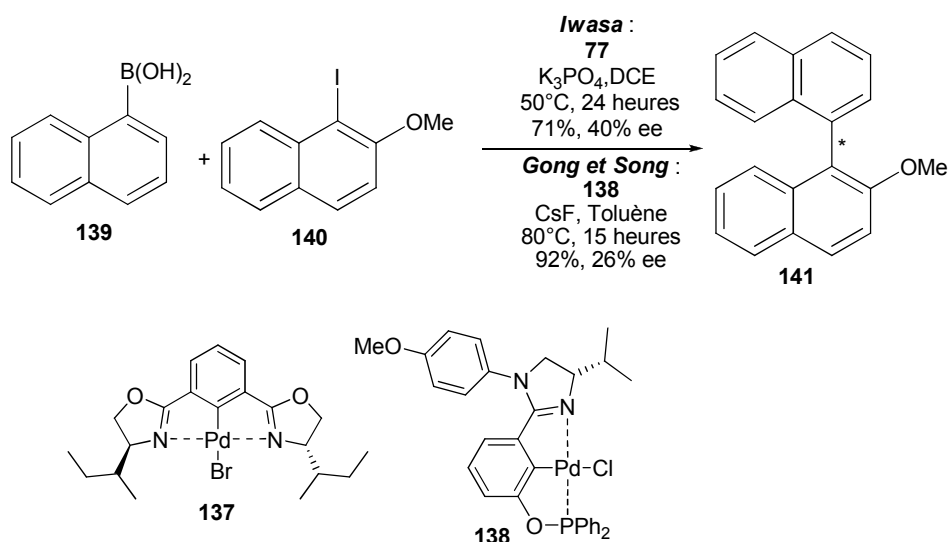


Schéma 148

Nous nous sommes intéressés à la synthèse de ce type de complexe et avons envisagé de le préparer à partir de l'amine **119**. Cette dernière permet d'accéder à l'imine **143** par réaction avec le 3-hydroxybenzaldéhyde **142** en présence de sulfate de magnésium dans le dichlorométhane (schéma 149). L'analyse par RMN ¹H montre la présence de l'aldéhyde qui n'a pas totalement réagi. Cependant, l'imine brute est directement engagée dans la réaction suivante. Celle-ci est traitée par le chlorure de diphenylphosphine en présence de triéthylamine dans le toluène. Après une heure de reflux, le chlorure de palladium (II) est ajouté au milieu réactionnel qui est chauffé à 110°C pendant 15 heures (Schéma 149). Après purification, le complexe pincer **144** a été isolé avec un rendement de 56% à partir de l'amine **119**. Les analyses RMN ¹H, ¹³C et ³¹P et le spectre de masse confirment sa formation.

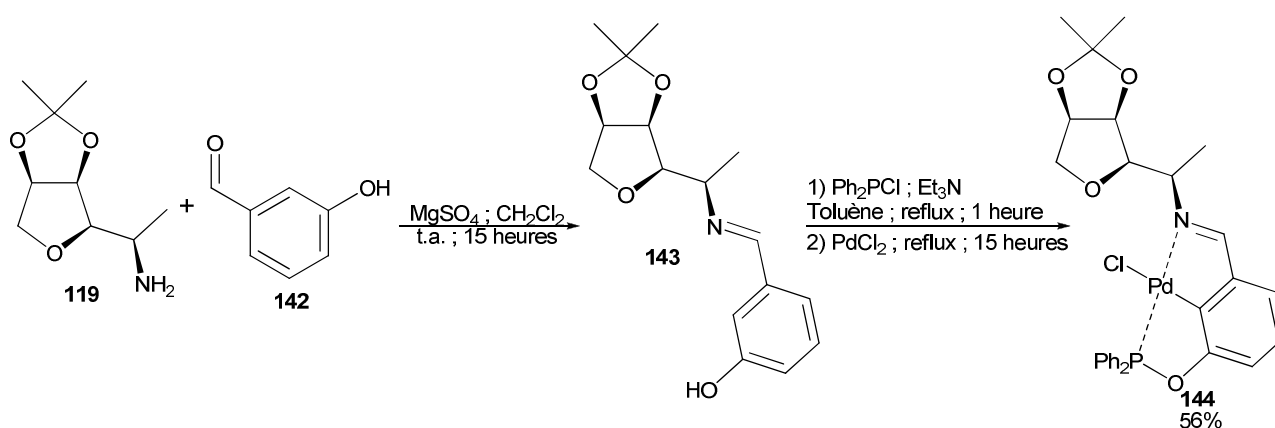


Schéma 149

II-Couplage de Suzuki-Miyaura

Avant d'évaluer les ligands ou complexe présentés précédemment, les substrats (dérivés bromés et iodés et acides boroniques) ont été préparés et le couplage racémique a été effectué.

Nous avons décidé de nous focaliser sur le couplage entre l'acide 1-naphtylboronique et l'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique avec deux dérivés bromés, le 1-bromo-2-méthylnaphtalène et le 1-bromo-2-méthoxynaphtalène.

II-1 Préparation des substrats

Ne disposant pas du 1-bromo-2-méthoxynaphtalène au laboratoire, il a été synthétisé à partir du 2-méthoxynaphtalène. La synthèse s'est effectuée dans les conditions décrites par Otálvaro et coll.¹⁷³ et est réalisée sans solvant. En effet, le 2-méthoxynaphtalène, le *N*-Bromosuccinimide, tous deux solides, sont chauffés à 110°C en présence d'alumine neutre (schéma 150). Une extraction par le dichlorométhane et une simple filtration permet d'accéder au dérivé bromé **146**. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique la présence du produit attendu aux côtés du 2-méthoxynaphtalène dans un rapport 10/1 ainsi que de succinimide. Une purification par chromatographie sur silice permet d'éliminer le succinimide mais ne permet de séparer les deux composés naphtaléniques.

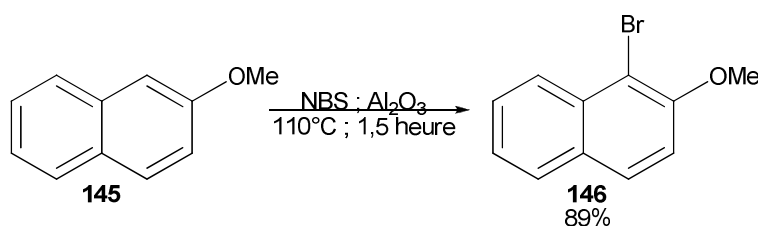


Schéma 150

Etant donné que les dérivés iodés sont généralement plus réactifs que leurs homologues bromés (réaction plus rapide, meilleur rendement), le 1-iodo-2-méthylnaphtalène **148** a été préparé selon une procédure mise au point par Colobert et coll.¹⁷⁴ La réaction entre le 2-méthylnaphtalène et le *N*-iodosuccinimide en présence d'acide trifluoroacétique permet d'accéder au composé iodé **148** attendu avec un rendement de 67% (schéma 151).

¹⁷³ Nanclares, J.; Gil, J.; Rojano, B.; Saez, J.; Schneider, B.; Otálvaro, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3844-3847.

¹⁷⁴ Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048.

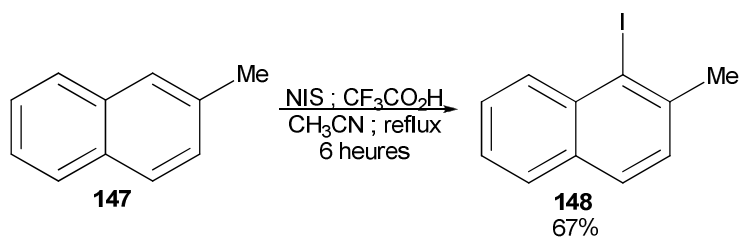


Schéma 151

Les acides boroniques **139** et **150** ont été préparés selon des conditions classiques. Les organolithiens formés par traitement des dérivés bromés **149** par le *n*-butyllithium réagissent avec le triméthylborate pour donner les boronates correspondants qui sont directement hydrolysés en acides boroniques **139** et **150** avec des rendements respectifs de 80% et quantitatif (schéma 152).

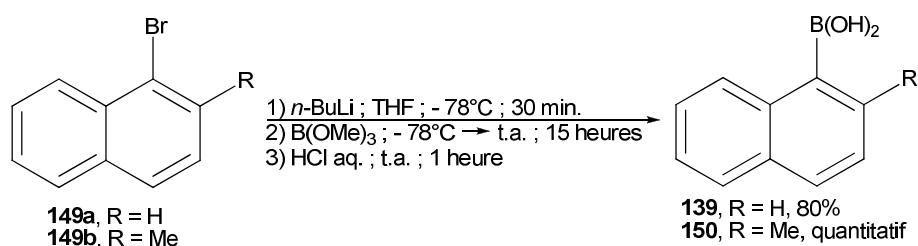


Schéma 152

II-2 Couplage de Suzuki Miyaura

II-2.1 Couplage racémique

Pour la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura racémique, les conditions décrites par Cammidge et coll.⁶³ ont été mises en œuvre. Le 1-bromo-2-méthyl-2-naphtalène **149b** et le 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **146** ont été mis en réaction avec 2 équivalents d'acide 1-naphtylboronique **139** en présence de chlorure de palladium (II) (5 mol%) et de triphénylphosphine (10 mol%) avec l'hydroxyde de barium (3 équivalents) comme base et un mélange DME/H₂O (4 :1) comme solvant (schéma 153). Le milieu réactionnel est chauffé à 85°C pendant 24 heures. Les binaphtalènes **151** et **152** ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice et isolés avec des rendements respectivement de 80 et 70%.

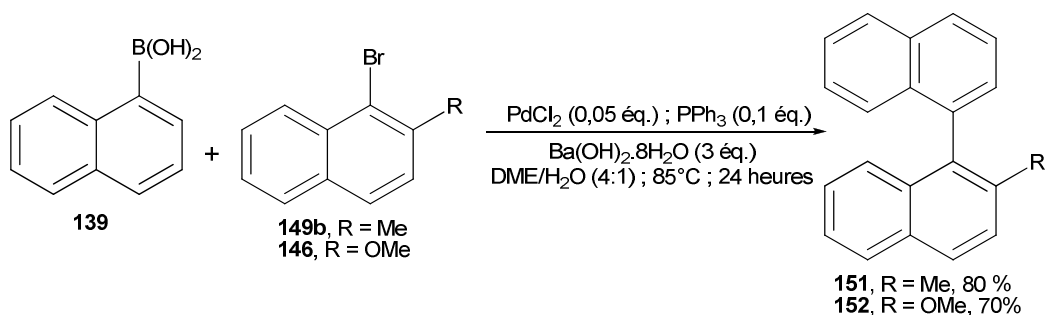


Schéma 153

II-2.2 Couplage asymétrique : étude préliminaire

Une étude préliminaire du couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique a été réalisée en utilisant les ligands ou complexe formés précédemment. Pour cette étude, le couplage entre le 1-bromo-2-méthyl-2-naphtalène et l'acide 1-naphtylboronique a été effectué comme réaction modèle (schéma 154). Pour tous les ligands azotés, les conditions du couplage racémique mentionnées ci-dessus ont été employées.

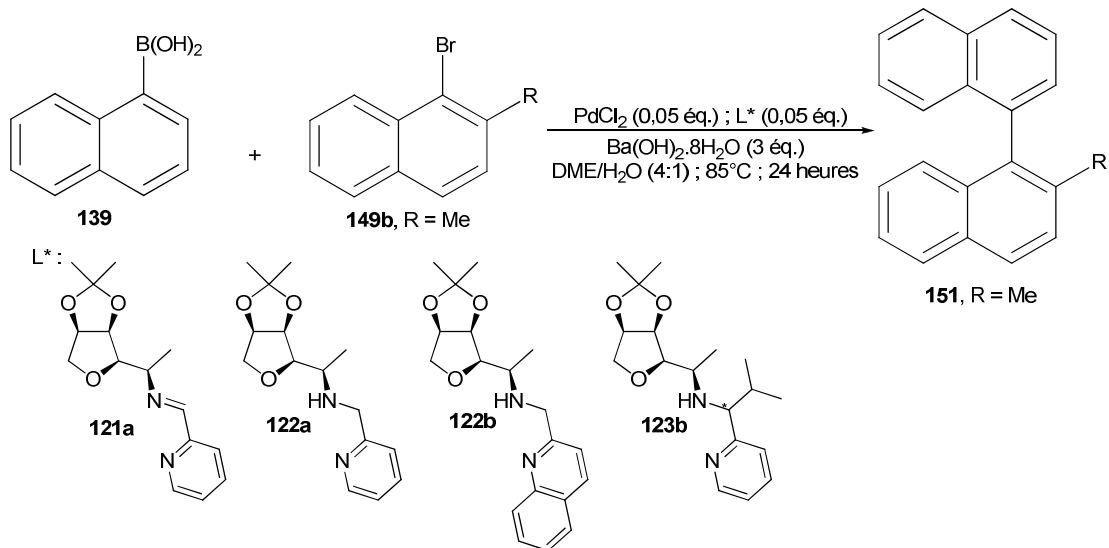


Schéma 154

D'après l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel, quel que soit le ligand utilisé, la formation du produit de couplage est faible. Ceci peut être dû à une mauvaise complexation du chlorure de palladium (II) avec les ligands diazotés dans les conditions de la réaction. Il semble nécessaire avec ce type de ligands de préparer les complexes de palladium (II) dans un premier temps puis de les tester ensuite comme l'ont rapporté Prim et coll.¹¹¹

Le complexe pinceur **144** a été également évalué pour ce couplage dans les conditions de la réaction racémique. Une très faible conversion de 3% a été détectée par RMN ^1H du brut réactionnel.

Lorsque cette même réaction est effectuée dans le toluène en utilisant K_3PO_4 comme base, le produit de couplage a été isolé sous sa forme racémique après purification avec un rendement de 39% (schéma 155).

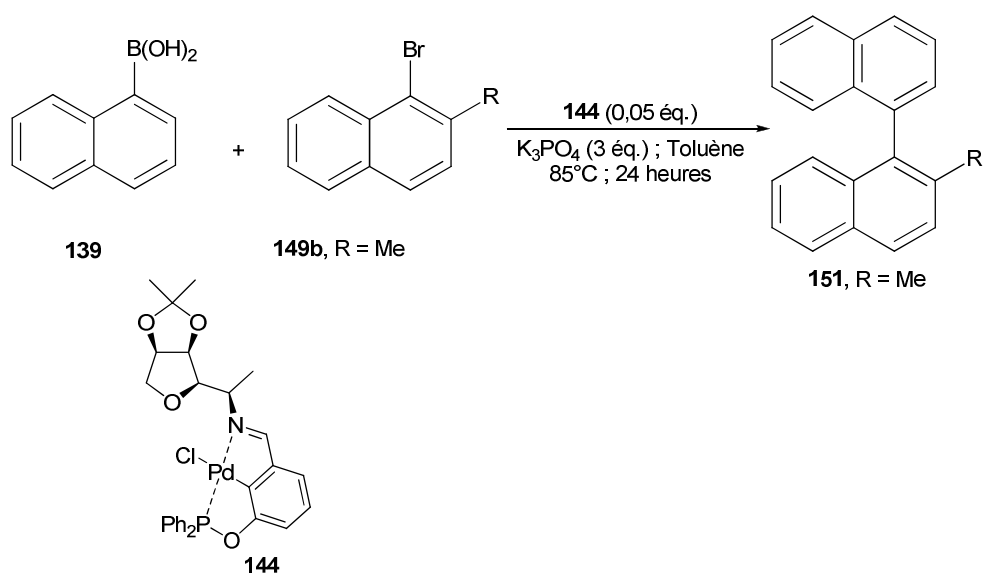


Schéma 155

Comme nous pouvons le voir dans le chapitre 1, chaque système catalytique nécessite des conditions (solvant, base, température) différentes. Il est indispensable de rechercher les conditions optimales pour le complexe **144** qui malgré un rendement encore faible a donné un résultat encourageant.

Conclusion générale

Conclusion générale et perspectives

Ce travail avait pour objectifs l'élaboration de nouveaux systèmes catalytiques mettant en jeu des ligands issus de dianhydrohexitols afin de les tester sur des réactions de couplage biarylique atroposélectif. Deux types de couplage ont été étudiés : le couplage oxydant catalysé au cuivre (I) et le couplage de Suzuki-Miyaura.

La première partie de ce mémoire a été consacrée à la synthèse de ligands de type diamine. A partir de l'isomannide, nous avons tenté, mais sans succès, de former un analogue contraint du dérivé de la proline de Nakajima.¹⁰²

Néanmoins, nous avons montré qu'il était possible de former « avec succès » des diamines en conservant la structure bicyclique des isoheptides. Ainsi nous avons préparé des composés possédant une symétrie C_2 appartenant à la série isoidide et isomannide avec des rendements respectifs moyens de l'ordre de 65% et de 26%. De même une diamine dissymétrique a été isolée *via* une monoamination réductrice de la diamine primaire **34**.

La deuxième partie a consisté à tester les complexes de cuivre (I) de ces diverses amines et imines pour le couplage du 2-naphtol et du 2-hydroxy-3-naphtoate de méthyle. Pour ces deux réactions, divers paramètres ont été étudiés (ratio cuivre/ligand solvant, sources de cuivre, température) afin de déterminer les conditions optimales en terme de conversion, de rendement et d'énantiosélection.

Pour la formation du BINOL, les meilleures conditions sont obtenues avec la diamine **58** complexée à l'iodure de cuivre avec un ratio CuI/**58** de 1/0,5 dans le dichlorométhane à température ambiante. Quant à celle du 2-hydroxy-3-naphtoate, elles nécessitent l'utilisation de la diamine primaire **34** et le chlorure de cuivre selon un rapport CuCl/**34** de 1/1 au reflux du dichlorométhane. Le rendement du couplage oxydant est fortement influencé par la nature de la substitution des atomes d'azote des ligands pour lesquels les moins encombrés donnent les meilleurs résultats ainsi que par la nature du contre-ion associé au cuivre.

Cette réaction a été étendue à l'homocouplage de trois autres esters ($R = CO_2Bn$, CO_2i-Pr et CO_2n-Hex) dans les conditions optimisées. De bons rendements ont été obtenus (85-95%) mais l'énantiosélection de l'ester benzylé est modeste (41%). Quant aux excès énantiomériques des deux autres esters, ils n'ont malheureusement pas pu être déterminés.

Enfin, nous avons réalisé une étude préliminaire du couplage de Suzuki-Miyaura. Pour ce faire, nous avons préparé plusieurs ligands de type monotétrahydrofuraniques diazotés et un complexe pinceur de palladium (II). Les premiers n'ont donné qu'une faible conversion pour le couplage du 1-bromo-2-méthylnaphtalène et de l'acide naphtylboronique en présence d'hydroxyde de barium dans un mélange DME/eau à 85°C. Avec le complexe de palladium (II), les conditions ont légèrement été modifiées (utilisation du toluène comme solvant et du phosphate de potassium comme base) mais 39% du racémique a été isolé.

D'autres expériences doivent être réalisées que ce soit sur le couplage oxydant ou de Suzuki-Miyaura.

- Pour le couplage oxydant de dérivés du 2-naphtol, à la fin du chapitre 2, nous avons mentionné une voie de synthèse permettant d'obtenir une grande variété de diamines dissymétriques qui pourraient donner des résultats intéressants (schéma 156).

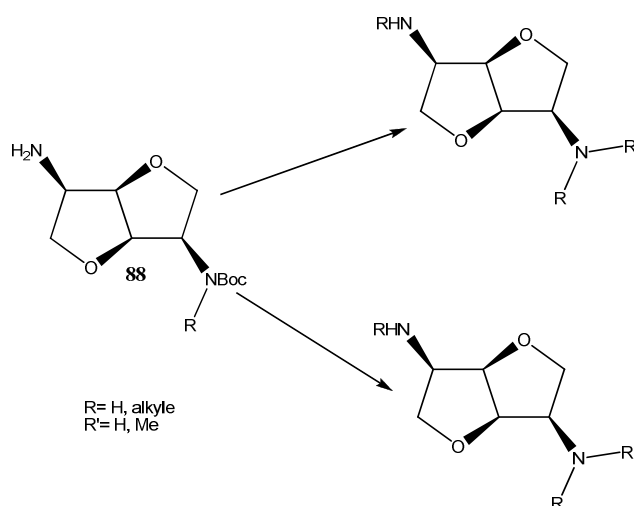


Schéma 156

- En ce qui concerne le couplage de Suzuki, les conditions mettant en jeu le catalyseur **144** serait à optimiser. De plus, d'autres ligands serait à tester pour cette réaction comme la diphosphinite de Samuelson^{127,128} ou les phosphites que nous avons envisagés et dont la formation doit être optimisée.

Partie expérimentale

En vue de nommer les composés dérivés des dianhydrohexitols, nous avons volontairement choisi la nomenclature des sucres.

General conditions

Dichloromethane and tetrahydrofuran were dried with an activated alumina column (Glass Technology GTS 100). Dry methanol, triethylamine, toluene and pyridine were distilled on CaH₂. Column chromatographies were carried out with Merck silica gel (Kieselgel 60). Optical rotations were carried out on JASCO P-2000 Polarimeter. Melting points were carried out on Barnstead Electrothermal IA9300. NMR spectra of proton ¹H (200 MHz or 400 MHz) and carbon ¹³C were carried out on Bruker device AVANCE 400 or DPX 200 and trimethylsilane (TMS) was used as reference. Chemical shifts (δ) were indicated in parts per million (ppm). Coupling constants were assigned in hertz (Hz) multiplicity were indicated as follows: singlet (s), broad singlet (bs), doublet (d), triplet (t) and quadruplet (q), multiplet (m), septet (sept.), doublet of doublet (dd), doublet of quadruplet (dq), doublet of multiplet (dm), doublet of doublet of doublet (ddd), quaternary carbon (C_q). IR spectra were carried out with Agilent technologies apparatus. High resolution mass spectroscopy (HRMS) was carried out with a Waters Micromass GCT Premier Device apparatus.

Chapitre 2

II Synthèse d'un ligand possédant un cycle pyrrolidinique

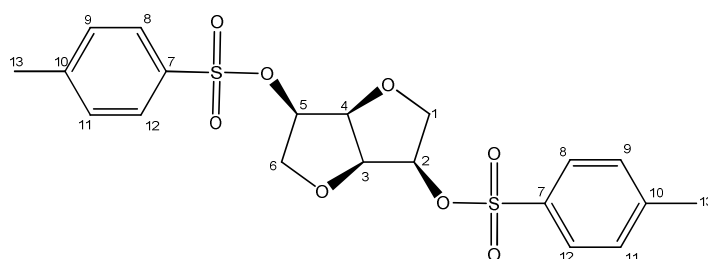
1,4:3,6-Dianhydro-2,5-di(*O-p*-methylbenzenesulfonyl)-D-mannitol 18a

Method A:

To a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (13.04 g, 64.4 mmol, 2 eq.) in pyridine (100 mL) was added dropwise a solution of D-isomannide (5.00 g, 34.2 mmol) in pyridine (60 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 19 hours. After cooling at 0 °C, an aqueous HCl solution (6N, 300 mL) was added to the reaction mixture. After extraction with ethyl acetate (3 x 140 mL) the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by recrystallization in methanol. The filtrate was concentrated under vacuum and the residue was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 2/1) to afford the pure ditosylate **1** (9.58 g, 21.1 mmol, 62%) as a white solid.

Method B:

To a solution of D-isomannide (2.00 g, 13.7 mmol) in dry dichloromethane (14 mL) was added pyridine (5 mL) and DMAP (84 mg, 0.68 mmol, 0.05 eq.). The mixture was cooled to 0°C and *p*-toluenesulfonyl chloride (6.78 g, 35.4 mmol, 2.6 eq.) was added. After stirring at room temperature overnight, dichloromethane (10 mL) was added to the reaction mixture which was washed with an aqueous solution of hydrochloric acid (1N, 10mL). The aqueous phase was then extracted with dichloromethane (3 x 10 mL) and the combined organic phases were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ then concentrated under vacuum. The crude product was purified by recrystallization in methanol to afford the pure ditosylate **18a** (5.68 g, 12.5 mmol, 91%) as a white solid.



C₂₀H₂₃O₈S₂

MM = 455 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.63 (Et₂O, UV)

[α]_D²⁰ = +88.0 (c = 1, CHCl₃)

Litt : [α]_D²² = +91.0 (c = 1, CHCl₃)¹³⁷

Mp = 84.3 – 88.6 °C (litt : Mp = 82 - 84°C¹²²)

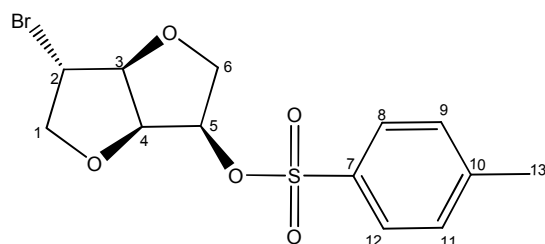
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm) : 2.45 (s, 6H, H₁₃); 3.72 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b} = ²J_{H6a H6b} = 9.5 Hz, ³J_{H1a H2} = ³J_{H6a H5} = 7.7 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.91 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a} = ²J_{H6b H6a} = 9.5 Hz, ³J_{H1b H2} = ³J_{H6b H5} = 6.7 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.47 (dd, 2H, ³J_{H3 H2} = ³J_{H4 H5} = 4.1 Hz, ³J_{H3 H4} = 1.5 Hz, H₃, H₄); 4.84 (ddd, 2H, ³J_{H2 H1a} = ³J_{H5 H6a} = 7.7 Hz, ³J_{H2 H1b} = ³J_{H5 H6b} = 6.7 Hz, ³J_{H2 H3} = ³J_{H5 H4} = 4.1 Hz, H₂, H₅); 7.34 (dm, 4H, ³J_{H9 H8} = ³J_{H11 H12} = 8.1, H₉, H₁₁); 7.80 (dm, 4H, ³J_{H8 H9} = ³J_{H12 H11} = 8.1, H₈, H₁₂).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm) : 21.8 (2 C₁₃); 70.1 (C₁, C₆); 78.0 (C₃, C₄); 80.0 (C₂, C₅); 128.0 (2 C₉, 2 C₁₁); 130.0 (2 C₈, 2 C₁₂); 133.0 (2 C₁₀); 145.4 (2 C₇).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 1595 (ν_{C=C} aromatic); 1368 (ν_{S=O}); 1353; 1191 (ν_{S-O}); 1170; 1113; 1074 (ν_{C-O}); 1062; 995; 914; 878 (δ_{C-H} aromatic), 844; 816; 787; 719; 702; 667.

1,4:3,6-Dianhydro-2-bromo-2-deoxy-5-(*O*-*p*-methylbenzenesulfonyl)-D-glucitol **19**

To a solution of ditosylate **18a** (1.978 g, 4.35 mmol) in DMF (44 mL) was added lithium bromide (416 mg, 4.79 mmol, 1.1 eq.). The mixture was stirred for 71 hours at 100 °C. After cooling to room temperature, water (44 mL) was added. The aqueous phase was extracted with ether (20 mL then 5 x 18 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ then concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 90/10 then 70/30) to afford the product **19** (607 mg, 1.67 mmol, 38%).



C₁₃H₁₅O₅BrS
MM= 363 g.mol⁻¹
White powder
R_f= 0.56 (cyclohexane / EtOAc: 70/30, KMnO₄)
[α]_D²⁰ = +62.9 (c= 0.51, CHCl₃)
Litt : [α]_D¹⁸ = +68.6 (c= 0.51, CHCl₃)¹³⁸
Mp = 130.4-131.1 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.46 (s, 3H, H₁₃); 3.75 (dd, 1H, ²J_{H1a H1b}= 9.7 Hz, ³J_{H1a H2}= 6.8 Hz, H_{1a}); 3.96 (dd, 1H, ²J_{H1b H1a}= 9.7 Hz, ³J_{H1b H2}= 6.5 Hz, H_{1b}); 4.17 (dm, 1H, ²J_{H6a H6b}= 11.1 Hz, H_{6a}); 4.21 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a}= 11.1 Hz, ³J_{H6b H5}= 3.4 Hz, H_{6b}); 4.30 (d, 1H, ³J_{H5 H6b}= 3.4 Hz, H₅); 4.69 (d, 1H, ³J_{H4 H3}= 4.3 Hz, H₄); 4.77 (dd, 1H, ³J_{H3 H2}= 4.7 Hz, ³J_{H3 H4}= 4.3 Hz, H₃); 4.90 (ddd, 1H, ³J_{H2 H1a}= 6.8 Hz, ³J_{H2 H1b}= 6.5 Hz, ³J_{H2 H3}= 4.7 Hz, H₂); 7.36 (dm, 2H, ³J_{H9 H8}= ³J_{H11 H12}= 8.2 Hz, H₉, H₁₁); 7.84 (dm, 2H, ³J_{H8 H9}= ³J_{H12 H11}= 8.2 Hz, H₈, H₁₂)

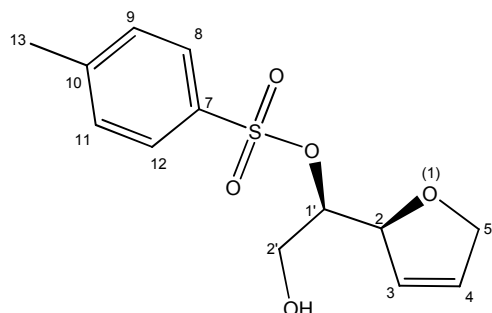
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 21.7 (C₁₃); 50.1 (C₂); 70.3 (C₆); 76.6 (C₁); 78.4 (C₅); 80.2 (C₄); 88.9 (C₃); 128.0 (C₈, C₁₂); 130.0 (C₉, C₁₁); 133.1 (C₁₀); 145.3 (C₇)

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 2991 (ν_{C-H} aromatic); 2928 and 2877 (ν_{C-H}); 1598, 1486 and 1400 (ν_{C=C} aromatic); 1356 (ν_{S=O}); 1294; 1190 (ν_{C-O}); 1177 (δ_{S=O}); 1119, 1099 (ν_{C-O}); 1020; 920; 834 (ν_{S-O}); 815 (δ_{C-H} aromatic); 754; 666 (ν_{C-Br})

(2*R*,1'*S*)-2-[2'*H*ydroxy-1'-(*p*-methylbenzenesulfonyloxy)ethyl]-2,5-dihydrofuran **20**

To a solution of compound **19** (97 mg, 0.27 mmol) in THF (3 mL) was added 2.0 M *n*-butyllithium solution in hexanes (0.15 mL, 0.30 mmol, 1.1 eq.) at -78 °C. After 20 minutes at -78 °C, the solution was neutralized with a solution of HCl in ether (2.0 N, 0.3 mL). The solvents were removed under vacuum and the residue was purified by column

chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 80/20) to afford the pure product **20** (63 mg, 0.22 mmol, 82%) as a colorless oil.

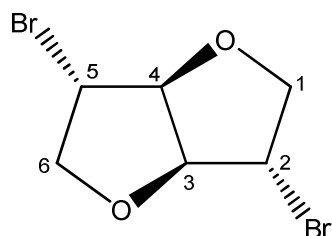


$C_{13}H_{15}O_5S$
 MM= 284 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 Rf= 0.14 (cyclohexane / EtOAc: 70/30, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.05 (bs, 1H, OH); 2.46 (s, 3H, H₁₃); 3.80-3.83 (m, 2H, H_{2'}); 4.48-4.57 (m, 3H, H₅, H₂); 4.90-4.96 (m, 1H, H_{1'}); 5.73-5.78 (m, 1H, H₃); 5.93-5.98 (m, 1H, H₄); 7.35 (dm, 2H, ³J_{H₉ H₈}= ³J_{H₁₁ H₁₂}= 8.2 Hz, H₉, H₁₁); 7.82 (dm, 2H, ³J_{H₈ H₉}= ³J_{H₁₂ H₁₁}= 8.2 Hz, H₈, H₁₂)

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-dibromo-2,5-dideoxy-L-idoitol **24d**

To a solution of triphenylphosphine (18.84 g, 71.8 mmol, 2.1 eq.) in acetonitrile (125 mL) was added dropwise bromine (3.8 mL, 12.02 g, 75.2 mmol, 2.2 eq.) and a solution of isomannide (5.00g, 34.2 mmol) and imidazole (4.66 g, 68.4 mmol, 2 eq.) in acetonitrile (30 mL). The mixture was heated to reflux for 40 hours then was cooled to 0 °C. The precipitate formed by phosphine oxide was filtered off. The solid was washed three times with diethyl ether and the combined filtrates were concentrated under vacuum. The crude was purified by column chromatography (petroleum ether / ethyl acetate: 90/10) to afford the dibromide **24d** (7.12 g, 26.2 mmol, 77%) as a white solid.



$C_6H_8O_2Br_2$
 MM= 272 g.mol⁻¹
 White Solid
 Rf= 0.7 (cyclohexane / EtOAc: 70/30, KMnO₄)
 $[\alpha]_D^{20} = +104.7$ (c= 1.0, CHCl₃)
 Mp= 65.4 – 68.5°C

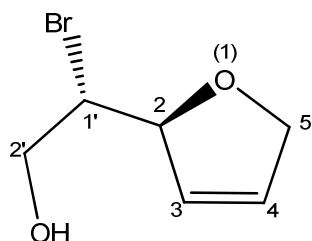
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 4.19 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 11.1 Hz, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}= 3.3 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 4.27 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 11.1 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 0.9 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.37 (dm, 2H, ³J_{H2 H1a}= ³J_{H5 H6a}= 3.3 Hz, H₂, H₅); 5.05 (s, 2H, H₃, H₄).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 50,1 (C₂, C₅); 76,5 (C₁, C₆); 88,4 (C₃, C₄).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 2980 and 2892 (ν_{C-H}); 1474; 1458; 1353; 1309; 1279; 1214; 1198; 1171; 1073 (ν_{C-O}); 1045; 997; 924; 892; 857; 839; 754; 621 and 541 (ν_{C-Br}).

(2*R*,1'*S*)-2-(1'-Bromo-2'-hydroxyethyl)-2,5-dihydrofurane 25c

At -78 °C, to a solution of dibromide **24d** (544 mg, 2.0 mmol) in THF (20 mL) was added a 1.9 M *n*-butyllithium solution in hexanes (1.2 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq.). After 20 minutes at -78 °C, the solution was neutralized with a solution of HCl 2.0 N in ether (2 mL). The solvent were concentrated under vacuum and the residue was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 90/10) to afford the product **25c** (250 mg, 1.30 mmol, 65%) as a colorless oil.



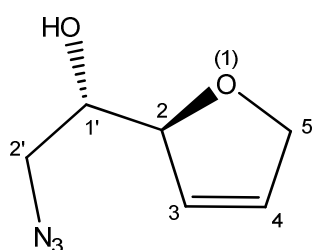
C₁₃H₁₅O₃
 MM= 193 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 R_f= 0.30 (cyclohexane / EtOAc : 70/30, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.44 (t, 1H, ³J_{OH H2'}= 6.0 Hz, OH); 3.94 (dd, 2H, ³J_{H2' OH}= 6.0 Hz, ³J_{H2' H1'}= 5.7 Hz, H_{2'}); 4.19 (td, 1H, ³J_{H1' H2'}= 5.7 Hz, ³J_{H1' H2}= 3.2 Hz, H_{1'}); 4.61-4.82 (m, 2H, H₅); 5.12-5.20 (m, 1H, H₂); 5.79-5.86 (m, 1H, H₄); 6.07-6.13 (m, 1H, H₃)

(2*S*,1'*S*)-2-(2'-Azido-1'-hydroxyethyl)-2,5-dihydrofurane 32

At 0 °C, to a suspension of sodium hydride 60% in mineral oil (40 mg, 1.03 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (2 mL) was added a solution of product **20** (268 mg, 0.94 mmol) in

anhydrous THF (3 mL). After 4 hours at room temperature, the solvent was removed and the solid residue was dissolved in MeOH / H₂O (5/1, 4 mL). Sodium azide then sodium dihydrogenophosphate were added to the new solution which was stirred for 113 hours at room temperature. The mixture was filtered off then dichloromethane (4 mL) was added. After decantation, aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 3 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄ then concentrated under vacuum to afford the compound **32** (122 mg, 0.78 mmol, 84%) as a colorless oil which was used without further purification.



C₆H₉N₃O₂
 MM= 155 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 R_f= 0.37 (cyclohexane / EtOAc: 70/30, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.43 (bs, 1H, OH); 3.31-3.44 (m, 2H, H_{2'a}, H_{2'b}); 3.76 (ddd, 1H, ³J_{H1', H2'a}= ³J_{H1', H2'b}= ³J_{H1', H2}= 5.3 Hz, H₂); 4.65-4.71 (m, 2H, H₅); 4.79-4.88 (m, 1H, H₂); 5.75-5.82 (m, 1H, H₃); 6.04-3.10 (m, 1H, H₄)

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 53,6 (C_{2'}); 72,6 (C_{1'}); 75.8 (C₅); 86.8 (C₂); 125.8 (C₄); 129.2 (C₃)

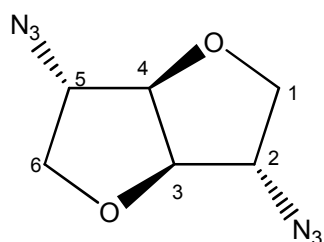
III Synthèse des ligands des séries isoldide et isomannide

III-1 Synthèse de la diamine primaire de la série isoldide

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-L-iditol 37

To a solution of ditosylate **18a** (2.00 g, 4.4 mmol) in DMF (20 mL) was added sodium azide (1.14 g, 17.6 mmol, 4 eq.). After stirring at 120 °C for 18 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and water was added (20 mL). The solution was extracted with diethyl ether (5 x 8 mL) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography

(cyclohexane / ethyl acetate: 80/20) to afford the diazide **37** (724 mg, 3.69 mmol, 84%) as a colorless oil.



$C_6H_8N_6O_2$
 MM = 196 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 Rf = 0.40 (cyclohexane / EtOAc : 80/20, Cerium Ammonium Molybdate)
 $[\alpha]_D^{20} = +82.1$ (c = 2, CHCl₃)
 Litt : $[\alpha]_D^{20} = +71.0$ (c, 2, CHCl₃)¹³⁷

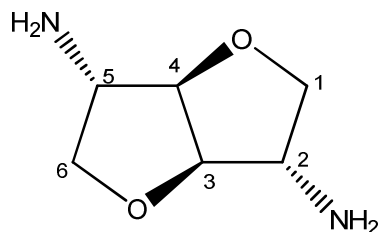
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 3.89 (dd, 2H, $^2J_{H_{1a} H_{1b}} = ^2J_{H_{6a} H_{6b}} = 10.2$ Hz, $^3J_{H_{1a} H_2} = ^3J_{H_{6a} H_5} = 3.8$ Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.96 (dd, 2H, $^2J_{H_{1b} H_{1a}} = ^2J_{H_{6b} H_{6a}} = 10.2$ Hz, $^3J_{H_{1b} H_2} = ^3J_{H_{6b} H_5} = 1.9$ Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.07 (dd, 2H, $^3J_{H_2 H_{1a}} = ^3J_{H_5 H_{6a}} = 3.8$ Hz, $^3J_{H_2 H_{1b}} = ^3J_{H_5 H_{6b}} = 1.9$ Hz, H₂, H₅); 4.63 (s, 2H, H₃, H₄).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 65.8 (C₂, C₅); 72.0 (C₁, C₆); 86.2 (C₃, C₄).

IR (ATR) (ν , cm⁻¹): 2955 and 2881 (ν_{C-H}); 2088 (ν_{N_3}); 1476; 1336; 1286; 1247; 1189; 1069 (ν_{C-O}); 1023; 952; 912; 844; 798; 768; 654; 611.

2,5-Diamino-1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoxy-L-iditol **33**

The mixture of diazide **37** (838 mg, 4.27 mmol) and Pd/C 10% (460 mg, 0.43 mmol, 0.1 eq.) in ethanol (35 mL) was stirred under H₂ (3 bar) for 15 hours at 25 °C. The reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad and the filtrate was concentrated under vacuum to afford the primary diamine **33** (616 mg, 4.27 mmol, quantitative yield) as a hygroscopic white solid. The resulting product was used without further purification.



$C_6H_{12}N_2O_2$
 MM = 144 g.mol⁻¹
 Hygroscopic white solid
 Rf = 0.08 (CH₂Cl₂ / MeOH: 80/20, Cerium Ammonium Molybdate, KMnO₄)
 $[\alpha]_D^{20} = +7.0$ (c = 0.8, DMSO)
 Litt : $[\alpha]_D^{20} = +27$ (c, 0.8, DMSO)¹¹⁸

¹H NMR (200 MHz; D₂O): δ (ppm): 3.37 (dd, 2H, $^3J_{H_2 H_{1b}} = ^2J_{H_5 H_{6b}} = 4.5$ Hz, $^3J_{H_2 H_{1a}} = ^3J_{H_5 H_{6a}} = 2.0$ Hz, H₂, H₅); 3.56 (dd, 2H, $^2J_{H_{1a} H_{1b}} = ^2J_{H_{6a} H_{6b}} = 9.5$ Hz, $^3J_{H_{1a} H_2} = ^3J_{H_{6a} H_5} = 2.0$ Hz, H_{1a},

H_{6a}); 3.78 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 9.5 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 4.5 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.42 (s, 2H, H₃, H₄)

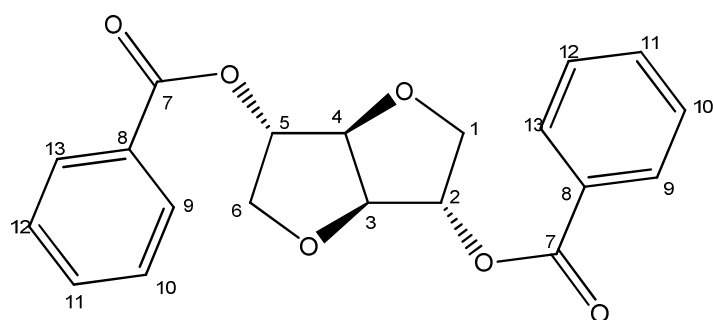
¹³C NMR (50 MHz; D₂O): δ (ppm): 56.7 (C₂, C₅); 73.7 (C₁, C₆); 87.7 (C₃, C₄)

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3350 and 3285 (ν_{N-H}); 2933 and 2874 (ν_{C-H}); 1581 (δ_{N-H}); 1477; 1376; 1350; 1313; 1255 (ν_{C-O}); 1058 (ν_{C-N}); 1037; 901; 871; 842; 815; 746

III-2 Synthèse de la diamine primaire de la série isomannide

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-di-*O*-benzoyl-L-iditol **42**

To a solution of isomannide (5.00 g, 34.2 mmol) and triphenylphosphine (22.42 g, 85.5 mmol, 2.5 eq.) in THF (100 mL) was added dropwise a solution of benzoic acid (10.44 g, 85.5 mmol, 2.5 eq.) and DIAD (16.5 mL, 17.29 g, 85.5 mmol, 2.5 eq.) in THF (70 mL). The mixture was stirred for 20 hours at room temperature then concentrated under vacuum. The solid residue was washed with ether and the filtrate was concentrated under vacuum. The solid was recrystallized from ethanol to afford the dibenzoate **42** (10.31 g, 29 mmol, 85%) as a white solid.



C₂₀H₁₈O₆
 MM= 354 g.mol⁻¹
 White solid
 R_f = 0.51 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, KMnO₄)
 [α]_D²⁶ = +121.3 (c = 3, CHCl₃)
 Litt : [α]_D²⁶ = +134.2 (c = 3, CHCl₃, λ=589.3)¹²⁵

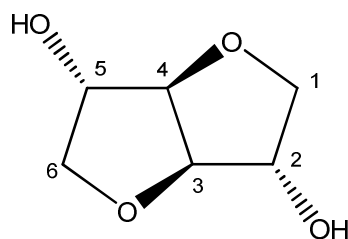
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 4.10 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 11.1 Hz, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}= 2.2 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 4.16 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 11.1 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 2.7 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.88 (s, 2H, H₃, H₄); 5.51 (dd, 2H, ³J_{H2 H1b}= ³J_{H5 H6b}= 2.7 Hz, ³J_{H2 H1a}= ³J_{H5 H6a}= 2.2 Hz, H₂, H₅); 7.41-7.50 (m, 4H, H₁₀, H₁₂); 7.55-7.64 (m, 2H, H₁₁); 8.02-8.08 (m, 4H, H₉, H₁₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 72.8 (C₁, C₆); 78.1 (C₂, C₅); 85.6 (C₃, C₄); 128.5 (2 C₁₀, 2 C₁₂); 129.5 (2 C₁₁); 129.8 (2 C₉, 2 C₁₃); 133.5 (2 C₈); 165.5 (2 C₇)

IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 2875 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1716 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1599, 1584 and 1452 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromatic); 1348; 1335; 1312; 1282; 1264 ($\nu_{\text{C-O}}$ ester); 1243; 1194; 1176; 1108; 1095 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1061; 1038; 1023; 968; 924; 880; 837; 779, 761 and 707 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromatic); 685.

1,4:3,6-Dianhydro-L-iditol

To a suspension of dibenzoate **42** (6.74 g, 19.0 mmol) in methanol (48 mL) was added sodium methoxide (2.16 g, 39.9 mmol, 2.1 eq.). After stirring for 2 hours, DOWEX 50X2 resin was added to the mixture. After filtration, the methanol was removed under reduced pressure. The solid residue was washed with toluene to furnish isoidide (2.78 g, 19.0 mmol, quantitative yield) as a white hygroscopic solid which was used without further purification.



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$
MM= 146 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White hygroscopic solid
Rf = 0.05 (Et_2O , Phosphomolybdic acid, KMnO_4)

^1H NMR (200 MHz; D_2O): δ (ppm): 3.69 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = ^2J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{6b}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_{1a},\text{H}_2} = ^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_5} = 3.1$ Hz, H_{1a} , H_{6a}); 3.77 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}_{1b}\text{H}_{1a}} = ^2J_{\text{H}_{6b}\text{H}_{6a}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_{1b},\text{H}_2} = ^3J_{\text{H}_{6b}\text{H}_5} = 1.1$ Hz, H_{1b} , H_{6b}); 4.22-4.23 (m, 2H, H_2 , H_5); 4.51 (s, 2H, H_3 , H_4)

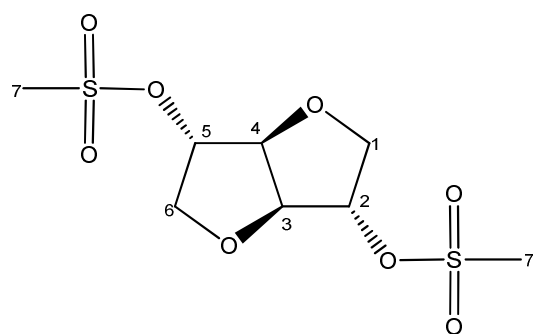
^{13}C NMR (50 MHz; D_2O): δ (ppm): 76.4 (C_1 , C_6); 77.3 (C_3 , C_4); 89.0 (C_2 , C_5)

IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 3352 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2362; 1969; 1587; 1353; 1068 ($\nu_{\text{C-O}}$); 971; 910; 839; 767; 703; 678.

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-di(*O*-methanesulfonyl)-L-iditol **46**

At -10 °C to a solution of isoidide (200 mg, 1.37 mmol) and pyridine (3.2 mL, 3.14 g, 39.6 mmol, 38 eq.) in anhydrous dichloromethane (3.2 mL), mesyl chloride (240 μL , 361 mg, 3.15 mmol, 2.3 eq.) was added. After 26 hours at -10 °C, an aqueous solution of hydrochloric acid (2.4 M, 34 mL) was added to the mixture then the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 9 mL). The combined organic phases were subsequently washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (18 mL), brine (18 mL) then dried over MgSO_4 .

Dichloromethane was removed under vacuum to lead to the dimesylate **46** (227 mg, 0.84 mmol, 61%) as a white solid which was used without further purification.



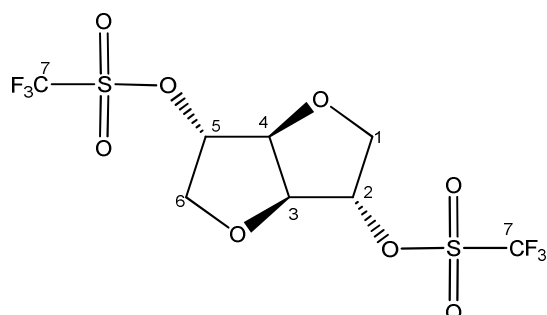
$C_8H_{14}O_6S_2$
 MM= 270 g.mol⁻¹
 White solid
 R_f = 0.7 (Et₂O, Phosphomolybdic Acid)
 [α]_D²⁰ = +35.7 (c= 1.02, acetone)
 Litt: [α]_D²⁰ = +40.4 (c = 1.02, acetone)¹²⁵
 Mp= 151.7 – 154.1 °C (Litt : 158°C¹²⁵)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 3.09 (s, 6H, H₇); 3.95 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b} = ²J_{H6a H6b} = 11.2 Hz, ³J_{H1a H2} = ³J_{H6a H5} = 3.5 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 4.15 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a} = ²J_{H6b H6a} = 11.2 Hz, ³J_{H1b H2} = ³J_{H6b H5} = 1.2 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.85 (s, 2H, H₃, H₄); 5.14 (dd, ³J_{H2 H1a} = ³J_{H5 H6a} = 3.5 Hz, ³J_{H2 H1b} = ³J_{H5 H6b} = 1.2 Hz, H₂, H₅).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 2938 (ν_{C-H}); 1329 and 1196 (ν_{S-O}); 1166 and 1080 (ν_{C-O}); 1035; 942; 926; 900; 822; 785; 714.

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-di(*O*-trifluoromethanesulfonyl)-L-iditol **48**

At 0°C, to a solution of isoidide (4.22 g, 28.9 mmol) and pyridine (23 mL, 22.86 g, 289 mmol, 10 eq.) in dichloromethane (72 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (12 mL, 20.40 g, 72.3 mmol, 2.5 eq.). The mixture was stirred for 20 minutes at room temperature and an aqueous solution of hydrochloric acid (1 N, 58 mL) was added. The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (2 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the ditriflate **48** (9.72 g, 23.7 mmol, 82%) as a white solid which was used without further purification.



$C_8H_8O_8 F_6S_2$
 MM= 410 g.mol⁻¹
 White solid
 R_f = 0.35 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, Cerium ammonium molybdate)
 [α]_D²⁰ = +30.8 (c= 1.3, CHCl₃)
 Mp= 67.7-68.8 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 4.01 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 12.0 Hz, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}= 3.3 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 4.24 (d, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 12.0 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.93 (s, 2H, H₃, H₄); 5.34 (d, ³J_{H2 H1a}= ³J_{H5 H6a}= 3.3 Hz, H₂, H₅)

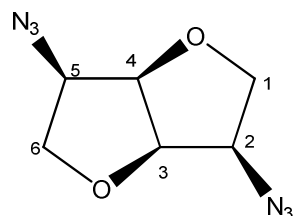
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 72.4 (C₁, C₆); 85.1 (C₃, C₄); 87.9 (C₂, C₅); 118.5 (q, 2C, ¹J_{C-F}= 319.6 Hz, C₇)

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 1415; 1197 (ν_{S=O}); 1140; 1100; 1087 (ν_{C-O}); 1032, 946, 899, 847, 814, 760 (ν_{S-O})

HRMS (ESI+) calcd for C₈H₈O₈F₆NaS₂ (M+Na)⁺: 432.9457; found: 432.9447

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxy-D-mannitol **45**

To a solution of ditriflate **48** (3.23 g, 8.5 mmol) in DMF (83 mL) was added sodium azide (3.32 g, 51 mmol, 6 eq.). After stirring for 4 hours at room temperature, water was added (215 mL) to the mixture. After extraction with ethyl acetate (3 x 100 mL), the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 90/10) to afford the diazide **45** (979 mg, 4.99 mmol, 59%) as a yellow oil.



C₆H₈N₆O₂

MM= 196 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.3 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, Cerium ammonium molybdate)

[α]_D²⁰ = +295.2 (c = 1.5, CHCl₃)

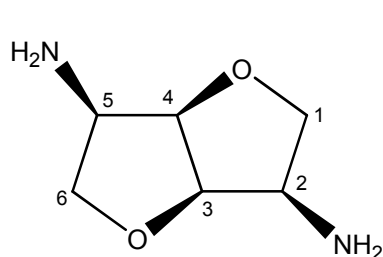
Litt : [α]_D²⁰ = +298.5 (c = 1.5, CHCl₃)¹³⁷

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 3.81 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 8.6 Hz, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}= 8.4 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.88-3.93 (m, 2H, H₂, H₅); 4.09 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 8.6 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 6.7 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.70 (m, 2H, H₃, H₄)

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 62.4 (C₂, C₅); 70.7 (C₁, C₆); 83.4 (C₃, C₄)

2,5-Diamino-1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoxy-D-mannitol **34**

To a solution of diazide **45** (961 mg, 4.9 mmol) in methanol (66 mL) was added palladium on carbon 10% (520 mg, 0.49 mmol, 0.1 eq.). After stirring for 15 hours at 25 °C under a 4 bar hydrogen pressure, the reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad and the filtrate was concentrated under vacuum to afford the primary diamine **34** (723 mg, 5.01 mmol, quantitative yield) as a yellow hygroscopic solid which was used without further purification.



C₆H₁₂N₂O₂

MM= 144 g.mol⁻¹

Yellow hygroscopic solid

R_f = 0.05 (CH₂Cl₂ /MeOH: 80/20, Cerium ammonium molybdate, KMnO₄)

[α]_D²⁰ = +87.7 (c= 0.75, MeOH)

Litt : [α]_D²⁰ = +83.9 (c = 0.75, MeOH)¹³⁷

¹H NMR (200 MHz; D₂O): δ (ppm): 3.19 (dd, 2H, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}= 10.1 Hz, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 8.4 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.36-3.47 (ddd, 2H, ³J_{H2 H1a}= ³J_{H5 H6a}= 10.1 Hz, ³J_{H2 H1b}= ³J_{H5 H6b}= 7.4 Hz, ³J_{H2 H3}= ³J_{H5 H4}= 4.0 Hz, H₂, H₅); 3.94 (dd, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 8.4 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 7.4 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.36-4.41 (m, 2H, H₃, H₄)

¹³C NMR (50 MHz; D₂O): δ (ppm): 55.1 (C₂, C₅); 72.6 (C₁, C₆); 83.2 (C₃, C₄)

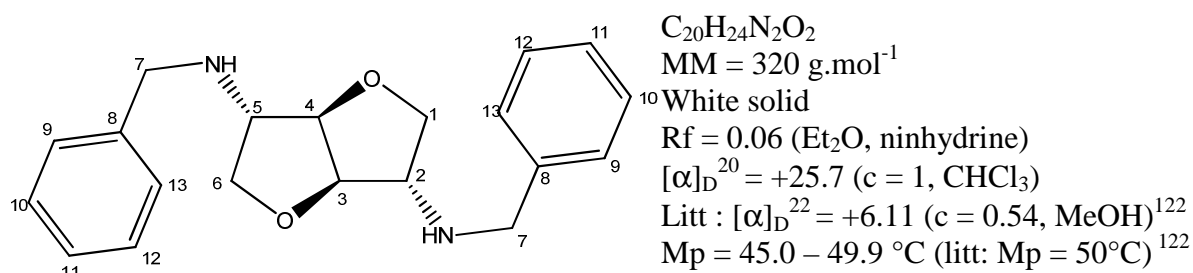
IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3335 and 3276 (ν_{N-H}); 2948, 2903 and 2864 (ν_{C-H}); 1672; 1596; 1477; 1402; 1197 (ν_{C-N}); 1141 and 1080 (ν_{C-O}); 1048; 1035; 1005; 924; 884; 823; 801

III-3 Préparation des diamines secondaires et tertiaires

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-(*N,N'*-dibenzylidiamino)-2,5-dideoxy-L-iditol **36**

A suspension of ditosylate **18a** (500 mg, 1.1 mmol) in benzylamine (1.5 mL) was stirred at 180 °C for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the excess of benzylamine was removed under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (2 mL) and the insoluble solid was filtered off. The filtrate was washed with water (3 x 2 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified

by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 50/50, then 30/70) to afford the diamine **36** (277 mg, 0.86 mmol, 79%) as a white solid.



¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.53 (bs, 2H, NH); 3.34 (dd, 2H, ³J_{H2 H1b} = ³J_{H5 H6b} = 4.9 Hz, ³J_{H2 H1a} = ³J_{H5 H6a} = 3.1 Hz, H₂, H₅); 3.68 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b} = ²J_{H6a H6b} = 9.3 Hz, ³J_{H1a H2} = ³J_{H6a H5} = 3.1 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.82 (d, 2H, ²J_{H7a H7b} = 13.3 Hz, H_{7a}); 3.83 (d, 2H, ²J_{H7b H7a} = 13.3 Hz, H_{7b}); 3.92 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a} = ²J_{H6b H6a} = 9.3 Hz, ³J_{H1b H2} = ³J_{H6b H5} = 4.9 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.54 (s, 2H, H₃, H₄); 7.22-7.35 (m, 10H, 2H₉, 2H₁₀, 2H₁₁, 2H₁₂, 2H₁₃).

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 52.2 (2 C₇); 64.2 (C₂, C₅); 72.9 (C₁, C₆); 87.3 (C₃, C₄); 127.3 (2 C₁₁); 128.3 (2 C₁₀, 2 C₁₂); 128.6 (2 C₉, 2 C₁₃); 139.7 (2 C₈).

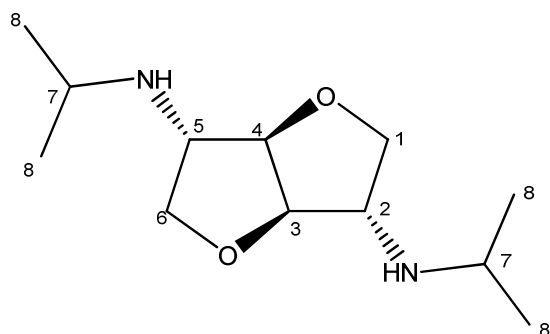
IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3219 (ν_{N-H}); 2895 (ν_{C-H}); 1627; 1494 and 1453 (ν_{C=C} aromatic); 1350; 1199; 1099 (δ_{C-N}); 1062 (ν_{C-O}); 1013; 960; 849; 833; 735; 697 (δ_{C-H} aromatic); 588.

General procedure for the reductive amination:

A solution of diamine **33** or **34** (150 mg, 1.04 mmol) and aldehyde or ketone (4.12 mmol, 4 eq.) in methanol (5 mL) was heated to reflux for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then the borohydride was added. After stirring at room temperature for 16 hours, water was added (10 mL). The solution was treated with a concentrated aqueous HCl solution (pH 1), then with solid Na₂CO₃ (pH 8). The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the corresponding secondary diamine.

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-(*N,N'*-diisopropyldiamino)-L-iditol **52**

The reaction was carried out with diamine **33** and acetone (0.30 mL, 239 mg, 4.16 mmol, 4 eq.) in the presence of NaB(OAc)₃H (551 mg, 2.6 mmol, 2.5 eq.) to afford the diamine **52** (157 mg, 0.69 mmol, 67%) as a colorless oil. The resulting product was used without further purification.



C₁₂H₂₄O₂N₂
MM = 226 g.mol⁻¹
Colorless oil
[α]_D²⁰ = +31.2 (c = 1, CHCl₃)

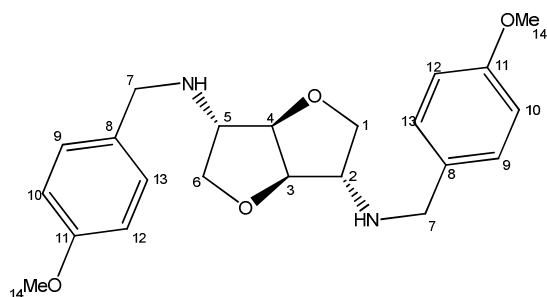
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.07 (d, 12H, ³J_{H8 H7} = 6.2 Hz, H₈); 1.30 (bs, 2H, NH); 2.91 (sept., 2H, ³J_{H7 H8} = 6.2 Hz, H₇); 3.35 (dd, 2H, ³J_{H2 H1b} = ³J_{H5, H6b} = 5.1 Hz, ³J_{H2 H1a} = ³J_{H5 H6a} = 3.4 Hz, H₂, H₅); 3.59 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b} = ²J_{H6a H6b} = 9.2 Hz, ³J_{H1a 2} = ³J_{H6a H5} = 3.4 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.94 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a} = ²J_{H6b H6a} = 9.2 Hz, ³J_{H1b H2} = ³J_{H6b H5} = 5.1 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.42 (s, 2H, H₃, H₄).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 23.2 (2 C_{8a}); 23.5 (2 C_{8b}); 47.1 (2 C₇); 62.4 (C₂, C₅); 73.4 (C₁, C₆); 87.8 (C₃, C₄).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3000-3500 (ν_{NH}); 2964 and 2870 (ν_{C-H}); 1467; 1382 (δ_{C-H} CH₃); 1339; 1173; 1134 and 1070 (δ_{C-O}); 907; 626.

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-[*N,N'*-di(*p*-methoxybenzyl)diamino]-L-iditol **54**

The reaction was carried out with diamine **33** and *p*-anisaldehyde (0.5 mL, 566 mg, 4.16 mmol, 4 eq.) in the presence of NaBH₄ (98 mg, 2.6 mmol, 2.5 eq.) as borohydride. The crude was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 50/50, then 30/70) to afford the diamine **54** (273 mg, 0.84 mmol, 81%) as a yellow oil.



$C_{22}H_{28}N_2O_4$
 $MM = 384 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil
 $[\alpha]_D^{20} = +19.9$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

1H NMR (200 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm): 1.49 (bs, 2H, NH); 3.32 (dd, 2H, $^3J_{H_2 H_{1b}} = ^3J_{H_5, H_{6b}} = 5.0$ Hz, $^3J_{H_2 H_{1a}} = ^3J_{H_5 H_{6a}} = 3.2$ Hz, H_2, H_5); 3.66 (dd, 2H, $^2J_{H_{1a} H_{1b}} = ^2J_{H_{6a} H_{6b}} = 9.2$ Hz, $^3J_{H_{1a} H_2} = ^3J_{H_{6a} H_5} = 3.2$ Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.74 (d, 2H, $^2J_{H_{7a} H_{7b}} = 12.8$ Hz, H_{7a}); 3.78 (d, 2H, $^2J_{H_{7b} H_{7a}} = 12.8$ Hz, H_{7b}); 3.79 (s, 6H, H_{14}); 3.92 (dd, 2H, $^2J_{H_{1b} H_{1a}} = ^2J_{H_{6b} H_{6a}} = 9.2$ Hz, $^3J_{H_{1b} H_2} = ^3J_{H_{6b} H_5} = 5.0$ Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.52 (s, 2H, H_3, H_4); 6.86 (dm, 4H, $^3J_{H_{10} H_9} = ^3J_{H_{12} H_{13}} = 8.7$ Hz, H_{10}, H_{12}); 7.23 (d, 4H, $^3J_{H_9 H_{10}} = ^3J_{H_{13} H_{12}} = 8.7$ Hz, H_9, H_{13}).

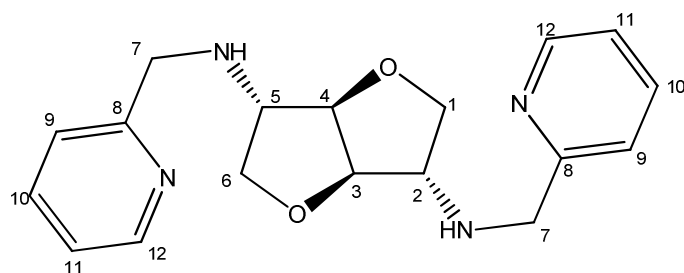
^{13}C NMR (50 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm): 51.7 (2 C_7); 55.5 (2 C_{14}); 64.2 (C_2, C_5); 73.1 (C_1, C_6); 87.4 (C_3, C_4); 114.1 (2 $C_{10}, 2 C_{12}$); 129.6 (2 $C_9, 2 C_{13}$); 132.0 (2 C_8); 159.0 (2 C_{11}).

IR (ATR) (ν, cm^{-1}): 2930 and 2833 (ν_{C-H}); 1610; 1584; 1509 and 1463 ($\nu_{C=C}$ aromatic); 1301; 1241; 1175 and 1070 (ν_{C-O}); 1030; 908; 812 (δ_{C-H} aromatic); 753; 575; 519.

HRMS (ESI+) calcd for $C_{22}H_{29}N_2O_4$ ($M+H$)⁺: 385.2122; found: 385.2114

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-[*N,N'*-bis(pyridin-2-ylmethyl)diamino]-L-iditol **55**

The reaction was carried out with diamine **33** and 2-pyridinecarboxaldehyde (0.4 mL, 445 mg, 4.16 mmol, 4 eq.) in the presence of $NaBH_4$ (98 mg, 2.6 mmol, 2.5 eq.). The crude was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 50/50, then 30/70) to afford the diamine **55** (229 mg, 0.70 mmol, 70%) as a colorless oil.



$C_{18}H_{22}N_4O_2$
 $MM = 326 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil
 $[\alpha]_D^{20} = +91.6$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.06 (bs, 2H, NH); 3.35 (dd, 2H, ³J_{H2 H1b}= ³J_{H5 H6b}= 4.9 Hz, ³J_{H2 H1a}= ³J_{H5 H6a}= 3.1 Hz, H₂, H₅); 3.74 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 9.3 Hz, ³J_{H1a, H2}= ³J_{H6a H5}= 3.1 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.93 (d, 2H, ²J_{H7a H7b}= 14.1 Hz, H_{7a}); 3.95 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b, H6a}= 9.3 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 4.9 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 3.98 (d, 2H, ²J_{H7b H7a}= 14.1 Hz, H_{7b}); 4.61, (s, 2H, H₃, H₄); 7.17 (dd, 2H, ³J_{H11 H10}= 7.7 Hz, ³J_{H11 H12}= 4.9 Hz, H₁₁); 7.28 (d, 2H, ³J_{H9 H10}= 7.7 Hz, H₉); 7.64 (dd, ³J_{H10 H9}= ³J_{H10 H11}= 7.7 Hz, ⁴J_{H10 H12}= 1.8 Hz, H₁₀); 8.55 (dd, ³J_{H12 H11}= 4.9 Hz, ⁴J_{H12 H10}= 1.8 Hz, H₁₂).

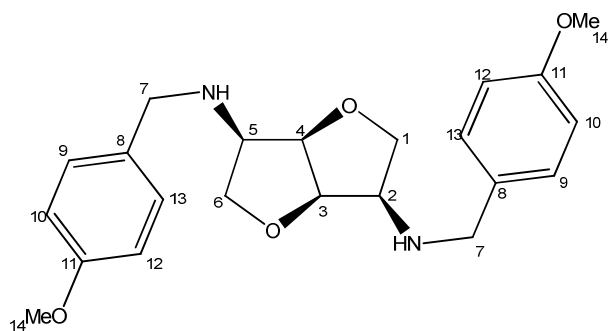
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 52.0 (2 C₇); 63.2 (C₂, C₅); 71.7 (C₁, C₆); 86.0 (C₃, C₄); 120.9 (2 C₁₁); 121.2 (2 C₉); 135.3 (2 C₁₂); 148.2 (2 C₁₀); 157.7 (2 C₈).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 2932 and 2834 (ν_{C-H}); 1610 (ν_{C=C} aromatic); 1584 (ν_{C=N} aromatic); 1509 and 1463 (ν_{C=C} aromatic); 1300; 1241 (ν_{C-O}); 1175; 1071 (ν_{C-O}); 1031 (δ_{C=C}); 812 (δ_{C-H} aromatic); 754; 702.

HRMS (ESI+) calcd for C₂₂H₂₃N₂O₄ (M+H)⁺: calc.: 327.1816; found: 327.1815

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-[N,N'-di(*p*-methoxybenzyl)diamino]-D-mannitol **57**

The reaction was carried out with diamine **34** and *p*-anisaldehyde (0.42 mL, 441 mg, 4.12 mmol, 4 eq.) in the presence of NaBH₄ (178 mg, 4.7 mmol, 4.5 eq.). The crude was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 50/50, then 30/70) to afford the diamine **57** (149 mg, 0.39 mmol, 37%) as a yellow oil.



C₂₂H₂₈N₂O₄
 MM = 384 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 R_f = 0.86 (CH₂Cl₂ / MeOH: 80/20, UV, KMnO₄)
 [α]_D²⁰ = +120.1 (c = 0.9, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.03 (bs, 2H, NH); 3.26 (dd, 2H, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}= 10.0 Hz, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 8.3 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.35-3.40 (m, 2H, H₂, H₅); 3.69 (d, 2H, ²J_{H7a H7b}= 12.7 Hz, H_{7a}); 3.78 (s, 6H, H₁₄); 3.81 (d, 2H, ²J_{H7b H7a}= 12.7 Hz, H_{7b}); 4.05 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 8.3 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 7.4 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.48-4.51 (m, 2H, H₃, H₄); 6.85

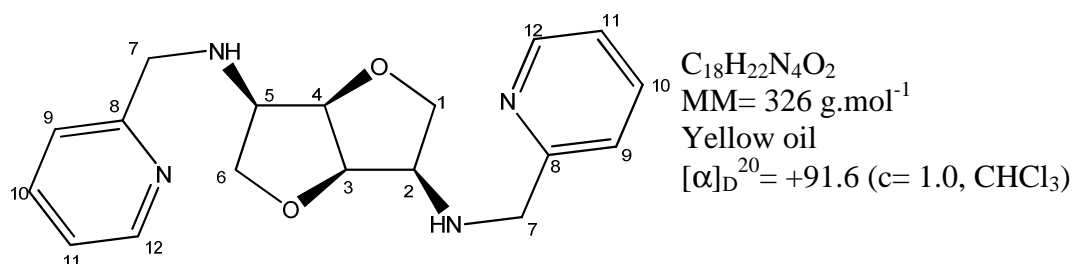
(dm, 4H, $^3J_{H_{10}H_9} = ^3J_{H_{12}H_{13}} = 8.7$ Hz, H₁₀, H₁₂) ; 7.25 (dm, 4H, $^3J_{H_9H_{10}} = ^3J_{H_{13}H_{12}} = 8.7$ Hz, H₉, H₁₃)

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 51.8 (2 C₇); 55.3 (2 C₁₄); 63.7 (2 C₂, C₅); 72.7 (C₁, C₆); 80.9 (C₃, C₄); 113.9 (2 C₉, 2 C₁₃); 129.4 (2 C₁₀, 2 C₁₂); 132.2 (2 C₈); 158.8 (2 C₁₁)

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3300 (ν_{N-H}); 2935 and 2836 (ν_{C-H}); 1613 (ν_{C=C}); 1587 (δ_{N-H}); 1512 and 1462 (ν_{C=C}); 1303; 1244 (ν_{C-O} aromatic); 1177 (ν_{C-N}); 1074 (ν_{C-O}); 1032; 815; 760 (δ_{C-H} aromatic)

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-[N,N'-bis(pyridin-2-ylmethyl)diamino]-D-mannitol 58

The reaction was carried out with diamine **34** and *p*-anisaldehyde (0.42 mL, 441 mg, 4.12 mmol, 4 eq.) in the presence of NaBH₄ (178 mg, 4.7 mmol, 4.5 eq.). The crude was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 50/50, then 30/70) to afford the diamine **58** (185 mg, 0.56 mmol, 47%) as a yellow oil.



¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.17 (bs, 2H, NH); 3.37-3.51 (m, 4H, H_{1a}, H₂, H₅, H_{6a}); 3.91 (d, 2H, $^2J_{H_{7a}H_{7b}} = 13.8$ Hz, H_{7a}); 4.06 (d, 2H, $^2J_{H_{7b}H_{7a}} = 13.8$ Hz, H_{7b}); 4.10 (dd, 2H, $^2J_{H_{1b}H_{1a}} = ^2J_{H_{6b}H_{6a}} = 7.7$ Hz, $^3J_{H_{1b}H_2} = ^3J_{H_{6b}H_5} = 7.0$ Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.55-4.60 (m, 2H, H₃, H₄); 7.17 (dd, 2H, $^3J_{H_{11}H_{10}} = 7.3$ Hz, $^3J_{H_{11}H_{12}} = 5.0$ Hz, H₁₁); 7.36 (d, 2H, $^3J_{H_9H_{10}} = 7.8$ Hz, H₉); 7.65 (ddd, 2H, $^3J_{H_{10}H_9} = 7.8$ Hz, $^3J_{H_{10}H_{11}} = 7.3$ Hz, $^4J_{H_{10}H_{12}} = 1.5$ Hz, H₁₀); 8.55 (dm, 2H, $^3J_{H_{12}H_{11}} = 4.9$ Hz, H₁₂)

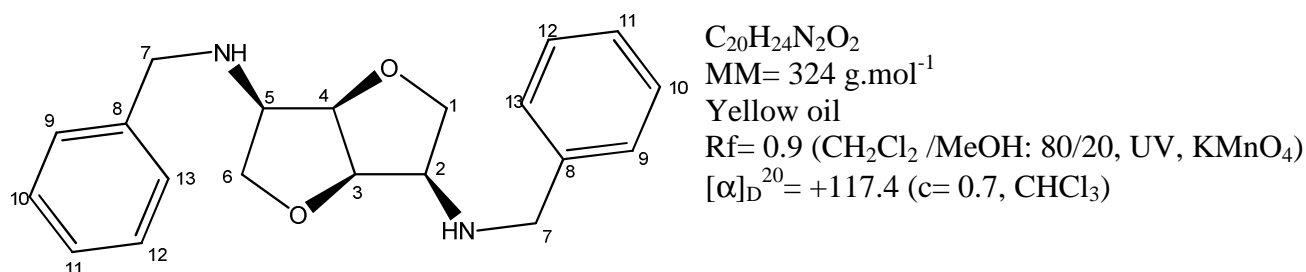
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 53.6 (2 C₇); 62.9 (C₂, C₅); 72.6 (C₁, C₆); 80.7 (C₃, C₄); 122.0 (2 C₉, 2 C₁₁); 136.5 (2 C₁₀); 149.1 (2 C₁₂); 159.4 (2 C₈)

IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 3324 ($\nu_{\text{N-H}}$); 3026 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatic); 2937 and 2857 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1655 ($\delta_{\text{N-H}}$); 1497 and 1454 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromatic); 1149 ($\nu_{\text{C-N}}$); 1071 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1030; 1007; 970; 817; 698 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromatic)

HRMS (FI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 327.1816; found: 327.1815

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-(*N,N'*-dibenzylidiamino)-2,5-dideoxy-D-mannitol **59**

The reaction was carried out with diamine **34** and benzaldehyde (0.42 mL; 441 mg; 4.12 mmol; 4 eq.) in the presence of NaBH_4 (178 mg, 4.7 mmol, 4.5 eq.). The crude was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 50/50, then 30/70) to afford the diamine **59** (149 mg, 0.39 mmol, 37%) as a yellow oil.



^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 2.09 (bs, 2H, NH); 3.29 (dd, 2H, $^3J_{\text{H}1\text{a H}2} = ^3J_{\text{H}6\text{a H}5} = 10.0$ Hz, $^2J_{\text{H}1\text{a H}1\text{b}} = ^2J_{\text{H}6\text{a H}6\text{b}} = 8.2$ Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.37-3.42 (m, 2H, H₂, H₅); 3.76 (d, 2H, $^2J_{\text{H}7\text{a H}7\text{b}} = 13.0$ Hz, H_{7a}); 3.88 (d, 2H, $^2J_{\text{H}7\text{b H}7\text{a}} = 13.0$ Hz, H_{7b}); 4.07 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}1\text{b H}1\text{a}} = ^2J_{\text{H}6\text{b H}6\text{a}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H}1\text{b H}2} = ^3J_{\text{H}6\text{b H}5} = 7.5$ Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.49-4.52 (m, 2H, H₃, H₄); 7.22-7.27 (m, 2H, H₁₁); 7.29-7.35 (m, 8H, H₉, H₁₀, H₁₂, H₁₃)

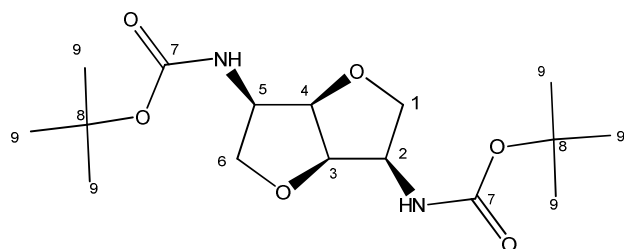
^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 52.4 (2 C₇); 62.8 (C₂, C₅); 72.7 (C₁, C₆); 80.8 (C₃, C₄); 127.1 (2 C₁₁); 128.2 (2 C₁₀, 2 C₁₂ or 2 C₉, 2 C₁₃); 128.5 (2 C₁₀, 2 C₁₂ or 2 C₉, 2 C₁₃); 140.0 (2 C₈)

IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 3324 ($\nu_{\text{N-H}}$); 3026 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatic); 2937 and 2857 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1655, 1497 and 1454 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1149 ($\nu_{\text{C-N}}$); 1071 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1030; 1007; 970; 817; 698 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromatic)

HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 325.1911; found: 325.1922

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-[*N,N'*-bis(*tert*-butylcarbamate)diamino]-2,5-dideoxy-D-mannitol 62

To a solution of diamine **34** (564 mg, 3.9 mmol) and triethylamine (1.2 mL, 870 mg, 8.6 mmol, 2.2 eq.) in dichloromethane was added Boc_2O (1.79 g, 8.2 mmol, 2.1 eq.) at 0°C . The reaction mixture was heated to reflux for 15 hours. The mixture was cooled to room temperature and an aqueous solution of HCl (1N, 20 mL) was added. After decantation, aqueous phase was extracted with ethyl acetate and combined organic phases were dried over MgSO_4 then concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 80/20) to afford the product **62** (880 mg, 2.75 mmol, 70%) as a white solid.



$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$
MM = 344 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
R_f = 0.45 (Cyclohexane / EtOAc: 70/30, Ninhydrine)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73.3$ (c = 1.0, CHCl_3)
Mp = 154.1 – 155.3 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 1.44 (s, 18H, H₉); 3.32 (dd, 2H, $^3J_{\text{H}_{1a}\text{H}_2} = ^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_5} = 9.2$ Hz, $^2J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = ^2J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{6b}} = 8.6$ Hz, H_{1a}, H_{6a}); 4.18 (dd, 2H, $^2J_{\text{H}_{1b}\text{H}_{1a}} = ^2J_{\text{H}_{6b}\text{H}_{6a}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_{1b}\text{H}_2} = ^3J_{\text{H}_{6b}\text{H}_5} = 7.3$ Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.29 (m, 2H, H₂, H₅); 4.52 (m, 2H, H₃, H₄); 5.12 (d, 2H, $^3J_{\text{NH}\text{H}_2} = ^3J_{\text{NH}\text{H}_5} = 6.8$ Hz, NH)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 28.3 (6 C₉); 54.7 (C₂, C₅); 72.2 (C₁, C₆); 79.9 (2 C₈); 81.6 (C₃, C₄); 155.5 (2 C₇)

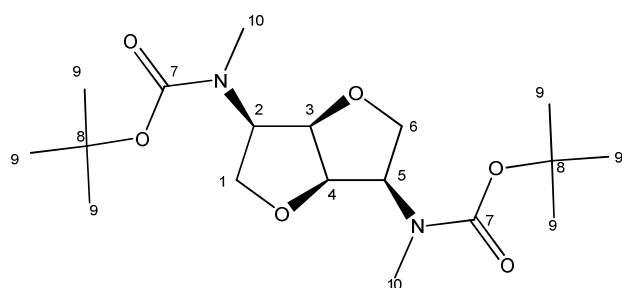
IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 3425; 3332 ($\nu_{\text{N-H}}$); 2980 and 2931 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1696 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1508; 1451; 1380 and 1361 ($\delta_{\text{C-H}}$, CH₃ of *t*-Bu); 1339 ($\nu_{\text{C-O}}$ carbamate); 1318; 1249; 1225; 1164 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1106; 1080 ($\nu_{\text{C-N}}$); 1045; 1030; 1004; 879; 834; 773; 706; 661

HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ (M+Na)⁺: 367.1840; found: 367.1835

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-[*N,N'*-bis(*tert*-butylcarbamate)-*N,N'*-dimethyldiamino]-2,5-dideoxy-D-mannitol **63**

To a solution of product **62** (240 mg, 0.75 mmol) and MeI (0.5 mL, 1.07 g, 7.5 mmol, 10 eq.) in THF (3 mL) was added sodium hydride 60% in mineral oil (300 mg, 7.5 mmol, 10

eq.) in small portion at 0°C. After 23 hours stirring at room temperature, water (1 mL) and ethyl acetate (0.5 mL) were added to the mixture which was concentrated under vacuum. Solid residue was dissolved into water (16 mL) and the new solution was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). Combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 80/20) to afford the product **63** (279 mg, 0.75 mmol, quantitative yield) as a white solid.



C₁₈H₃₂N₂O₆

MM= 372 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.40 (Cyclohexane / EtOAc: 70/30, Vanilline)

[α]_D²⁰ = +162.1 (c= 1.0, CHCl₃)

Mp = 100.3 –101.7 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.47 (s, 18H, H₉); 2.94 (s, 6H, H₁₀); 3.91 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b} = ²J_{H6a H6b} = 9.0 Hz, ³J_{H1a H2} = ³J_{H6a H5} = 8.8 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.98 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a} = ²J_{H6b H6a} = 9.0 Hz, ³J_{H1b H2} = ³J_{H6b H5} = 8.2 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.56 (bs, 4H, H₂, H₃, H₄, H₅)

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 28.4 (6 C₉), 32.0 (2 C₁₀), 68.0 (C₁, C₆), 80.1 (2 C₈); 83.0 (C₂, C₃, C₄, C₅), 156.0 (2 C₇)

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 2970, 2933 and 2892 (ν_{C-H}); 1680 (ν_{C=O}); 1480; 1447; 1411; 1395 and 1363 (δ_{C-H}, CH₃ of *t*-Bu); 1337 (ν_{C-O} carbamate); 1294; 1251; 1154 (ν_{C-O}); 1106; 1063 (ν_{C-N}); 1030; 989; 961; 907; 864; 836; 804; 771; 752

HRMS (ESI+) calcd for C₁₈H₃₂N₂O₆ (M+H)⁺: 373.2339; found: 373.2333

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-(*N,N,N',N'*-tetramethyldiamino)-*D*-mannitol **61**

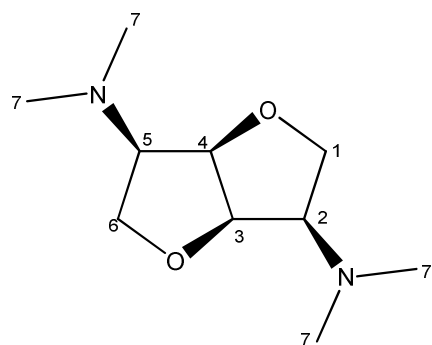
Method A:

To a solution of primary diamine **34** (150 mg, 1.04 mmol) in methanol (25 mL) was added Pd/C 10% wt (223 mg, 0.21 mmol, 0.2 eq.) and formaldehyde (37% wt solution in

water, 1.2 mL, 498 mg, 16.6 mmol, 16 eq.). After 16 hours at room temperature under hydrogen atmosphere, the suspension was filtered off and the filtrate was concentrated under vacuum. The solid residue was dissolved into water then treated with a concentrated solution of hydrochloric acid (pH 1). The aqueous phase was subsequently extracted with ether (3x 5 mL), treated with solid Na₂CO₃ (pH 8) and re-extracted with dichloromethane (3 x 5mL). The combined dichloromethane phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the tertiary diamine **61** (62 mg, 0.31 mmol, 30%) as a yellow oil which was used without further purification.

Method B:

To a suspension of LiAlH₄ (57 mg, 1.5 mmol, 2 eq.) in THF (3 mL) was added a solution of carbamate **63** (279 mg, 0.75 mmol) in THF (4 mL) at 0°C. After 24 hours stirring to reflux, the mixture was cooled at 0°C and ethyl acetate (2 mL) was added. The mixture was treated with aqueous solution of NaOH 20% and filtered off. The solid was washed with ethyl acetate (3 x 8 mL) and the filtrate was concentrated under vacuum to afford the pure tertiary diamine **61** (150 mg, 0.75 mmol, quantitative yield) as a yellow oil.



C₁₀H₂₀N₂O₂
 MM= 200 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 R_f = 0.45 (CH₂Cl₂ /MeOH: 95/5, KMnO₄)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.31 (s, 12H, H₇); 2.64 (m, 2H, H₂, H₅); 3.75 (dd, 2H, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}= 10.6 Hz, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 7.9 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 4.10 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 7.9 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 7.3 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.58-4.60 (m, 2H, H₃, H₄)

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 45.1 (4 C₇); 71.6 (C₂, C₅); 72.8 (C₁, C₆); 82.8 (C₃, C₄)

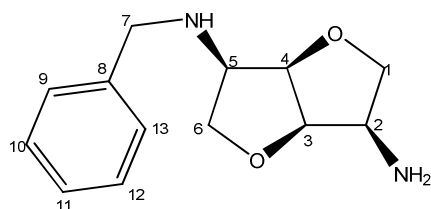
IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3401; 2948, 2875, 2834 and 2784 (ν_{C-H}); 1655; 1601; 1467 and 1387 (δ_{C-H}); 1121 (ν_{C-N}); 1052 (ν_{C-O}); 1024; 944; 886; 827

HRMS (ESI+) calcd for C₂₀H₂₁N₂O₂ (M+H)⁺: 201.1598; found: 201.1588

III-4 Synthèse de diamines dissymétriques

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-(*N*-benzyldiamino)-2,5-dideoxy-D-mannitol **66**

A solution of diamine **34** (144 mg, 1 mmol) and benzaldehyde (101 μ L, 106 mg, 1 mmol, 1 eq.) in methanol (5 mL) was heated under reflux for 6 hours. The reaction mixture was cooled at room temperature then NaBH₄ (177 mg, 4.68 mmol, 4.5 eq.) was added. After stirring at room temperature for 16 hours, water was added (5 mL). After acidification to pH 1 with a concentrated aqueous HCl solution, the mixture was extracted with ether (3 x 3 mL). The aqueous phase was basified to pH 8 with Na₂CO₃ and extracted with dichloromethane (3 x 3 mL). The combined dichloromethane phases were dried over Mg₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate then CH₂Cl₂ / MeOH: 80/20) to afford the diamine **66** (79 mg, 0.34 mmol, 34%), as a yellow oil, in the presence of the product **59** (96 mg, 0.30 mmol, 30%).



C₁₃H₁₈N₂O₂
MM= 234 g.mol⁻¹
Yellow oil
[α]_D²⁰ = +73.3 (c= 1.13, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.77 (bs, 3H, NH, NH₂); 3.26 (dd, 1H, ³J_{H1a H2}= 9.6 Hz, ²J_{H1a H1b}= 8.7 Hz, H_{1a}); 3.31 (dd, 1H, ³J_{H6a H5}= 9.9 Hz, ²J_{H6a H6b}= 8.4 Hz, H_{6a}); 3.41 (ddd, 1H, ³J_{H5 H6a}= 9.9 Hz, ³J_{H5 H6b}= 7.1 Hz, ³J_{H5 H4}= 4.3 Hz, H₅); 3.54 (ddd, 1H, ³J_{H2 H1a}= 9.6 Hz, ³J_{H2 H1b}= 7.3 Hz, ³J_{H2 H3}= 4.7 Hz, H₂); 3.78 (d, 1H, ²J_{H7a H7b}= 13.0 Hz, H_{7a}); 3.90 (d, 1H, ²J_{H7b H7a}= 13.0 Hz, H_{7b}); 4.04 (dd, 1H, ²J_{H1b H1a}= 8.7 Hz, ³J_{H1b H2}= 7.3 Hz, H_{1b}); 4.08 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a}= 8.4 Hz, ³J_{H6b H5}= 7.1 Hz, H_{6b}); 4.35 (dd, ³J_{H3 H2}= 4.7 Hz, ³J_{H3 H4}= 4.0 Hz, H₃); 4.55 (dd, ³J_{H4 H5}= 4.3 Hz, ³J_{H4 H3}= 4.0 Hz, H₄); 7.23-7.27 (m, 1H, H₁₁); 7.31-7.36 (m, 4H, H₉, H₁₀, H₁₂, H₁₃)

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 52.2 (C₇); 56.7 (C₂); 62.5 (C₅); 72.5 (C₆); 74.0 (C₁); 80.7 (C₄); 83.5 (C₃); 127.0 (C₁₁); 128.0 (C₁₀, C₁₂ or C₉, C₁₃); 128.3 (C₁₀, C₁₂ or C₉, C₁₃); 139.8 (C₈)

IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹): 3352 and 3300 (ν_{N-H}); 3045, 3005 (ν_{C-H} aromatic); 2941, 2859 (ν_{C-H}); 1655; 1603 (ν_{C=C} aromatic); 1579; 1572; 1507 and 1462 (ν_{C=C} aromatic); 1454; 1402; 1145 (ν_{C-N}); 1056 (ν_{C-O}); 1030; 1005; 970; 925; 819; 739; 700 (δ_{C-H} aromatic)

HRMS (ESI+) calcd for C₁₃H₁₉N₂O₂ (M+H)⁺: 235.1441; found: 235.1448

Formation of monoacetylated isosorbide

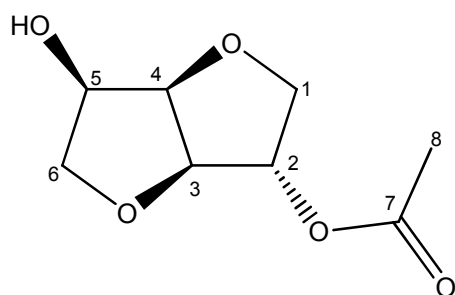
Method A:

A mixture of isosorbide (5.00 g, 34.2 mmol) and acetic anhydride (3.2 mL, 3.49 g, 34.2 mmol, 1 eq.) was heated to 125°C for 1.5 hour. After evaporation of the formed acetic acid, solid potassium hydroxide was added to the mixture which was distilled under vacuum. The distillate was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 7/3 then 50/50) to afford products **40** (2.073 g, 11 mmol, 48%) as a white solid, **67** (435 mg, 2.3 mmol, 7%) as a colorless oil and **68** (616 mg, 2.6 mmol, 10%) as a colorless oil.

Method B:

To a solution of isosorbide (5.00 g, 34.2 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL), were added Pb(OAc)₂ (222 mg, 0.68 mmol, 0.02 eq.) then acetic anhydride (3.9 mL, 4.19 g, 41.0 mmol, 1.2 eq.). After 16 hours stirring at room temperature, the mixture was successively washed with water (20 mL) then saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 x 50 mL) then the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 x 30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethylacetate: 60/40) to afford the product **67** (5.25 g, 27.9 mmol, 81%) as a white solid with a little amount of diacetate **68** (350 mg, 1.5 mmol, 4%).

2-O-Acetyl -1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 40



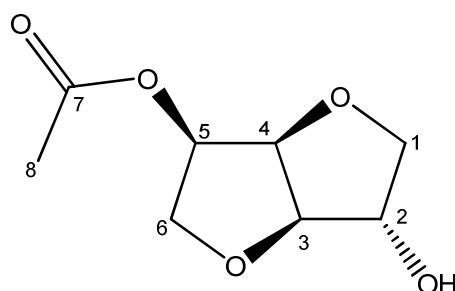
$C_8H_{12}O_5$
MM= 188 g.mol⁻¹
White solid
Rf= 0.28 (cyclohexane / EtOAc: 7/3, KMnO₄)
[α]_D²⁰ = +63.2 (c= 1.0, MeOH)
Litt : [α]_D²⁰ = +78.8 (c= 1, MeOH)
Mp= 65.4 – 68.5°C (Litt: 80°C)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.09 (s, 3H, H₈); 2.60 (d, 1H, ³J_{OH H5} = 7.3 Hz, OH); 3.58 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b} = 9.5 Hz, ³J_{H6a H5} = 6.0 Hz, H_{6a}); 3.90 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a} = 9.5 Hz, ³J_{H6b H5} = 6.0 Hz, H_{6b}); 3.99 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b} = 10.6 Hz, ³J_{H1a H2} = 2.9 Hz, H_{1a}); 4.06 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a} = 10.6 Hz, ³J_{H1b H2} = 1.6 Hz, H_{1b}); 4.32 (dddd, 1H, ³J_{H5 OH} = 7.3 Hz, ³J_{H5 H6a} = ³J_{H5 H6b} = 6.0 Hz, ³J_{H5 H4} = 5.3 Hz, H₅); 4.49 (dm, 1H, ³J_{H3 H4} = 4.5 Hz, H₃); 4.64 (dd, 1H, ³J_{H4 H5} = 5.3 Hz, ³J_{H4 H3} = 4.5 Hz, H₄); 5.22-5.23 (m, 1H, H₂)

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 20.9 (C₈); 72.3 (C₁); 73.5 (C₆); 73.6 (C₅); 78.4 (C₂); 82.0 (C₃); 85.6 (C₄); 170.0 (C₇)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3401 and 3326 (ν_{O-H}); 2928 and 2851 (ν_{C-H}); 1736 ($\nu_{C=O}$); 1626; 1572; 1438 (δ_{C-H}); 1374 (δ_{O-H}); 1244 (ν_{C-O} ester); 1127 (ν_{C-O}); 1091 (ν_{C-O} ester); 1048 (ν_{C-OH}); 1018; 991; 892; 832

5-O-Acetyl-1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 67



$C_8H_{12}O_5$
MM= 188 g.mol⁻¹
White solid
Rf= 0.1 (cyclohexane / EtOAc: 50/50, KMnO₄)

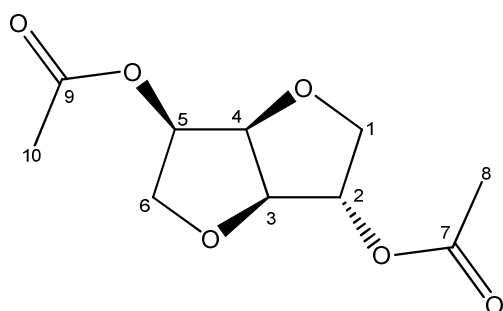
¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.12 (s, 3H, H₈); 2.26 (bs, 1H, OH); 3.76 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b} = 9.7 Hz, ³J_{H6a H5} = 5.3 Hz, H_{6a}); 3.89-3.97 (m, 3H, H_{6b}, H₁); 4.34 (bs, 1H, H₂); 4.41

(d, 1H, $^3J_{H_3 H_4}$ = 4.6 Hz, H₃); 4.85 (dd, 1H, $^3J_{H_4 H_5}$ = 5.5 Hz, $^3J_{H_4 H_3}$ = 4.6 Hz, H₄); 5.15 (ddd, 1H, $^3J_{H_5 H_{6b}}$ = 5.8, $^3J_{H_5 H_4}$ = 5.5 Hz, $^3J_{H_5 H_{6a}}$ = 5.3 Hz, H₅)

^{13}C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 20.7 (C₈); 70.1 (C₆); 74.2 (C₅); 75.6 (C₁); 76.1 (C₂); 80.4 (C₃); 88.2 (C₄); 170.7 (C₇)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3475 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2924 and 2851 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1736 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1626; 1572; 1438; 1374 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1244 ($\nu_{\text{C-O ester}}$); 1127 and 1091 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1063; 1018; 991; 892; 832

2,5-Di(*O*-acetyl)-1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol **68**



C₁₀H₁₅O₆
MM = 230 g.mol⁻¹
White solid
Rf = (cyclohexane / EtOAc: 7/3, KMnO₄)
Mp = 65.4 – 68.5°C (Litt: 61-63°C)

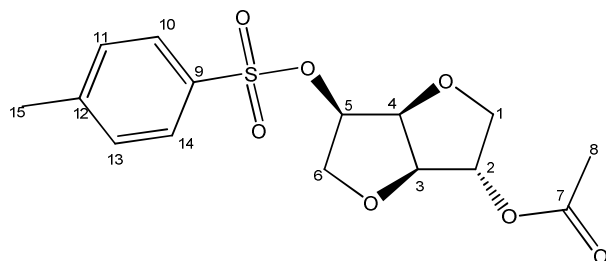
^1H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.08 (s, 3H, H₈); 2.13 (s, 3H, H₁₀); 3.79 (dd, 1H, $^2J_{H_{6a} H_{6b}}$ = 9.8 Hz, $^3J_{H_{6a} H_5}$ = 5.5 Hz, H_{6a}); 3.96 (dd, $^2J_{H_{6b} H_{6a}}$ = 9.8 Hz, $^3J_{H_{6b} H_5}$ = 6.0 Hz, H_{6b}); 3.99-4.00 (m, 2H, H₁); 4.49 (d, 1H, $^3J_{H_3 H_4}$ = 4.9 Hz, H₃); 4.83 (dd, 1H, $^3J_{H_4 H_3}$ = $^3J_{H_4 H_5}$ = 4.6 Hz, H₄); 5.11-5.20 (m, 2H, H₂, H₅)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 2929 and 2855 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1708 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1635; 1540; 1452 and 1380 ($\delta_{\text{C-H}}$); 1341; 1251; 1238 ($\nu_{\text{C-O ester}}$); 1169 and 1089 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1030; 963; 862; 789; 694

2-*O*-Acetyl-1,4:3,6-dianhydro-5-*O*-*p*-methylbenzenesulfonyloxy-D-glucitol **69**

To a solution of acetate **40** (3.019 g, 16.4 mmol) in pyridine (16 mL) was added tosyl chloride (3.76 g, 19.7 mmol, 1.2 eq.) at 0°C. After 22 hours stirring at room temperature, the mixture was poured into ice water (37 mL) then pyridine was neutralized with concentrated

hydrochloric acid (16 mL). Aqueous phase were extracted with dichloromethane (3 x 22 mL) and combined organic phases was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the product **69** (5.50 g, 16.1 mmol, 98%) as a colorless oil which was used without further purification.

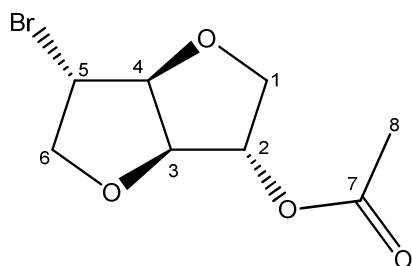


C₁₅H₁₈O₇S
 MM= 342 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 Rf= 0.73 (cyclohexane / EtOAc: 50/50, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.06 (s, 3H, H₈); 2.46 (s, 3H, H₁₅); 3.74 (dd, 1H, ²J_{H6a} H_{6b}= 9.8 Hz, ³J_{H6a} H₅= 6.4 Hz, H_{6a}); 3.87 (dd, ²J_{H6b} H_{6a}= 9.8 Hz, ³J_{H6b} H₅= 6.1 Hz, H_{6b}); 3.95-4.03 (m, 2H, H₁); 4.45 (d, 1H, ³J_{H3} H₄= 4.7 Hz, H₃); 4.67 (dd, 1H, ³J_{H4} H₃= ³J_{H4} H₅= 4.7 Hz, H₄); 4.81-4.95 (m, 1H, H₂); 5.14-5.19 (m, 1H, H₅); 7.36 (dm, 2H, ³J_{H11} H₁₀= ³J_{H13} H₁₄= 8.4 Hz, H₁₁, H₁₃); 7.83 (dm, 2H, ³J_{H10} H₁₁= ³J_{H14} H₁₃= 8.4 Hz, H₁₀, H₁₄)

2-O-Acetyl-1,4:3,6-dianhydro-5-bromo-5-deoxy-L-iditol **70**

To a solution of compound **69** (5.50 g, 16.1 mmol) in DMF (80 mL) was added lithium bromide (4.20 g, 48.3 mmol, 3 eq.). After 16 hours stirring at 100°C, the mixture was cooled at room temperature and water (80 mL) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / EtOAc: 90/10) to afford the product **70** (2.65 g, 10.6 mmol, 66%) as a colorless oil.



C₈H₁₁O₄Br
 MM= 251 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 Rf= 0.76 (cyclohexane / EtOAc: 50/50, KMnO₄)
 [α]_D²⁰= +85.3 (c= 1.05, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.09 (s, 3H, H₈); 3.96 (dd, 1H, ²J_{H1a} H_{1b}= 10.9 Hz, ³J_{H1a} H₂= 3.2 Hz, H_{1a}); 4.00 (dd, 1H, ²J_{H1b} H_{1a}= 10.9 Hz, ³J_{H1b} H₂= 1.6 Hz, H_{1b}); 4.15-4.21 (m,

2H, H_{6a}, H_{6b}); 4.33-4.35 (m, 1H, H₅); 4.80 (dm, 1H, ³J_{H3 H4}= 3.5 Hz, H₃); 4.85 (dm, 1H, ³J_{H4 H3}= 3.5 Hz, H₄); 5.20-5.22 (m, 1H, H₂)

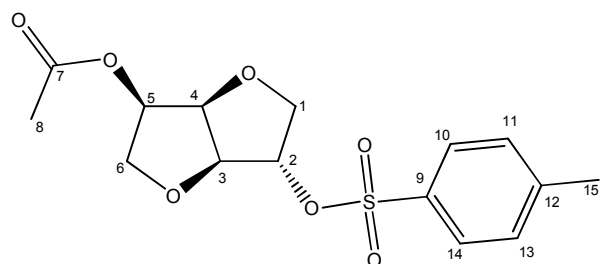
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 20.9 (C₈); 50.1 (C₅); 73.7 (C₁); 75.3 (C₆); 77.4 (C₂)
85.1 (C₃); 88.7 (C₄); 169.9 (C₇)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 2970 and 2874 (ν_{C-H}); 1747 (ν_{C=O}); 1477; 1434; 1369; 1227 (ν_{C-O} ester); 1095 (ν_{C-O}); 1061; 989; 907; 860; 843; 765

HRMS (ESI+) calcd for C₈H₁₁O₄BrNa (M+Na)⁺: 272.9733; found: 272.9745

5-O-Acetyl-1,4:3,6-dianhydro-2-(*O*-*p*-methylbenzenesulfonyl)-D-glucitol **77**

To a solution of acetate **67** (2.45 g, 13.0 mmol) in pyridine (13 mL) was added tosyl chloride (2.97 g, 15.6 mmol, 1.2 eq.) at 0°C. After 22 hours stirring at room temperature, the mixture was poured into ice water (32 mL) then pyridine was neutralized with concentrated hydrochloric acid (2 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL) and combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the product **77** (3.71 g, 10.8 mmol, 83%) as a colorless oil which was used without further purification.



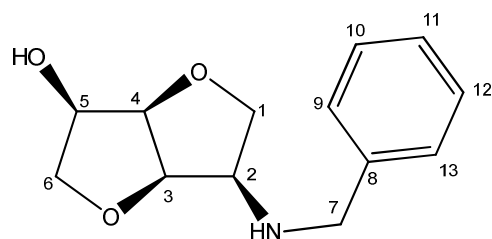
C₁₅H₁₈O₇S
MM= 342 g.mol⁻¹
Colorless oil
R_f= 0.73 (cyclohexane / EtOAc: 50/50, KMnO₄)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.05 (s, 3H, H₈); 2.46 (s, 3H, H₁₅); 3.71 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 9.7 Hz, ³J_{H6a H5}= 5.7 Hz, H_{6a}); 3.88 (dd, ²J_{H1a H1b}= 11.1 Hz, ³J_{H1a H2}= 3.4 Hz, H_{1a}); 3.92 (dd, 2H, ²J_{H6b H6a}= 9.7 Hz, ³J_{H6b H5}= 6.1 Hz, H_{6b}); 4.02 (dm, 1H, ²J_{H1b H1a}= 11.1 Hz, H_{1b}); 4.49 (dm, 1H, ³J_{H3 H4}= 4.7 Hz, H₃); 4.81 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= 5.2 Hz, ³J_{H4 H3}= 4.7 Hz, H₄); 4.93 (dm, 1H, ³J_{H2 H1a}= 3.4 Hz, H₂); 5.11 (ddd, 1H, ³J_{H5 H6b}= 6.1 Hz, ³J_{H5 H6a}= 5.7 Hz, ³J_{H5 H4}= 5.2 Hz, H₅); 7.37 (dm, 2H, ³J_{H11 H10}= ³J_{H13 H14}= 8.4 Hz, H₁₁, H₁₃); 7.83 (dm, 2H, ³J_{H10 H11}= ³J_{H14 H13}= 8.4 Hz, H₁₀, H₁₄)

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹): 2928 and 2877 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1741 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1600 and 1458 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1367 ($\nu_{\text{S=O}}$); 1233 ($\nu_{\text{C-O}}$ ester); 1177 ($\delta_{\text{S=O}}$); 1095 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1020; 972; 950; 899; 886 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromatic); 743; 663

1,4:3,6-Dianhydro-2-benzylamino-2-deoxy-D-mannitol **78**

A solution of tosylate **77** (3.71 g, 10.8 mmol) in benzylamine (15 mL, 14.47 g, 135 mmol, 12.5 eq.) was heated to 180°C for 22 hours. After removing the excess of benzylamine under vacuum, the solid residue was dissolved in dichloromethane (18 mL) leading to a suspension which was filtered off. The filtrate was washed with brine and the organic phase was dried over MgSO₄. After concentration, the crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 50/50 then ethyl acetate) to afford the product **78** (2.19 g, 9.3 mmol, 86%) as a yellow oil.



C₁₃H₁₇NO₃

MM= 235 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f= 0.1 (EtOAc, UV, KMnO₄)

[α]_D²⁰ = +41.6 (c= 0.868, CHCl₃)

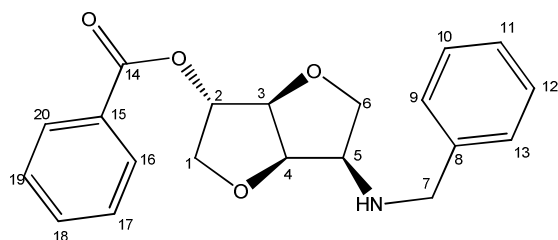
Litt: [α]_D²⁰ = +71.3 (c = 0.868, CHCl₃)¹⁶²

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.23 (bs, 2H, OH, NH); 3.34 (ddd, 1H, ³J_{H₂ H_{1a}} = 7.5 Hz, ³J_{H₂ H_{1b}} = 6.2 Hz, ³J_{H₂ H₃} = 4.5 Hz, H₂); 4.47 (dd, 1H, ²J_{H_{1a} H_{1b}} = 8.9 Hz, ³J_{H_{1a} H₂} = 7.5 Hz, H_{1a}); 3.73 (dd, 1H, ²J_{H_{6a} H_{6b}} = 9.7 Hz, ³J_{H_{6a} H₅} = 4.3 Hz, H_{6a}); 3.65 (s, 2H, H₇); 3.93 (dd, 1H, ²J_{H_{6b} H_{6a}} = 9.7 Hz, ³J_{H_{6b} H₅} = 5.0 Hz, H_{6b}); 4.04 (dd, 1H, ²J_{H_{1b} H_{1a}} = 8.9 Hz, ³J_{H_{1b} H₂} = 6.2 Hz, H_{1b}); 4.22 (ddd, 1H, ³J_{H₅ H₄} = 5.2 Hz, ³J_{H₅ H_{6b}} = 5.0 Hz, ³J_{H₅ H_{6a}} = 4.3 Hz, H₅); 4.51-4.62 (m, 2H, H₃, H₄); 7.21-7.39 (m, 5H, aromatic)

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹): 3365 ($\nu_{\text{O-H}}$, $\nu_{\text{N-H}}$); 3064 and 3028 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatic); 2939 and 2864 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1655; 1603, 1497 and 1454 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1359; 1283 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1130 ($\nu_{\text{C-OH}}$); 1084 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1061 ($\nu_{\text{C-N}}$); 1030; 970; 927; 821; 737 and 700 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromatic)

1,4:3,6-Dianhydro-2-*O*-benzoyl-5-benzylamino-5-deoxy-D-glucitol **79**

To a solution of aminoalcohol **78** (738 mg, 3.14 mmol) and triphenylphosphine (1.24 g, 4.71 mmol, 1.5 eq.) in THF (8 mL) was added a solution of DIAD (0.9 mL, 952 mg, 4.71 mmol, 1.5 eq.) and benzoic acid (958 mg, 7.85 mmol, 2.5 eq.) in THF (8 mL). After 64 hours stirring at room temperature, the mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyle acetate: 80/20 then 70/30) to afford the product **79** (610 mg, 1.8 mmol, 57%) as a white solid.



$C_{20}H_{21}NO_4$
MM= 339 g.mol⁻¹
White solid
Rf= 0.46 (cyclohexane/EtOAc: 50/50, UV, KMnO₄)
[α]_D²⁰ = +70.9 (c= 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.50 (bs, 1H, NH); 3.36 (dd, 1H, ³J_{H6a H5}= 10.0 Hz, ²J_{H6a H6b}= 8.2 Hz, H_{6a}); 3.45 (ddd, ³J_{H5 H6a}= 10.0 Hz, ³J_{H5 H6b}= 7.1 Hz, ³J_{H5 H4}= 3.9 Hz, H₅); 3.83 (d, 1H, ²J_{H7a H7b}= 13.0 Hz, H_{7a}); 3.97 (d, 1H, ²J_{H7b H7a}= 13.0 Hz, H_{7b}); 4.08 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a}= 8.2 Hz, ³J_{H6b H5}= 7.1 Hz, H_{6b}); 4.09-4.11 (m, 2H, H₁); 4.70 (dd, 1H, ³J_{H3 H4}= 3.9 Hz, ³J_{H3 H2}= 0.9 Hz, H₃); 4.74 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= ³J_{H4 H3}= 3.9 Hz, H₄); 5.42-5.43 (m, 1H, H₂); 7.24-7.29 (m, 1H, H₁₁); 7.31-7.39 (m, 4H) and 7.42-7.47 (m, 2H) (H₉, H₁₀, H₁₂, H₁₃, H₁₇, H₁₉); 7.56-7.60 (m, 1H, H₁₈); 9.01-8.05 (m, 2H, H₁₆, H₂₀)

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 52.3 (C₇); 61.9 (C₅); 71.4 (C₆); 73.5 (C₁); 79.4 (C₂); 80.4 (C₄); 86.2 (C₃); 127.3 (C₁₁); 128.3 (C₉, C₁₃ ou C₁₀, C₁₂); 128.5 (C₁₉, C₁₇); 128.6 (C₉, C₁₃ ou C₁₀, C₁₂); 129.8 (C₁₆, C₂₀); 132.1 (C₈); 133.4 (C₁₈); 139.6 (C₁₅); 165.6 (C₁₄)

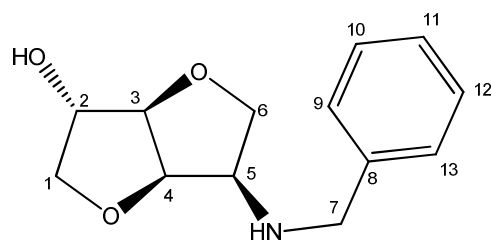
IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3064 (ν_{N-H}); 3028 (ν_{C-H} aromatic); 2941 and 2872 (ν_{C-H}); 1719 ($\nu_{C=O}$); 1603, 1497 and 1454 ($\nu_{C=C}$ aromatic); 1346; 1317; 1266 (ν_{C-O} ester); 1179; 1113 (ν_{C-O}); 1089 (ν_{C-O} ester); 1073 (ν_{C-N}); 1028; 1004; 974; 838; 752 and 711 (δ_{C-H} aromatic); 700

HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₂₂NO₄ (M+H)⁺: 340.1543; found: 340.1544

1,4:3,6-Dianhydro-5-benzylamino-5-deoxy-D-glucitol **80**

To a solution of amine **79** (610 mg, 1.80 mmol) in methanol (11 mL) was added MeONa (117 mg, 2.16 mmol, 1.2 eq.). After 40 hours stirring at room temperature, an

aqueous solution of HCl (1 N, 5 mL) then water (5 mL) were added to the mixture which was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The aqueous phase was basified with Na₂CO₃ until pH8-10 and extracted with dichloromethane (3 x 5 mL). Combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford the aminoalcohol **80** (424 mg, 1.80 mmol, quantitative yield) as a white solid which was used without further purification.



C₁₃H₁₇NO₃
 MM= 235 g.mol⁻¹
 White solid
 Rf= 0.1 (EtOAc, UV, KMnO₄)
 [α]_D²⁰ = +65.6 (c= 1, CHCl₃)
 Mp= 100.5-100.9 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 3.12 (bs, 2H, OH, NH); 3.24 (dd, 1H, ³J_{H6a H5}= 10.0 Hz, ²J_{H6a H6b}= 8.1 Hz, H_{6a}); 3.35 (ddd, 1H, ³J_{H5 H6a}= 10.0 Hz, ³J_{H5 H6b}= 7.3 Hz, ³J_{H5 H4}= 4.3 Hz, H₅); 3.77 (d, 1H, ²J_{H7a H7b}= 12.7 Hz, H_{7a}); 3.82 (dd, 1H, ²J_{H1a H1b}= 10.0 Hz, ³J_{H1a H2}= 3.3 Hz, H_{1a}); 3.86 (dd, 1H, ²J_{H1b H1a}= 10.0 Hz, ³J_{H1b H2}= 1.2 Hz, H_{1b}); 3.91 (d, 1H, ²J_{H7b H7a}= 12.7 Hz, H_{7b}); 3.99 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a}= 8.1 Hz, ³J_{H6b H5}= 7.3 Hz, H_{6b}); 4.23-4.24 (m, 1H, H₂); 4.40 (d, 1H, ³J_{H3 H4}= 3.7 Hz, H₃); 4.63 (dd, ³J_{H4 H5}= 4.3Hz, ³J_{H4 H3}= 3.7 Hz, H₄); 7.24-7.36 (m, 5H, aromatic)

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 52.4 (C₇); 61.9 (C₅); 71.3 (C₆); 75.7 (C₁); 77.0 (C₂); 79.9 (C₄); 88.7 (C₃); 127.5 (C₁₁); 128.4 (C₉, C₁₃ or C₁₀, C₁₂); 128.7 (C₁₀, C₁₂ or C₉, C₁₃); 139.6 (C₈)

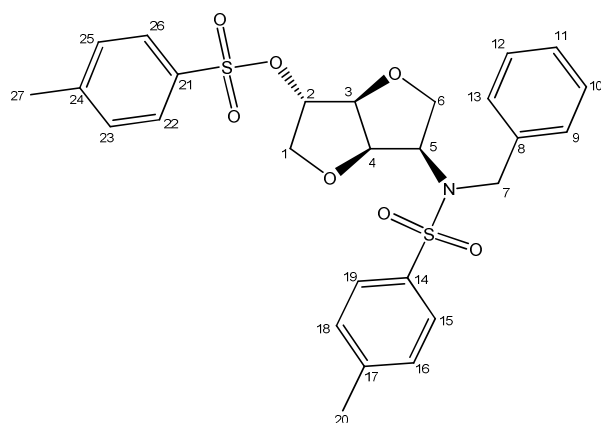
IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3274 (ν_{N-H}); 3146 (ν_{O-H}); 2948 and 2864 (ν_{C-H}); 1488 and 1458 (ν_{C=C}); 1322; 1223 (ν_{C-O}); 1099 (ν_{C-OH}); 1080 (ν_{C-N}); 1035; 974; 897; 825; 752 and 702 (δ_{C-H} aromatic)

HRMS (ESI+) calcd for C₁₃H₁₈NO₃ (M+H)⁺: 236.1281; found: 236.1280

1,4:3,6-Dianhydro-5-[N-benzyl-N-(p-methylbenzenesulfonyl)amino]-5-deoxy-2-(O-p-methylbenzenesulfonyl)-D-glucitol **80**

To a solution of aminoalcohol **80** (424 mg, 1.8 mmol) in pyridine (2 mL) was added tosyl chloride (755 mg, 3.96 mmol, 2.2 eq.) at 0°C. After 19 hours stirring at room

temperature, the mixture was poured into ice water (5 mL) and acidified with a concentrated solution of HCl (1 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 x 4 mL) and combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 90/10 then 80/20) to afford the pure tosylate **81** (469 mg, 0.86 mmol, 48%) as a white solid.



C₂₇H₂₉NO₇S

MM= 544 g.mol⁻¹

Colorless solid

R_f= 0.29 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, KMnO₄)

[α]_D²⁰ = +51.5 (c= 1.1, CHCl₃)

Mp= 104.5-105 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.45 (s, 6H, H₂₀, H₂₇); 3.26 (dd, 1H, ³J_{H_{6a} H₅} = 10.9 Hz, ²J_{H_{6a} H_{6b}} = 8.4 Hz, H_{6a}); 3.68 (dd, 1H, ²J_{H_{6b} H_{6a}} = 8.4 Hz, ³J_{H_{6b} H₅} = 7.8 Hz, H_{6b}); 3.73 (dd, 1H, ²J_{H_{1a} H_{1b}} = 11.1 Hz, ³J_{H_{1a} H₂} = 3.9 Hz, H_{1a}); 3.89 (d, 1H, ²J_{H_{1b} H_{1a}} = 11.1 Hz, H_{1b}); 4.30 (ddd, 1H, ³J_{H₅ H_{6a}} = 10.9 Hz, ³J_{H₅ H_{6b}} = 7.8 Hz, ³J_{H₅ H₄} = 3.5 Hz, H₅); 3.37 (d, 1H, ³J_{H₃ H₄} = 3.7 Hz, H₃); 4.43 (dd, 1H, ³J_{H₄ H₃} = 3.7 Hz, ³J_{H₄ H₅} = 3.5 Hz, H₄); 4.69-4.71 (m, 1H, H₂); 4.73 (d, 1H, ²J_{H_{7a} H_{7b}} = 16.5 Hz, H_{7a}); 4.80 (d, 1H, ²J_{H_{7b} H_{7a}} = 16.5 Hz, H_{7b}); 7.21-7.29 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃); 7.30 (dm, 2H, ³J = 8.3 Hz) and 7.34 (dm, 2H, ³J = 8.3 Hz) (H₁₆, H₁₈, H₂₃, H₂₅); 7.71 (dm, 2H, ³J = 8.3 Hz) and 7.74 (dm, 2H, ³J = 8.3 Hz) (H₁₅, H₁₉, H₂₂, H₂₆)

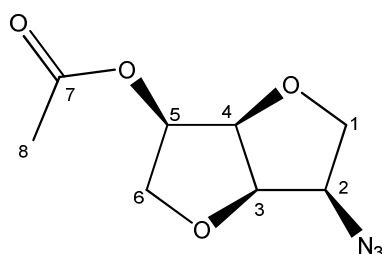
¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 21.6 (C₂₀ or C₂₇); 21.7 (C₂₇ or C₂₀); 50.2 (C₇); 59.8 (C₅); 66.9 (C₆); 73.4 (C₁); 81.6 (C₄); 83.3 (C₃); 85.2 (C₂); 127.0 (4C), 127.4, 127.8 (2C), 128.5 (2C), 129.9 (2C), 130.1 (2C) (C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₅, C₁₆, C₁₈, C₁₉, C₂₂, C₂₃, C₂₅, C₂₆) 133.0, 137.6, 138.2, 143.7, 145.5 (C₈, C₁₄, C₁₇, C₂₁, C₂₄)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3064 (ν_{C-H} aromatic); 2959 and 2881 (ν_{C-H}); 1600, 1497 and 1456 (ν_{C=C} aromatic); 1365 (ν_{S=O}); 1339; 1093 (ν_{C-O}); 1037 (ν_{C-N}); 970; 944 (ν_{S-O}); 883 (δ_{C-H} aromatic); 737 (δ_{C-H} aromatic); 700 (δ_{C-H} aromatic); 663

HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₇H₃₀NO₇S (M+H)⁺: 544.1458; found: 544.1428

5-O-Acetyl-1,4:3,6-dianhydro-2-azido-2-deoxy-D-mannitol **82**

To a solution of tosylate **77** (1.22 g, 3.55 mmol) in DMF (18 mL) was added sodium azide (1.39 g, 21.3 mmol, 6 eq.). After 17 hours stirring at 120°C then 3 hours at 140°C, the mixture was cooled to room temperature and water (18 mL) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (20 mL then 3 x 10 mL) and combined organic phases were dried over MgSO₄ then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 90/10 then 80/20) to afford the product **82** (487 mg, 2.84 mmol, 80%) as a yellow oil.



C₈H₁₁N₃O₄
MM= 213 g.mol⁻¹
Yellow oil
R_f= 0.61 (cyclohexane / EtOAc: 50/50, KMnO₄)
[α]_D²⁰ = +197.0 (c= 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.14 (s, 3H, H₈); 3.73 (dd, 1H, ³J_{H1a H2}= 8.8 Hz, ²J_{H1a H1b}= 8.5 Hz, H_{1a}); 3.85 (ddd, 1H, ³J_{H2 H1a}= 8.8 Hz, ³J_{H2 H1b}= 6.9 Hz, ³J_{H2 H3}= 5.1 Hz, H₂); 3.91 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 9.7 Hz, ³J_{H6a H5}= 6.2 Hz, H_{6a}); 4.05 (dd, 1H, ²J_{H1b H1a}= 8.5 Hz, ³J_{H1b H2}= 6.9 Hz, H_{1b}); 4.06 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a}= 9.7 Hz, ³J_{H6b H5}= 6.1 Hz, H_{6b}); 4.64 (dd, ³J_{H4 H3}= ³J_{H4 H5}= 5.1 Hz, H₄); 4.75 (dd, ³J_{H3 H2}= 5.2 Hz, ³J_{H3 H4}= 5.1 Hz, H₃); 5.14 (ddd, 1H, ³J_{H5 H6b}= 6.2 Hz, ³J_{H5 H6a}= 6.2 Hz, ³J_{H5 H4}= 5.1 Hz, H₅)

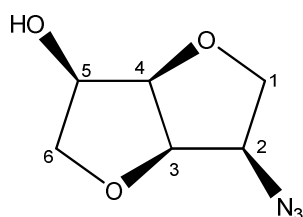
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 20.5 (C₈); 62.0 (C₂); 70.2 (C₁); 71.2 (C₆); 74.1 (C₅); 81.3 (C₃); 82.7 (C₄); 170.5 (C₇)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 2961 and 2879 (ν_{C-H}); 2104 (ν_{N3}); 1737 (ν_{C=O}); 1371; 1231 and 1099 (ν_{C-O ester}); 1071 (ν_{C-O}); 1026; 886; 855; 814; 735

HRMS (ESI+) calcd for C₈H₁₁N₃O₄Na (M+Na)⁺: 236.0642; found: 236.0636

1,4:3,6-Dianhydro-2-azido-2-deoxy-D-mannitol **83**

To a solution of product **82** (487 mg, 2.28 mmol) in methanol (60 mL) was added K_2CO_3 (445 mg, 3.58 mmol, 1.3 eq.). After 2 hours stirring at room temperature, methanol was removed under vacuum and the solid residue was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 60/40) to afford the alcohol **83** (321 mg, 1.88 mmol, 82%) as a colorless oil.



$C_6H_9N_3O_3$
MM= 171 g.mol⁻¹
Colorless oil
Rf= 0.28 (cyclohexane / EtOAc: 50/50, $KMnO_4$)
 $[\alpha]_D^{20} = +157.9$ (c= 1.0, $CHCl_3$)

¹H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm): 2.63 (d, 1H, $^3J_{OH\ H} = 8.2$ Hz, OH); 3.68 (dd, 1H, $^2J_{H6a\ H6b} = 9.4$ Hz, $^3J_{H6a\ H5} = 6.5$ Hz, H_{6a}); 3.77 (dd, 1H, $^2J_{H1a\ H1b} = 8.6$ Hz, $^3J_{H1a\ H2} = 8.4$ Hz, H_{1a}); 3.90 (ddd, 1H, $^3J_{H2\ H1a} = 8.4$ Hz, $^3J_{H2\ H1b} = 6.8$ Hz, $^3J_{H2\ H3} = 4.8$ Hz, H_2); 4.03 (dd, $^2J_{H6b\ H6a} = 9.4$ Hz, $^3J_{H6b\ H5} = 6.2$ Hz, H_{6b}); 4.10 (dd, $^2J_{H1b\ H1a} = 8.6$ Hz, $^3J_{H1b\ H2} = 6.8$ Hz, H_{1b}); 4.34 (dddd, 1H, $^3J_{H5\ OH} = 8.2$ Hz, $^3J_{H5\ H6a} = 6.5$ Hz, $^3J_{H5\ H6b} = 6.2$ Hz, $^3J_{H5\ H4} = 5.4$ Hz, H_5); 4.52 (dd, 1H, $^3J_{H4\ H5} = 5.4$ Hz, $^3J_{H4\ H3} = 5.0$ Hz, H_4); 4.67 (dd, 1H, $^3J_{H3\ H4} = 5.0$ Hz, $^3J_{H3\ H2} = 4.8$ Hz, H_3)

¹³C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm): 62.3 (C_2); 70.4 (C_1); 72.4 (C_5); 74.2 (C_6); 82.3 (C_4); 82.6 (C_3)

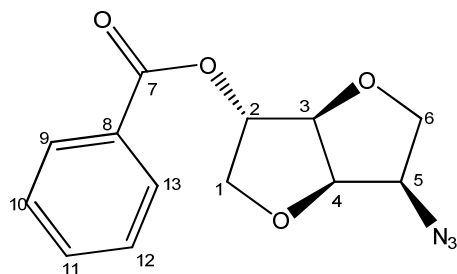
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}): 3455 (ν_{O-H}); 2954 and 2874 (ν_{C-H}); 2104 (ν_{N_3}); 1410; 1365; 1320; 1264 (ν_{C-O}); 1179; 1123 (ν_{C-O}); 1095; 1071; 1018; 966; 881; 821; 735; 666

HRMS (ESI+) calcd for $C_6H_9N_3O_3Na$ ($M+Na$)⁺: 194.0536; found: 194.0535

1,4:3,6-Dianhydro-5-azido-2-O-benzoyl-5-deoxy-D-glucitol **84**

To a solution of alcohol **83** (256 mg, 1.5 mmol) and triphenylphosphine (590 mg, 2.25 mmol, 1.5 eq.) in THF (4 mL) was added dropwise a solution of benzoic acid (275 mg, 2.25 mmol, 1.5 eq.) and DIAD (0.43 mL, 455 mg, 2.25 mmol, 1.5 eq.) in THF (4 mL). After 64 hours stirring at room temperature, THF was removed under vacuum and the solid residue

was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 95/5 then 90/10) to afford the product **84** (247 mg, 0.90 mmol, 60%) as a colorless oil.



$C_{13}H_{13}N_3O_4$
 MM= 275 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 Rf= 0.44 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, KMnO₄)
 $[\alpha]_D^{20} = +82.0$ (c= 1.1, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 3.74 (dd, 1H, ² $J_{H6a H6b}$ = 8.6 Hz, ³ $J_{H6a H5}$ = 7.5 Hz, H_{6a}); 3.94 (ddd, 1H, ³ $J_{H5 H6a}$ = 7.5 Hz, ³ $J_{H5 H6b}$ = 6.8 Hz, ³ $J_{H5 H4}$ = 4.9 Hz, H₅); 4.01 (dd, 1H, ² $J_{H6b H6a}$ = 8.6 Hz, ³ $J_{H6b H5}$ = 6.8 Hz, H_{6b}); 4.18 (dd, 1H, ² $J_{H1a H1b}$ = 10.9 Hz, ³ $J_{H1a H2}$ = 1.5 Hz, H_{1a}); 4.22 (dd, 2H, ² $J_{H1b H1a}$ = 10.9 Hz, ³ $J_{H1b H2}$ = 3.4 Hz, H_{1b}); 4.68 (d, 1H, ³ $J_{H3 H4}$ = 4.3 Hz, H₃); 4.91 (dd, 1H, ³ $J_{H4 H5}$ = 4.9 Hz, ³ $J_{H4 H3}$ = 4.3 Hz, H₄); 5.45-5.48 (m, 1H, H₂); 7.41-7.52 (m, 2H, H₁₀, H₁₂); 7.55-7.64 (m, 1H, H₁₁); 8.01-8.07 (m, 2H, H₉, H₁₃)

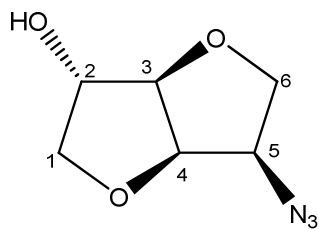
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 62.2 (C₅); 69.7 (C₆); 73.7 (C₁); 78.6 (C₂); 82.9 (C₄); 86.4 (C₃); 128.4 (C₁₀, C₁₂); 129.3 (C₈) 129.7 (C₉, C₁₃); 133.4 (C₁₁); 165.4 (C₇)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 2954 and 2879 (ν_{C-H}); 2104 (ν_{N_3}); 1717 ($\nu_{C=O}$); 1603, 1587 and 1454 ($\nu_{C=C}$ aromatic); 1317 (δ_{C-H}); 1264 (ν_{C-O} ester); 1179 (ν_{C-N}); 1097 (ν_{C-O} ester); 1073 (ν_{C-O}); 1028; 883; 838; 739 (δ_{C-H} aromatic)

HRMS (ESI+) calcd for C₁₃H₁₃N₃O₄Na (M+Na)⁺: 298.0798; found: 298.0793

1,4:3,6-Dianhydro-5-azido-5-deoxy-D-glucitol **85**

To a solution of azide **84** (169 mg, 0.61 mmol) in methanol (4 mL) was added sodium methoxide (36 mg, 0.67 mmol, 1.1 eq.). After 2 hours stirring at room temperature, Amberlyst 15 resin was added to the mixture which was filtered off and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 80/20) to afford the pure alcohol **85** (89 mg, 0.52 mmol, 86%) as a colorless oil.



$C_6H_9N_3O_3$
 MM= 171 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 Rf= 0.23 (cyclohexane/EtOAc: 50/50, UV, KMnO₄)
 $[\alpha]_D^{20} = +122.5$ (c= 0.95, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.72 (bs, 1H, OH); 3.66 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 8.3 Hz, ³J_{H6a H5}= 6.8 Hz, H_{6a}); 3.89 (ddd, 1H, ³J_{H5 H6b}= 6.9 Hz, ³J_{H5 H6a}= 6.8 Hz, ³J_{H5 H4}= 4.6 Hz, H₅); 3.94 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a}= 8.3 Hz, ³J_{H6b H5}= 6.9 Hz, H_{6b}); 3.98 (dd, 1H, ²J_{H1a H1b}= 10.3 Hz, ³J_{H1a H2}= 1.8 Hz, H_{1a}); 4.01 (dd, 1H, ²J_{H1b H1a}= 10.3 Hz, ³J_{H1b H2}= 3.0 Hz, H_{1b}); 4.36-4.37 (m, 1H, H₂); 4.46 (d, 1H, ³J_{H3 H4}= 4.4 Hz, H₃); 4.85 (dd, ³J_{H4 H5}= 4.6 Hz, ³J_{H4 H3}= 4.4 Hz, H₄)

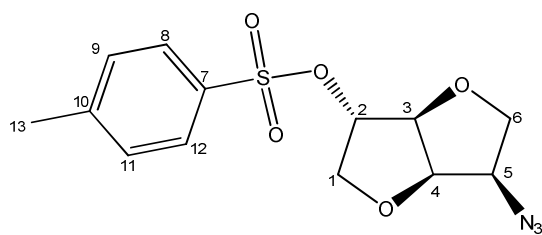
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 62.2 (C₅); 69.6 (C₆); 75.8 (C₁); 76.2 (C₂); 82.4 (C₄); 88.6 (C₃)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3423 (ν_{O-H}); 2944 and 2875 (ν_{C-H}); 2102 (ν_{N₃}); 1467; 1376; 1324; 1264 (δ_{O-H}); 1084 (ν_{C-O}); 1024 (ν_{C-N}); 979; 951; 914; 884; 842; 775; 730

HRMS (ESI+) calcd for C₆H₉N₃O₃Na (M+Na)⁺: 194.0536; found: 194.0531

1,4:3,6-dianhydro-5-azido-5-deoxy-2-(*O*-*p*-methylbenzenesulfonyl)-D-glucitol **86**

To a solution of alcohol **85** (303 mg, 1.77 mmol) in pyridine (2 mL) was added tosyl chloride (404 mg, 2.12 mmol, 1.2 eq.) at 0°C. After 41 hours stirring at room temperature, additional tosyl chloride (172 mg, 0.9 mmol, 0.5 eq.) was added to the mixture which was stirred another 24 hours at room temperature then poured into ice water (5 mL). After acidification to pH1 with concentrated hydrochloric acid, aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 4 mL) and combined organic phases were dried over MgSO₄ then concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 90/10) to afford the product **86** (480 mg, 1.47 mmol, 83%) as a white solid.



$C_{13}H_{15}N_3O_5S$
 MM= 325 g.mol⁻¹
 White solid
 Rf= 0.76 (cyclohexane/EtOAc: 50/50, UV, KMnO₄)
 $[\alpha]_D^{20} = +98.4$ (c= 1.04, CHCl₃)
 Mp= 47.9-48.7 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.46 (s, 3H, H₁₃); 3.61 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 8.4 Hz, ³J_{H6a H5}= 6.9 Hz, H_{6a}); 3.87 (ddd, 1H, ³J_{H5 H6a}= 6.9 Hz, ³J_{H5 H6b}= 6.7 Hz, ³J_{H5 H4}= 4.7 Hz, H₅); 3.92 (dd, 1H, ²J_{H6b H6a}= 8.4 Hz, ³J_{H6b H5}= 6.7 Hz, H_{6b}); 3.96 (dd, 1H, ²J_{H1a H1b}= 11.1 Hz, ³J_{H1a H2}= 3.5 Hz, H_{1a}); 4.03 (d, 1H, ²J_{H1b H1a}= 11.1 Hz, H_{1b}); 4.56 (d, 1H, ³J_{H3 H4}= 4.4 Hz, H₃); 4.89 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= 4.7 Hz, ³J_{H4 H3}= 4.4 Hz, H₄); 4.92 (d, 1H, ³J_{H2 H1a}= 3.5 Hz, H₂); 7.37 (dm, 2H, ³J_{H9 H8}= ³J_{H11 H12}= 8.2 Hz, H₉, H₁₁); 7.80 (dm, 2H, ³J_{H8 H9}= ³J_{H12 H11}= 8.2 Hz, H₈, H₁₂)

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 21.7 (C₁₃); 62.1 (C₅); 69.9 (C₆); 73.3 (C₁); 82.8 (C₄); 83.5 (C₂); 86.3 (C₃); 127.9 (C₉, C₁₁); 130.2 (C₈, C₁₂); 133.2 (C₁₀); 145.5 (C₇)

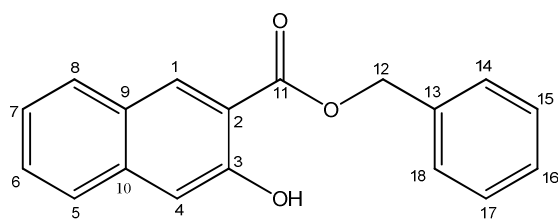
IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 2948 and 2885 (ν_{C-H}); 2140 and 2108 (ν_{N3}); 1598, 1495, 1460 (ν_{C=C} aromatic); 1363 (ν_{S=O}); 1343; 1309; 1283; 1225; 1190; 1177 (ν_{C-N}); 1100; 1086; 1048 (ν_{C-O}); 1020; 979; 951 (ν_{S-O}); 896; 877; 845; 814; 791, 754 and 711 (δ_{C-H} aromatic); 663

HRMS (ESI+) calcd for C₁₃H₁₅N₃O₅NaS (M+Na)⁺: 348.0625; found: 348.0615

Chapitre 3

Benzyl 3-hydroxy-naphthalene-2-carboxylate **94**

To a solution of naphthoic acid (941 mg, 5.0 mmol) in DMF (5 mL) was added potassium carbonate (691 mg, 5.0 mmol, 1 eq.). After 1 hour stirring at room temperature, benzyl bromide (0.7 mL, 1.026 g, 6.0 mmol, 1.2 eq.) was added to the mixture which was stirred for 22 additional hours at room temperature. Water was poured into the mixture which was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). Combined organic phases were washed with brine (3 x 5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 95/5) to afford the ester **94** (947 mg, 3.4 mmol, 68%) as a yellow solid.



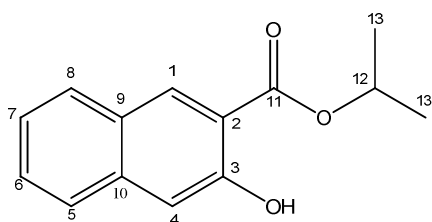
$C_{18}H_{14}O_3$
 MM= 278 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 Rf= 0.73 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV,
 Phosphomolybdic acid)
 Mp= 64.1-65.2 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 5.46 (s, 2H, H₁₂); 7.26-7.53 (m, 8H, H₄, H₆, H₇, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈); 7.68 (d, 1H, ³J_{H5 H6}= 8.4 Hz, H₅); 7.79 (d, 1H, ³J_{H8 H7}= 8.3 Hz, H₈); 8.52 (s, 1H, H₁); 10.44 (bs, 1H, OH)

IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹): 3160 (ν_{O-H}); 3032 (ν_{C-H} aromatic); 1674 (ν_{C=O}); 1614, 1585, 1520 and 1464 (ν_{C=C} aromatic); 1428; 1389; 1318; 1279 (ν_{C-O} ester); 1210 (ν_{C-OH}); 1147; 1136 (ν_{C-O} ester); 1071; 953; 909; 875; 788; 750, 743; 735 and 698 (δ_{C-H} aromatic)

Isopropyl 3-hydroxy-naphthalene-2-carboxylate **95**

To a solution of naphthoic acid (941 mg, 5.0 mmol) in *iso*-propanol (5 mL) was added sulfuric acid (27 μL, 49 mg, 0.5 mmol, 0.1 eq). After heating under reflux for 64 hours, the mixture was cooled to room temperature and *iso*-propanol was removed under vacuum. The solid residue was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 70/30) to afford the ester **95** (419 mg, 1.8 mmol, 36%).



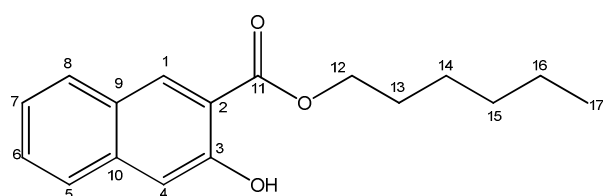
$C_{13}H_{14}O_3$
 MM= 230 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 Rf= 0.79 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, Phosphomolybdic
 acid)
 Mp= 65.3-66.0 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.46 (d, 6H, ³J_{H13 H12}= 6.2 Hz, H₁₃); 5.36 (sept., 1H, ³J_{H12 H13}= 6.2 Hz, H₁₂); 7.27-7.35 (m, 2H, H₄, H₆); 7.45 (m, 1H, H₇), 7.68 (d, 1H, ³J_{H5 H6}= 8.2 Hz, H₅); 7.81 (d, ³J_{H8 H7}= 8.2 Hz, H₈); 8.47 (s, 1H, H₁); 10.63 (bs, 1H, OH)

IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹): 3254 (ν_{O-H}); 2980 (ν_{C-H}); 1680 (ν_{C=O}); 1600, 1508 and 1464 (ν_{C=C} aromatic); 1376; 1277; 1216 (ν_{C-O} ester); 1149 (ν_{C-OH}); 1104 (ν_{C-O} ester); 1069; 955; 910; 873; 789; 748, 739 and 689 (δ_{C-H} aromatic)

n*-Hexyl 2-hydroxy-naphthalene-3-carboxylate **96*

To a solution of naphthoic acid (941 mg, 5.0 mmol) in hexan-1-ol (5 mL) was added sulfuric acid (27 μ L, 49 mg, 0.5 mmol, 0.1 eq). After heating under reflux for 64 hours, the mixture was cooled to room temperature and hexan-1-ol was removed under vacuum. The solid residue was purified by column chromatography (cyclohexane / AcOEt: 95/5) to afford the ester **96** (1.32 g, 4.8 mmol, 97%).



$C_{17}H_{20}O_3$

MM= 272 $g \cdot mol^{-1}$

Yellow solid

Rf= 0.80 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV,

Phosphomolybdic acid)

Mp= 38.2-38.6 $^{\circ}C$

1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm): 0.92 (t, 3H, $^3J_{H_{17} H_{16}} = 7.0$ Hz, H_{17}); 1.29-1.57 (m, 6H, H_{14} , H_{15} , H_{16}); 1.85 (tt., 2H, $^3J_{H_{13} H_{14}} = 7.3$ Hz, $^3J_{H_{13} H_{12}} = 6.8$ Hz, H_{13}); 4.42 (t, 2H, $^3J_{H_{12} H_{13}} = 6.8$ Hz, H_{12}); 7.28-7.36 (m, 2H, H_4 , H_6); 7.45-7.53 (m, 1H, H_7); 7.68 (d, 1H, $^3J_{H_5 H_6} = 8.1$ Hz, H_5); 7.81 (d, $^3J_{H_8 H_7} = 8.3$ Hz, H_8); 8.48 (s, 1H, H_1); 10.55 (bs, 1H, OH)

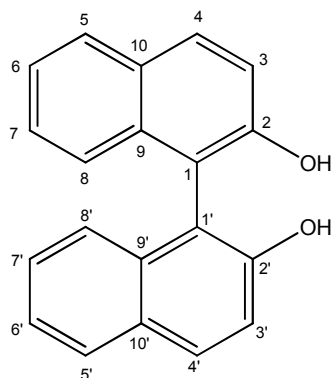
IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}): 3207 (ν_{O-H}); 2956, 2922 and 2853 (ν_{C-H}); 1678 ($\nu_{C=O}$); 1600, 1510 and 1466 ($\nu_{C=C}$ aromatic); 1421; 1356; 1318; 1281 (ν_{C-OH}); 1214 and 1147 (ν_{C-O} ester); 1076; 886; 789; 752, 732 and 698 (δ_{C-H} aromatic)

General procedure for oxidative coupling catalyzed with copper I

To a solution of copper I (0.1 mmol, 0.1 eq) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added the chiral diamine **34** (14 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq) with 1/1 Cu/L* ratio. After 30 minutes stirring at room temperature, the corresponding 2-naphthol derivative was added to the mixture. After 66 hours, an aqueous solution of NH_4OH 10% (5 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. Combined organic phases were dried over Mg_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified on column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 95/5) to afford the corresponding bis-naphthol derivative which was analyzed with chiral HPLC.

1,1'-binaphthyl-2,2'-diol 4 (BINOL)

The reaction was carried out with 2-naphthol (150 mg, 1.04 mmol) at room temperature and CuI as the copper source to afford BINOL (7 mg, 0.03 mmol, 5%) which was dissolved in acetonitrile (1 mg in 1 mL) for HPLC analysis (column: phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isooctane / isopropanol: 95/5, 1mL/min, 50 bar) : t_{rAR} = 20,1 min, t_{rAS} = 76,9 min; ee = 15% (*R*).



$C_{20}H_{14}O_2$

MM = 286 g.mol⁻¹

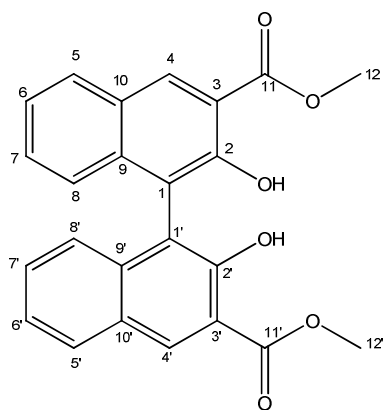
Brown solid

R_f = 0.34 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, Phosphomolybdic acid)

¹H NMR (200 MHz ; CDCl₃): δ (ppm): 5.04 (bs, 2H, OH); 7.15 (dm, 2H, $^3J_{H_9 H_8} = ^3J_{H_9' H_8'} = 7.9$ Hz, H₉, H_{9'}); 7.25-7.31 (m, 2H, H₇, H_{7'}); 7.33-7.41 (m, 4H, H₃, H_{3'}, H₈, H_{8'}); 7.89 (dd, 2H, $^3J_{H_6 H_7} = ^3J_{H_6' H_7'} = 7.3$ Hz, $^4J_{H_6 H_8} = ^4J_{H_6' H_8'} = 1.8$ Hz, H₆, H_{6'}); 7.97 (d, 2H, $^3J_{H_4 H_3} = ^3J_{H_4' H_3'} = 9.0$ Hz, H₄, H_{4'})

Methyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate 96

The reaction was carried out with methyl 2-hydroxy-3-naphthoate (202 mg, 1 mmol), CuCl as the copper source under reflux of dichloromethane to afford the product **96** (153 mg, 0.38 mmol, 76%). This later was dissolved in acetonitrile (1 mg in 1 mL) for HPLC analysis (column: phenomenex Lux-5 μ cellulose-2, isooctane / isopropanol : 80/20, 1mL/min, 50 bar, 254 nm) : t_{rAR} = 20.1 min, t_{rAS} = 76.9 min; ee = 69%.



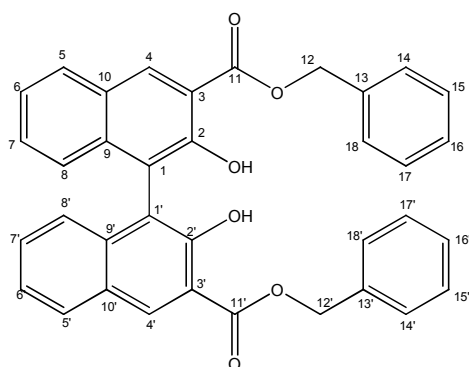
$C_{24}H_{18}O_6$
 MM= 402 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 Rf= 0.40 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, Phosphomolybdic acid)
 $[\alpha]_D^{20} = +11.7$ (c= 1.0, THF, ee= 25%)
 Litt : $[\alpha]_D^{25} = +161.5$ (c = 1.0, THF, ee= 94%)
 Mp= 282.8-283.6 °C

¹H NMR (200 MHz ; CDCl₃): δ (ppm): 4.05 (s, 6H, H₁₂, H_{12'}); 7.15 (dd, 2H, ³J_{H9 H8}= ³J_{H9' H8'}, H₈'= 6.3 Hz, ⁴J_{H9 H7}= ⁴J_{H9' H7'}= 3.5 Hz, H₉, H_{9'}); 7.34 (dt, 4H, ³J_{H7 H6}= ³J_{H7' H6'}= ³J_{H8 H9}= ³J_{H8' H9'}, H₉'= 9.7Hz, ⁴J_{H7 H9}= ⁴J_{H7' H9'}= ⁴J_{H8 H6}= ⁴J_{H8' H6'}= 3.4 Hz, H₇, H_{7'}, H₈, H_{8'}); 7.88-7.94 (m, 2H, H₆, H_{6'}); 8.69 (s, 2H, H₄, H_{4'}); 10.72 (bs, 2H, OH)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3159 (ν_{O-H}); 2952 and 2853 (ν_{C-H}); 1672 (ν_{C=O}); 1600, 1503 (ν_{C=C aromatic}); 1434; 1318; 1279 (ν_{C-OH}); 1216 (ν_{C-O ester}); 1153; 1145 (ν_{C-O ester}); 1080; 955; 937; 797 and 709 (δ_{C-H aromatic})

Benzyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate 97

The reaction was carried out in dichloromethane under reflux with the ester **94** (278 mg, 1 mmol), CuCl as the copper source to afford the product **97** (244 mg, 0.44 mmol, 88%) which was dissolved in acetonitrile (1 mg in 1 mL) for HPLC analysis (column: phenomenex Lux 5μ cellulose 2, isooctane / *iso*-propanol : 80/20, 1mL/min, 50 bar, 254 nm) : tr_{aR}= 20.1 min, tr_{aS}= 107.4 min; ee= 41%.



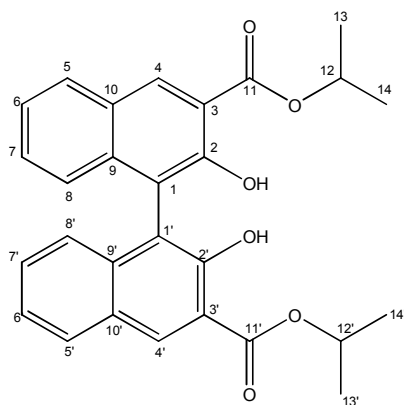
$C_{24}H_{18}O_6$
 MM= 555 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 Rf= 0.58 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, Phosphomolybdic Acid)
 $[\alpha]_D^{23} = +29.0$ (c= 1.0, THF, ee= 41%)
 Litt : $[\alpha]_D^{23} = +134.2$ (c = 1.0, THF, ee= 93%)⁹⁹
 Mp= 195.7-196.5 °C

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 5.48 (s, 4H, H₁₂, H_{12'}); 7.11-7.18 (m, 2H, H₇, H_{7'}); 7.28-7.55 (m, 14H, H₆, H_{6'}, H₈, H_{8'}, H₁₄, H_{14'}, H₁₅, H_{15'}, H₁₆, H_{16'}, H₁₇, H_{17'}, H₁₈, H_{18'}); 7.86-7.95 (m, 2H, H₅, H_{5'}); 8.71 (s, 2H, H₄, H_{4'}); 10.71 (bs, 2H, OH)

IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹): 3200 (ν_{O-H}); 3056 and 3036 (ν_{C-H} aromatic); 2963 (ν_{C-H}); 1672 (ν_{C=O}); 1602, 1501 (ν_{C=C} aromatic); 1438; 1382; 1313; 1279 (ν_{C-OH}); 1203 (ν_{C-O} ester); 1154; 1141 (ν_{C-O} ester); 1074; 937; 795 and 696 (δ_{C-H} aromatic)

Isopropyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate **98**

The reaction was carried out in dichloromethane under reflux with the ester **95** (210 mg, 0.91 mmol), CuCl as the copper source to afford the product **98** (166 mg, 0.36 mmol, 79%).



C₂₄H₁₈O₆

MM= 459 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f= 0.69 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, Phosphomolybdic Acid)

[α]_D²⁰= +15.2 (c= 1.08, CHCl₃)

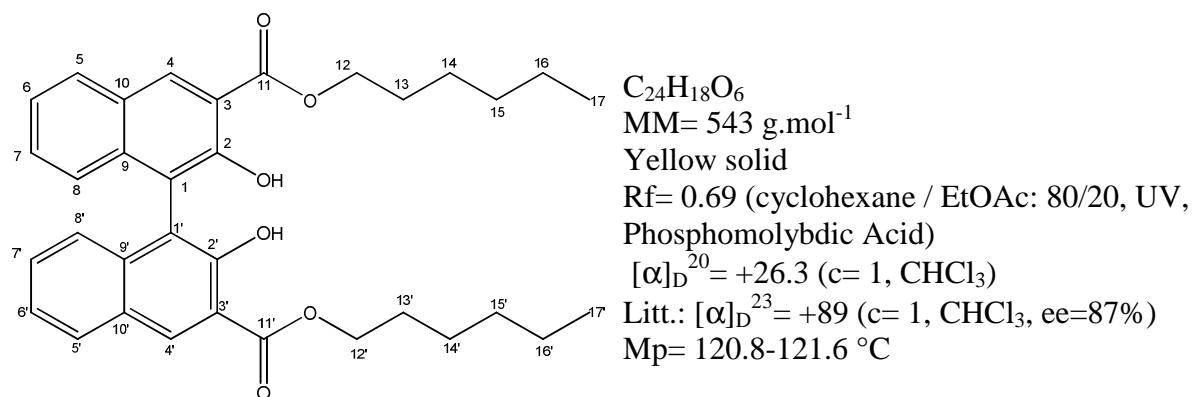
Mp= 223.0-225.6 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.47 (d, 6H, ³J_{H13 H12}= ³J_{H13' H12'}= 6.3 Hz, H₁₃, H_{13'}); 1.49 (d, 6H, ³J_{H14 H12}= ³J_{H14' H12'}= 6.3 Hz, H₁₄, H_{14'}); 5.38 (sept., 2H, ³J_{H12 H13}= ³J_{H12' H13'}= ³J_{H12 H14}= ³J_{H12' H14'}= 6.3 Hz, H₁₂, H_{12'}); 7.12-7.17 (m, 2H, H₇, H_{7'}); 7.29-7.37 (m, 4H, H₆, H_{6'}, H₈, H_{8'}); 7.89-7.97 (m, 2H, H₅, H_{5'}); 8.66 (s, 2H, H₄, H_{4'}); 10.91 (bs, 2H, OH)

IR (ATR) v_{max} (cm⁻¹): 3146 (ν_{O-H}); 2983 (ν_{C-H}); 1669 (ν_{C=O}); 1600, 1508 and 1441 (ν_{C=C} aromatic); 1430; 1359; 1339; 1313; 1285 (ν_{C-OH}); 1223 and 1106 (ν_{C-O} ester); 1078; 914; 747, 719 and 706 (δ_{C-H} aromatic)

Hexyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate **99**

The reaction was carried out in dichloromethane under reflux with the ester **96** (278 mg, 1 mmol), CuCl as the copper source to afford the product **99** (247 mg, 0.46 mmol, 83%).



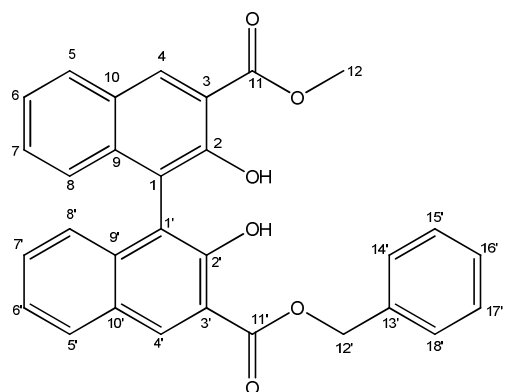
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 0.90-0.97 (m, 6H, H₁₇, H_{17'}); 1.26-1.58 (m, 12H, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H_{14'}, H_{15'}, H_{16'}); 1.81-1.94 (m, 4H, H₁₃, H_{13'}); 4.38-4.48 (m, 4H, H₁₂, H_{12'}); 7.13-7.18 (m, 2H, H₇, H_{7'}); 7.29-7.37 (m, 4H, H₆, H_{6'}, H₈, H_{8'}); 7.91-7.95 (m, 2H, H₅, H_{5'}); 8.67 (s, 2H, H₄, H_{4'}); 10.84 (bs, 2H, OH)

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3194 and 3173 (ν_{O-H} and ν_{C-H} aromatic); 2954, 2870 and 2855 (ν_{C-H}); 1670 (ν_{C=O}); 1505 (ν_{C=C} aromatic); 1426; 1318; 1279 (ν_{C-OH}); 1207 (ν_{C-O} ester); 1147 (ν_{C-O} ester); 1084; 955; 938; 795; 748 and 707 (δ_{C-H} aromatic)

3-benzyl 3'-methyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate **101**

To a solution of copper I (0.1 mmol, 0.2 eq) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added chiral diamine **34** (14 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq) with 1/1 Cu/L* ratio. After 30 minutes stirring at room temperature, methyl 3-hydroxy-naphthalene-2-carboxylate (101 mg, 0.5 mmol) and ester **94** (139 mg, 0.5 mmol) were added to the mixture. After 66 hours heating at reflux, an aqueous solution of NH₄OH 10% (5 mL) was added and aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 3 mL). Combined organic phases were dried over Mg₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane / ethyl acetate: 98/2) to afford the product **101** (53 mg, 0.11 mmol, 22%) in the presence of the homocoupling products **98** (38 mg, 0.055 mmol, 22%) and **99** (38 mg, 0.69 mmol, 27%). The product **101** was dissolved in acetonitrile (1 mg in 1 mL) for HPLC analysis

(column: phenomenex Lux 5 μ cellulose 2, isooctane / *iso*-propanol : 80/20, 1mL/min, 50 bar, 254 nm) : tr_{aR}= 20.1 min, tr_{aS}= 107.4 min; ee= 33%.



C₃₀H₂₂O₆

MM= 479 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f= 0.50 (cyclohexane / EtOAc: 80/20, UV, Phosphomolybdic acid)

[α]_D²⁰= +27.5 (1.15, CHCl₃, ee= 33%)

Mp= 191.0-191.8 °C

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 4.02 (s, 3H, H₁₂); 5.47 (s, 2H, H_{12'}); 7.13-7.16 (m, 2H, H₇, H_{7'}); 7.30-7.52 (m, 9H, H₆, H_{6'}, H₇, H_{7'}, H_{14'}, H_{15'}, H_{16'}, H_{17'}, H_{18'}); 7.87-7.91 (m, 2H, H₅, H_{5'}); 8.67 (s, 1H, H₄); 8.71 (s, 1H, H_{4'}); 10.71 (bs, 2H, OH)

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 52.8 (C₁₂); 67.5 (C_{12'}); 114.2 (C₂, C_{2'}); 117.0 and 117.1 (C₁, C_{1'}); 124.0 (2C), 124.7 (2C), 127.2 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (1C); 128.8 (2C), 129.5 (2C) (C₆, C_{6'}, C₇, C_{7'}, C₈, C_{8'}, C₉, C_{9'}, C_{14'}, C_{15'}, C_{16'}, C_{17'}, C_{18'}); 129.9 (C₅, C_{5'}); 132.9 and 133.0 (C₄, C_{4'}); 135.3 (C_{13'}); 137.2 and 137.3 (C₁₀, C_{10'}); 154.1 (C₃, C_{3'}); 170.0 (C_{11'}); 170.6 (C₁₁)

IR (ATR) ν max (cm⁻¹): 3188 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2950 and 2926 and 2855 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1672 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1626; 1603, 1577 and 1505 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromatic); 1438; 1385; 1341; 1315; 1283 ($\nu_{\text{C-OH}}$); 1207; 1154; 1141 ($\nu_{\text{C-O}}$ ester); 1074; 957; 942; 914; 797, 756, 711 and 685 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromatic)

HRMS (ESI⁺) [M]⁺H (C₃₀H₂₂O₆): 479.1489; found: 479.1491

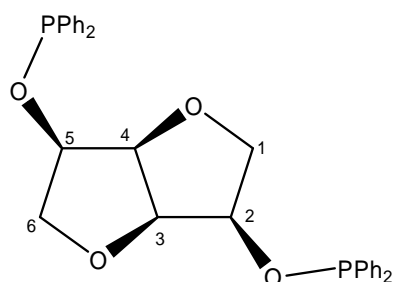
Chapitre 4

I Synthèse des ligands

1,4:3,6-dianhydro-2,5-bis(P,P'-diphenylphosphite)-D-mannitol 102

Under argon, to a solution of isomannide (250 mg, 1.71 mmol) (dried by three-times-co-evaporation with toluene) and degassed triethylamine (500 μ L, 3.60 mmol) in dry degassed THF (10 mL) was added diphenylphosphine chloride (630 μ L, 3.42 mmol) at 0°C.

The solution was stirred overnight at room temperature and the mixture was filtered over Celite. The filtrate was concentrated under vacuum to afford the diphosphinite **102** (0.945 g, 100%) as a colourless oil which was used without further purification.



$C_{30}H_{28}O_4P_2$
 MM= 548 g. mol⁻¹
 Colourless oil

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 3.80 (dd, 2H, ²J_{H1a H1b}= ²J_{H6a H6b}= 8.9 Hz, ³J_{H1a H2}= ³J_{H6a H5}=1.5 Hz, H_{1a}, H_{6a}); 3.92 (dd, 2H, ²J_{H1b H1a}= ²J_{H6b H6a}= 8.9 Hz, ³J_{H1b H2}= ³J_{H6b H5}= 6.5 Hz, H_{1b}, H_{6b}); 4.37-4.50 (m, 2H, H₂, H₅); 4.53 (dd, 2H, ³J_{H3 H2}= ³J_{H4 H5}= 3.7 Hz, ³J_{H3 H4}= 1.5 Hz, H₃, H₄); 7.3-7.44 (m, 6H, aromatic); 7.45-7.6 (m, 4H, aromatic).

¹³C NMR (100.6 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 71.9 (C₁, C₆); 75.2 (C₃, C₄); 81.9 (C₂, C₅); 128.9, 129.0 and 130.7 (CH aromatic); 131.8 (C_q aromatic).

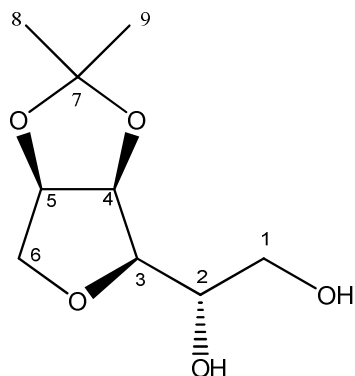
³¹P {¹H} NMR (162.3 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 116.3(s).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₀H₂₈O₄P₂ [M+H]⁺: 515.1535; found 515.1516.

3,6-anhydro-4,5-O-isopopylidene-D-glucitol **111**

Method A (one step)

To a solution of epoxide **110** (1.00 g, 5.38 mmol) in THF (20 mL) was added an aqueous solution of sodium hydroxyde (1M, 7 mL) and water (10 mL). The mixture was stirred at 65°C for 48 h. Then THF was evaporated under vacuum and an aqueous solution of HCl (1N, 14 mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (6×5 mL) and with dichloromethane (3×5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to furnish the diol **111** (0.455 g, 2.14 mmol, 40%) as a slightly yellow solid.



$C_9H_{16}O_5$

MM= 213 g. mol⁻¹

White solid

R_f = 0.2 (EtOAc), phosphomolybdic acid

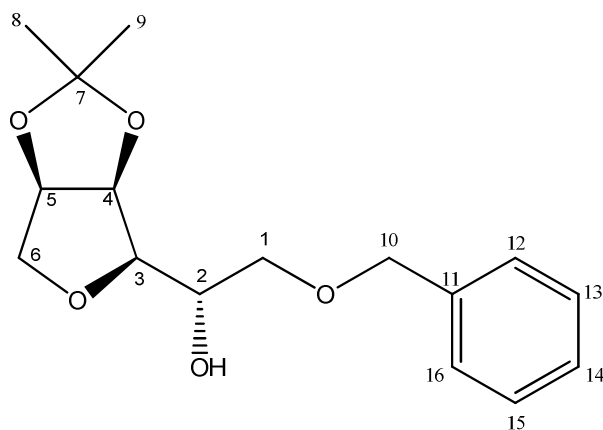
$[\alpha]_D^{20} = -37.7$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.49 (s, 3H, H₉ or H₈); 2.37 (t, 1H, ³J_{OH H1} = 6.0 Hz, OH); 3.08 (d, 1H, ³J_{OH H2} = 2.3 Hz, OH); 3.50 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b} = 10.7 Hz, ³J_{H6a H5} = 3.7 Hz, H_{6a}); 3.51 (dd, 1H, ³J_{H3 H2} = 6.7 Hz, ³J_{H3 H4} = 3.7 Hz, H₃); 3.72-3.85 (m, 2H, H₁); 4.08 (d, 1H, ²J_{H6b H6a} = 10.7 Hz, H_{6b}); 4.08-4.18 (m, 1H, H₂); 4.72 (dd, 1H, ³J_{H4 H5} = 6.2 Hz, ³J_{H4 H3} = 3.7 Hz, H₄); 4.81 (dd, 1H, ³J_{H5 H4} = 6.2 Hz, ³J_{H5 H6a} = 3.7 Hz, H₅).

Method B (two steps)

a) 3,6-anhydro-1-benzyl-4,5-O-isopropylidene-D-glucitol **111**

Under argon, to a suspension of sodium hydride 60% in mineral oil (0.236 g, 5.97 mmol) in anhydrous THF (4.5 mL) was added dropwise benzylalcohol (0.61 g, 5.87 mmol). The mixture was stirred two hours at room temperature before adding a solution of the epoxide **110** (1 g, 5.37 mmol) in anhydrous THF (4 mL). The solution was stirred at 65°C overnight. After cooling, an aqueous saturated NH₄Cl solution (10 mL) was added and after decantation, the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80:20 then 60:40) to lead to the alcohol **111** (1.34 g, 4.56 mmol, 85%) as a white solid.



$C_{16}H_{22}O_5$
 MM= 294 g /mol
 Solide blanc
 Rf = 0.28 (Et₂O), phosphomolybdic acid
 Mp = 52.2°C - 52.8°C
 $[\alpha]_D^{20} = -39.5$ (*c* = 1, CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.28 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.47 (s, 3H, H₉ or H₈); 3.12-3.32 (bs, 1H, OH); 3.46 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b} = 10.9 Hz, ³J_{H6a H5} = 3.7 Hz, H_{6a}); 3.52 (dd, 1H, ³J_{H3 H2} = 6.2 Hz, ³J_{H3 H4} = 3.7 Hz, H₃); 3.67 (dd, 1H, ²J_{H1a H1b} = 9.8 Hz, ³J_{H1a H2} = 3.7 Hz, H_{1a}); 3.70 (dd, 1H, ²J_{H1b H1a} = 9.8 Hz, ³J_{H1b H2} = 3.7 Hz, H_{1b}); 4.50 (d, 1H, ²J_{H6b H6a} = 10.9 Hz, H_{6b}); 4.18 (ddd, 1H, ³J_{H2 H3} = 6.2, ³J_{H2 H1b} = ³J_{H2 H1a} = 3.7 Hz, H₂); 4.50 (dd, 1H, ³J_{H4 H5} = 6.1 Hz, ³J_{H4 H3} = 3.7 Hz, H₄); 4.54 (d, 1H, ²J_{H10a H10b} = 12.2 Hz, H_{10a}); 4.60 (d, ²J_{H10b H10a} = 12.2 Hz, H_{10b}); 4.74 (dd, 1H, ³J_{H5 H4} = 6.1 Hz, ³J_{H5 H6a} = 3.7 Hz, H₅); (7.25- 7.35) (m, 5H, 1 H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.5 (C₈ or C₉); 26.0 (C₉ or C₈); 69.9 (C₂); 71.0 (C₁); 72.6 (C₆); 73.5 (C₁₀); 80.8 (C₄); 81.3 (C₅); 82.2 (C₃); 112.2 (C₇); 127.7 (C₁₄); 127.8 (C₁₂, C₁₆); 128.4 (C₁₃, C₁₅); 138.1 (C₁₁).

IR (ATR) (ν cm⁻¹) : 3422 (ν_{OH}); 2978; 2854; 2030; 1603 (ν_{C=C}); 1498; 1477; 1455; 1432; 1369; 1315; 1292; 1205; 1143; 1100 (ν_{C-O}); 1004; 927; 853; 818; 739; 696; 602.

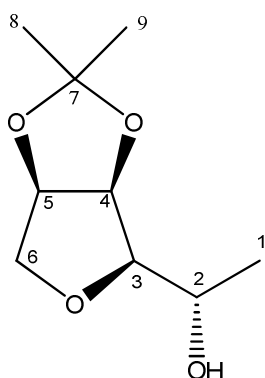
HRMS (CI) Calcd for C₁₆H₂₂O₅ [M]⁺: 294.1467; found: 294.1450.

b) Hydrogenolysis

A solution of compound **112** (415 mg, 1.41 mmol) and Pd(OH)₂/C 10% (95.5 mg) in methanol (10 mL) was stirred at 30°C under hydrogen (4 bar) overnight. The mixture was filtered over Celite and the filtrate was concentrated under vacuum to afford the diol **111** (300 mg, 1.41 mmol, 100%) as a white solid which was used without further purification.

3,6-anhydro-1-deoxy-4,5-*O*-isopropylidene-D-glucitol **115**

At 0°C, under argon, to a solution of LiAlH₄ (391 mg, 10.3 mmol, 1.02 eq) in solution in anhydrous THF (30 mL) was added dropwise a solution of the epoxide **110** (1.89 g, 10.1 mmol) in anhydrous THF (15 mL). The mixture was stirred 4h30 at room temperature then water (6 mL), and aqueous potassium hydroxide (20% w/v, 6 mL) were added. After stirring the reaction mixture for 45 minutes, the salts were filtered and rinsed with diethyl ether. The organic phase was washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give the alcohol **115** (1.75 g, 9.31 mmol, 92%) as a white solid which was used without further purification.



C₉H₁₆O₄

MM= 188 g. mol⁻¹

White solid

Rf = 0.09 (cyclohexane/ethyl acetate: 80:20)

[α]_D²⁵ = - 42.1 (c = 1, CH₂Cl₂)

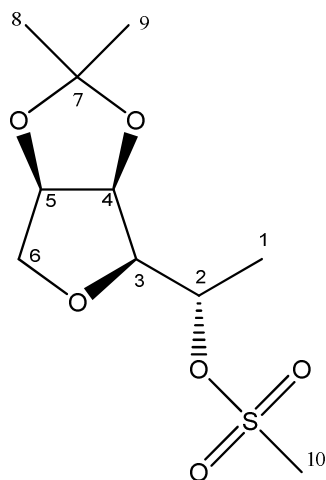
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (d, 3H, ³J_{H1 H2} = 8.0 Hz, H₁); 1.32 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.49 (s, 3H, H₉ or H₈), 3.24 (dd, 1H, ³J_{H3 H2} = 6.6 Hz, ³J_{H3 H4} = 3.7 Hz, H₃), 2.67 (d, 1H, ³J_{OH H2} = 1.9 Hz, OH); 3.50 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b} = 10.7 Hz, ³J_{H6a H5} = 3.7 Hz, H_{6a}); 3.89 (qdd, 1H, ³J_{H2 H1} = 8.0 Hz, ³J_{H2 H3} = 6.6 Hz, ³J_{H2 OH} = 1.9 Hz, H₂); 4.07 (d, 1H, ²J_{H6b H6a} = 10.7 Hz, H_{6b}); 4.65 (dd, 1H, ³J_{H4 H5} = 6.2 Hz, ³J_{H4 H3} = 3.7 Hz, H₄); 4.80 (dd, 1H, ³J_{H5 H4} = 6.2 Hz, ³J_{H5 H6a} = 3.7 Hz, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.7 (C₁); 24.6 (C₈ or C₉); 25.9 (C₉ or C₈); 66.3 (C₂); 72.6 (C₆); 80.5 (C₅); 81.3 (C₄); 87.0 (C₃); 112.0 (C₇).

3,6-anhydro-1-deoxy-4,5-*O*-isopropylidene-2-*O*-methanesulfonyl-D-glucitol **116**

At 0°C, under argon, to a solution of alcohol **115** (1.75 g, 9.31 mmol) in anhydrous dichloromethane (40 mL) were successively added methanesulfonyl chloride (0.76 mL, 9.82 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (1.4 mL, 10 mmol, 1.1 eq). After stirring overnight, the reaction mixture was washed with water (20 mL), with an aqueous solution of hydrogen chloride (1N, 10 mL), with water (20 mL) and with an aqueous saturated solution of NaCl (20 mL). The organic phase was then dried with MgSO₄, and concentrated under vacuum to lead to

the mesylate **116** (2.22 g, 8.29 mmol, 89%) as a white solid which was used without further purification.



$C_{10}H_{18}O_6S$
MM= 266 g. mol⁻¹
White solid
R_f = 0.41 (cyclohexane/ethyl acetate: 6:4)
[α]_D²⁵ = - 15.6 (c = 0.5, CH₂Cl₂)
Mp = 128°C

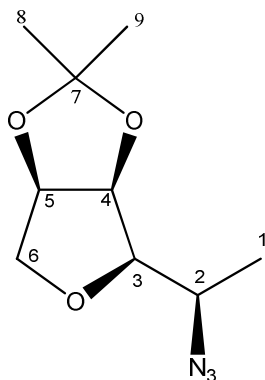
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.48 (s, 3H, H₉ or H₈); 1.52 (d, 3H, ³J_{H1 H2} = 6.5 Hz, H₁); 3.07 (s, 3H, H₁₀); 3.47 (dd, 1H, ³J_{H3 H2} = 6.6 Hz, ³J_{H3 H4} = 3.6 Hz, H₃); 3.49 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b} = 10.8 Hz, ³J_{H6a H5} = 3.7 Hz, H_{6a}); 4.06 (d, 1H, ²J_{H6b H6a} = 10.8 Hz, H_{6b}), 4.63 (dd, 1H, ³J_{H4 H5} = 6.1 Hz, ³J_{H4 H3} = 3.6 Hz, H₄); 4.80 (dd, 1H, ³J_{H5 H4} = 6.1 Hz, ³J_{H5 H6a} = 3.7 Hz, H₅); 4.90 (dq, 1H, ³J_{H2 H3} = 6.6 Hz, ³J_{H2 H1} = 6.5 Hz, H₂).

¹³C RMN (50.3 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 18.0 (C₈ or C₉); 24.0 (C₉ or C₈); 26.0 (C₁); 38.3 (C₁₀); 73.0 (C₆); 79.7 (C₂); 80.2 (C₄); 81.1 (C₅); 84.1 (C₃); 112.4 (C₇).

HRMS (FDI) Calcd for C₉H₁₅O₆S [M-CH₃]⁺: 251.0589; found: 251.0609.

3,6-anhydro-2-azido-1,2-dideoxy-4,5-O-isopropylidene-D-mannitol **117**

A solution of mesylate **116** (1.72 g, 6.42 mmol) and sodium azide (2.1 g, 32.1 mmol, 5 eq) in a DMF/water mixture (5:2, 20 mL) was heated at 140°C for 48 h. The mixture was allowed to cool to room temperature before adding water. The solution was extracted four times with diethyl ether. Combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude azide was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95:5 then 60:40) to lead to the compound **117** (0.75g, 3.52 mmol, 56%) as a colourless oil.



$C_9H_{15}O_3N_3$
 MM= 213 g. mol⁻¹
 Colourless oil
 $R_f = 0.5$ (cyclohexane/EtOAc: 8:2)
 $[\alpha]_D^{20} = -118.1$ (*c* 1.025, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.35 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.40 (d, 3H, ³J_{H1 H2}= 6.6 Hz, H₁); 1.48 (s, 3H, H₉ or H₈); 3.17 (dd, 1H, ³J_{H3 H2}= 9.2 Hz, ³J_{H3 H4}= 3.5 Hz, H₃); 3.48 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 10.8 Hz, ³J_{H6a H5}= 3.6 Hz, H_{6a}); 3.84 (dq, 1H, ³J_{H2 H3}= 9.2 Hz, ³J_{H2 H1}= 6.6 Hz, H₂); 4.01 (d, 1H, ²J_{H6b H6a}= 10.8 Hz, H_{6b}); 4.71 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= 6.1 Hz, ³J_{H4 H3}= 3.5 Hz, H₄); 4.77 (dd, 1H, ³J_{H5 H4}= 6.1 Hz, ³J_{H5 H6a}= 3.6 Hz, H₅).

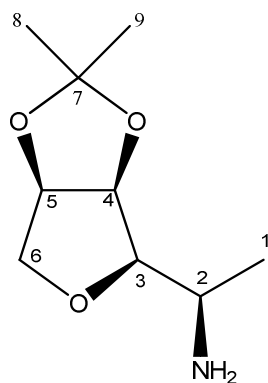
¹³C NMR (100.6 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 17.1 (C₁); 24.8 and 26.0 (C₈, C₉); 55.3 (C₂); 73.0 (C₆); 80.2 (C₄ or C₅); 80.9 (C₅ or C₄); 84.9 (C₃); 112.3 (C₇).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 2983, 2937, 2853, 2089, 1458, 1376, 1264, 1208, 1165, 1112, 1073.

HRMS (ESI) Calcd for C₉H₁₅O₃N₃Na [M+Na]⁺: 236.1006; found: 236.1003.

2-amino-3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-isopropylidene-D-mannitol **119**

A solution of the azide **117** (666 mg; 3.13 mmol) and Pd/C 10% (71 mg) in ethanol (18 mL) was stirred at room temperature under hydrogen (4 bar) overnight. The mixture was filtered over Celite and the filtrate was concentrated under vacuum to afford the amine **119** (0.542 g, 2.90 mmol, 88%) as a slightly yellow oil which was used without further purification.



C₉H₁₇O₃N
 MM= 187 g. mol⁻¹
 Slightly yellow oil

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.23 (d, 3H, ³J_{H1 H2}= 6.5 Hz, H₁); 1.33 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.49 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.75 (bs, 2H, NH₂); 3.09 (dd, 1H, ³J_{H3 H2}= 8.1 Hz, ³J_{H3 H4}= 3.0 Hz, H₃); 3.22-3.35 (m, 1H, H₂); 3.48 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 10.8 Hz, ³J_{H6a H5}= 3.4 Hz, H_{6a}); 4.02 (d, 1H, ²J_{H6b H6a}= 10.8 Hz, H_{6b}); 4.73 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= 6.2 Hz, ³J_{H4 H3}= 3.0 Hz, H₄); 4.76 (dd, 1H, ³J_{H5 H4}= 6.2 Hz, ³J_{H5 H6a}= 3.4 Hz, H₅).

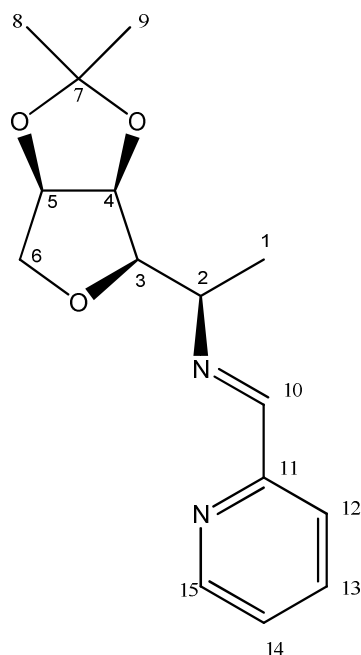
¹³C NMR (100.6 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 21.0 (C₁); 24.7 and 26.0 (C₈, C₉); 46.2 (C₂); 72.4 (C₆); 80.6 (C₄); 81.0 (C₅); 88.0 (C₃); 112.0 (C₇).

IR (ATR) (ν, cm⁻¹): 3376, 2982, 2937, 2851, 1460, 1374, 1270, 1208, 1168, 1100, 1091.

HRMS (ESI) Calcd for C₉H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 188.1281; found: 188.1279.

3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-*O*-isopropylidene-2-[(pyridin-2-ylmethylene)amino]-*D*-mannitol **121a**

Under argon, a solution of the amine **119** (228 mg; 1.22 mmol), 2-pyridinecarboxaldehyde (115 μL, 1.22 mmol, 1 eq) in dry dichloromethane (5 mL) in the presence of MgSO₄ (1 spatula) was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered and the solvent was evaporated under vacuum to lead to the imine **121a** (330 mg, 1.19 mmol, 98%) as a brown solid. A sample was purified by column chromatography (deactivated silica (triethylamine), cyclohexane/EtOAc: 9:1).



$C_{15}H_{20}O_3N_2$
 MM= 276 g. mol⁻¹
 Slightly pink solid

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.25 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.40 (d, 3H, ³J_{H1 H2}= 6.4 Hz, H₁); 1.41 (s, 3H, H₉ or H₈); 3.51 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 10.7 Hz, ³J_{H6a H5}= 3.7 Hz, H_{6a}); 3.56 (dd, 1H, ³J_{H3 H2}= 9.0 Hz, ³J_{H3 H4}= 3.4 Hz, H₃); 3.22-3.35 (dq, 1H, ³J_{H2 H3}= 9.0 Hz, ³J_{H2 H1}= 6.4 Hz, H₂); 4.05 (d, 1H, ²J_{H6b H6a}= 10.7 Hz, H_{6b}); 4.54 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= 6.0 Hz, ³J_{H4 H3}= 3.4 Hz, H₄); 4.74 (dd, 1H, ³J_{H5 H4}= 6.0 Hz, ³J_{H5 H6a}= 3.7 Hz, H₅); 7.28-7.36 (m, 1H, H₁₄); 7.75 (ddd, 1H, ³J_{H13 H12}= 7.7 Hz, ³J_{H13 H14}= 7.6 Hz, ⁴J_{H13 H15}= 1.5 Hz, H₁₃); 7.99 (d, 1H, ³J_{H12 H13}= 7.7 Hz, H₁₂); 8.48 (s, 1H, H₁₀); 8.67 (d, 1H, ³J_{H15 H14}= 4.5 Hz, H₁₅).

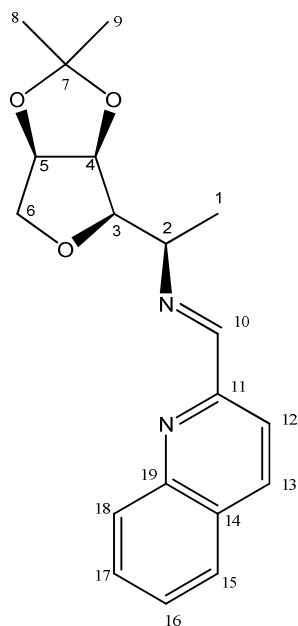
¹³C NMR (100.6 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 20.1 (C₁); 24.9 and 26.0 (C₈, C₉); 64.1 (C₂); 72.9 (C₆); 80.3 (C₄); 81.0 (C₅); 85.6 (C₃); 111.9 (C₇); 121.6 (C₁₂); 124.7(C₁₄); 136.5 (C₁₃) 149.5 (C₁₅); 154.8 (C₁₁); 162.6 (C₁₀).

HRMS (FDI) Calcd for C₁₅H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺: 277.1552; found: 277.1553

3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-isopropylidene-2-[(quinolin-2-ylmethylene)amino]-D-mannitol **121b**

Under argon, a solution of the amine **119** (147 mg; 0.79 mmol), 2-quinolinecarboxaldehyde (124.2 mg, 0.79 mmol, 1 eq) in dry dichloromethane (5 mL) in the presence of MgSO₄ (1 spatula) was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered and the solvent was evaporated under vacuum to lead to the imine **121b** (255 mg, 0.78

mmol, 99%) as a brown oil. A sample was purified by column chromatography (deactivated silica (triethylamine), cyclohexane/EtOAc: 9:1).



$C_{19}H_{22}O_3N_2$
MM= 326 g. mol⁻¹
Orange oil

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.24 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.43 (d, 3H, ³J_{H1 H2}= 6.5 Hz, H₁); 1.50 (s, 3H, H₉ or H₈); 3.53 (dd, 1H, ²J_{H6a, H6b}= 10.5 Hz, ³J_{H6a H5}= 3.8 Hz, H_{6a}); 3.60 (dd, 1H, ³J_{H3 H2}= 8.8 Hz, ³J_{H3 H4}= 3.4 Hz, H₃); 4.02 (dq, 1H, ³J_{H2 H3}= 8.8 Hz, ³J_{H2 H1}= 6.5 Hz, H₂); 4.06 (d, 1H, ²J_{H6b H6a}= 10.5 Hz, H_{6b}); 4.57 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= 6.0 Hz, ³J_{H4 H3}= 3.4 Hz, H₄); 4.75 (dd, 1H, ³J_{H5 H4}= 6.0 Hz, ³J_{H5 H6a}= 3.8 Hz, H₅); 7.55-7.60 (m, 1H, H₁₅ or H₁₆); 7.72-7.80 (m, 1H, H₁₆ or H₁₅); 7.84 (dm, 1H, ³J= 8.2 Hz, H₁₄ or H₁₇); 8.15 (dm, 1H, ³J= 8.2 Hz, H₁₇ or H₁₄); 8.18 (s, 2H, H₁₂, H₁₃); 8.65 (s, 1H, H₁₀)

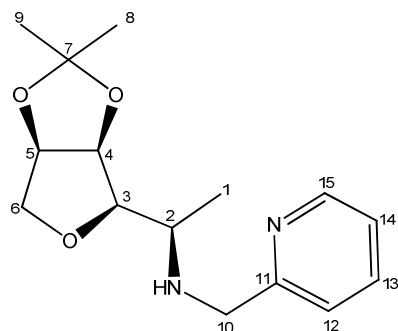
¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 20.2 (C₁); 25.0 (C₈ or C₉); 26.2 (C₉ or C₈); 64.1 (C₂); 73.0 (C₆); 80.4 (C₄); 81.1 (C₅); 85.8 (C₃); 112.0 (C₇); 118.6 (C₁₂ or C₁₃); 127.4 (C₁₅ or C₁₆); 127.7 (C₁₄ or C₁₇); 128.8 (C₁₉); 129.6 (C₁₇ or C₁₄); 129.8 (C₁₆ or C₁₅); 136.5 (C₁₃ or C₁₂); 147.8 (C₁₁ or C₁₈); 155.1 (C₁₈ or C₁₁); 163.1 (C₁₀)

HRMS (FDI) Calcd for C₁₉H₂₂N₂O₃ [M]⁺: 326.1630; found: 326.1652.

3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-O-isopropylidene-2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]-D-mannitol 122a

A solution of the crude imine **121a** (153 mg, 0.55 mmol) and sodium borohydride (21 mg, 0.555 mmol, 1.0 eq) in methanol (2.5 mL) was stirred overnight at room temperature.

Water (5 mL) was added and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude amine was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 98:2 then 95:5) to lead to the amine **122a** (99 mg, 0.356, 65%) as an orange oil.



C₁₅H₂₂N₂O₃
MM= 278 g. mol⁻¹

Orange oil

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1), UV
[α]_D²⁰ = - 66.3 (c = 0.274, CH₂Cl₂)

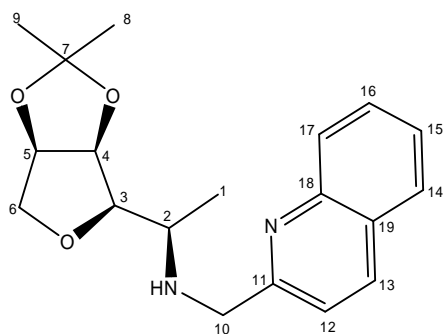
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.26 (d, 3H, ³J_{H1 H2}= 6.4 Hz, H₁); 1.33 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.48 (s, 3H, H₉ or H₈); 3.14 (dq, 1H, ³J_{H2 H3}= 8.3 Hz, ³J_{H2 H1}= 6.4 Hz, H₂); 3.24 (dd, 1H, ³J_{H3 H2}= 8.3 Hz, ³J_{H3 H4}= 2.7 Hz, H₃); 3.46 (dd, 1H, ²J_{H6a H6b}= 10.6 Hz, ³J_{H6a H5}= 3.2 Hz, H_{6a}); 3.97 (d, 1H, ²J_{H10a H10b}= 14.2 Hz, H_{10a}); 4.00 (d, 1H, ²J_{H6b H6a}= 10.6 Hz, H_{6b}); 4.05 (d, 1H, ²J_{H10b H10a}= 14.2 Hz, H_{10b}); 4.76 (dd, 1H, ³J_{H4 H5}= 5.4 Hz, ³J_{H4 H3}= 2.7 Hz, H₄); 4.78 (dd, 1H, ³J_{H5 H4}= 5.4 Hz, ³J_{H5 H6a}= 3.2 Hz, H₅); 7.12 (m, 1H, H₁₄); 7.36 (dm, 1H, ³J_{H12 H13}= 7.6 Hz, H₁₂); 7.63 (ddd, 1H, ³J_{H13 H12}~³J_{H13 H14}= 7.6 Hz, ⁴J_{H13 H15}= 1.7 Hz, H₁₃); 8.55 (dm, 1H, ³J_{H15 H14}= 5.0 Hz, H₁₅).

¹³C NMR (100.6 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 17.4 (C₁); 24.5 (C₈ or C₉); 25.7 (C₉ or C₈); 50.8 (C₂); 51.8 (C₁₀); 72.1 (C₆); 80.0 (C₅); 80.2 (C₄); 86.7 (C₃); 111.8 (C₇); 121.6 (C₁₄); 121.9 (C₁₂); 135.9 (C₁₃); 146.7 (C₁₅); 157.5 (C₁₁).

HRMS (ESI) Calcd for C₁₅H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺: 279.1703; found: 279.1707.

3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-*O*-isopropylidene-2-[(quinolin-2-ylmethyl)amino]-*D*-mannitol **122b**

Following the same procedure as for the amine **122a**, crude imine **121b** (131 mg, 0.402 mmol) lead to the amine **122b** (78.8 mg, 0.240 mmol, 60%) as an orange oil after column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 98:2 then 95:5).



$C_{19}H_{24}N_2O_3$
 MM= 328 g. mol⁻¹
 Orange oil
 $R_f = 0.5$ (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1), UV
 $[\alpha]_D^{20} = -54.2$ ($c = 1.058$, CH₂Cl₂)

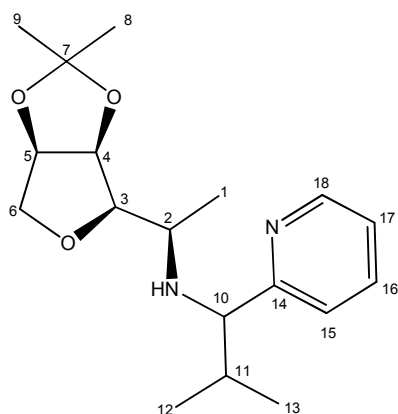
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.30 (d, 3H, ³ $J_{H_1 H_2} = 6.5$ Hz, H₁); 1.31 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.41 (s, 3H, H₉ or H₈); 3.10 (bs, 1H, NH); 3.18 (dq, 1H, ³ $J_{H_2 H_3} = 8.2$ Hz, ³ $J_{H_2 H_1} = 6.5$ Hz, H₂); 3.28 (dd, 1H, ³ $J_{H_3 H_2} = 8.2$ Hz, ³ $J_{H_3 H_4} = 3.4$ Hz, H₃); 3.46 (dd, 1H, ² $J_{H_{6a} H_{6b}} = 10.7$ Hz, ³ $J_{H_{6a} H_5} = 3.5$ Hz, H_{6a}); 4.02 (d, 1H, ² $J_{H_{6b} H_{6a}} = 10.7$ Hz, H_{6b}); 4.15 (d, 1H, ² $J_{H_{10a} H_{10b}} = 14.8$ Hz, H_{10a}); 4.24 (d, 1H, ² $J_{H_{10b} H_{10a}} = 14.8$ Hz, H_{10b}); 4.77 (dd, 1H, ³ $J_{H_5 H_4} = 6.1$ Hz, ³ $J_{H_5 H_{6a}} = 3.5$ Hz, H₅); 4.82 (dd, 1H, ³ $J_{H_4 H_5} = 6.1$ Hz, ³ $J_{H_4 H_3} = 3.4$ Hz, H₄); 7.46-7.54 (m, 2H), 7.70 (ddd, 1H, ³ $J = 8.4$, 7.0 Hz, ⁴ $J = 1.5$ Hz), 7.80 (d, 1H, ³ $J = 8.2$ Hz), 8.07 (d, 1H, ³ $J = 8.6$ Hz) and 8.11 (d, 1H, ³ $J = 8.4$ Hz) (H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇).

¹³C NMR (100.6 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 17.7 (C₁); 24.8 (C₈ or C₉); 26.0 (C₉ or C₈); 51.6 (C₂); 52.8 (C₁₀); 72.6 (C₆); 80.3 (C₅); 81.1 (C₄); 86.8 (C₃); 112.0 (C₇); 120.8, 126.1, 127.6, 128.8, 129.5 and 136.4 (6C, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇); 127.3 (C₁₉); 147.6 and 160.4 (2C, C₁₁, C₁₈).

HRMS (FDI) Calcd for C₁₉H₂₄N₂O₃ [M]⁺: 328.1767; found: 328.1783.

3,6-anhydro-1,2-dideoxy-4,5-*O*-isopropylidene-2-(2-methyl-1-pyridin-2-ylpropylamino)-*D*-mannitol 123b

Under argon, to a solution of the crude imine **121a** (100 mg, 0.362 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added at 0°C a solution of isopropylmagnesium bromide in THF (2M, 365 μ L, 0.730 mmol). The solution was then stirred at room temperature for 72h before quenching with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The mixture was extracted three times with ethyl acetate and the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 70:30 then 65:35 then 60:40) to afford the first eluted diastereomer **123b** (23.5 mg, 0.073 mmol, 20%) as an orange oil and an inseparable mixture of the two diastereomers (40.5 mg, 0.126 mmol, 35%).



$C_{18}H_{28}N_2O_3$

MM= 320 g. mol⁻¹

Orange oil

$R_f = 0.57$ (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1), UV

$[\alpha]_D^{20} = -1.31$ ($c = 0.39$, CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 0.73 (d, 3H, ³ $J_{H_{12} H_{11}} = 6.7$ Hz, H₁₂); 0.94 (d, 3H, ³ $J_{H_1 H_2} = 6.5$ Hz, H₁); 1.01 (d, 3H, ³ $J_{H_{13} H_{11}} = 6.7$ Hz, H₁₃); 1.36 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.47 (s, 3H, H₉ or H₈); 1.92 (dq, 1H, ³ $J_{H_{11} H_{10}} = 7.2$ Hz, ³ $J_{H_{11} H_{12}} = 3J_{H_{11} H_{13}} = 6.7$ Hz, H₁₁); 1.93-1.95 (bs, 1H, NH); 2.89 (dq, 1H, ³ $J_{H_2 H_3} = 8.5$ Hz, ³ $J_{H_2 H_1} = 6.5$ Hz, H₂); 3.13 (dd, 1H, ³ $J_{H_3 H_2} = 8.5$ Hz, ³ $J_{H_3 H_4} = 2.8$ Hz, H₃); 3.43 (dd, 1H, ² $J_{H_{6a} H_{6b}} = 10.7$ Hz, ³ $J_{H_{6a} H_5} = 3.5$ Hz, H_{6a}); 3.61 (d, 1H, ³ $J_{H_{10} H_{11}} = 7.2$ Hz, H₁₀); 3.95 (d, 1H, ² $J_{H_{6b} H_{6a}} = 10.7$ Hz, H_{6b}); 4.73 (dd, 1H, ³ $J_{H_4 H_5} = 6.5$ Hz, ³ $J_{H_4 H_3} = 2.8$ Hz, H₄); 4.76 (dd, 1H, ³ $J_{H_5 H_4} = 6.5$ Hz, ³ $J_{H_5 H_{6a}} = 3.5$ Hz, H₅); 7.10-7.13 (m, 1H, H₁₆); 7.20 (dm, 1H, ³ $J_{H_{15} H_{16}} = 7.6$ Hz, H₁₅); 7.58 (ddd, 1H, ³ $J_{H_{17} H_{18}} = 3J_{H_{17} H_{16}} = 7.6$ Hz, ⁴ $J_{H_{17} H_{15}} = 1.7$ Hz, H₁₇); 8.56 (dm, 1H, ³ $J_{H_{18} H_{17}} = 7.6$ Hz, H₁₈).

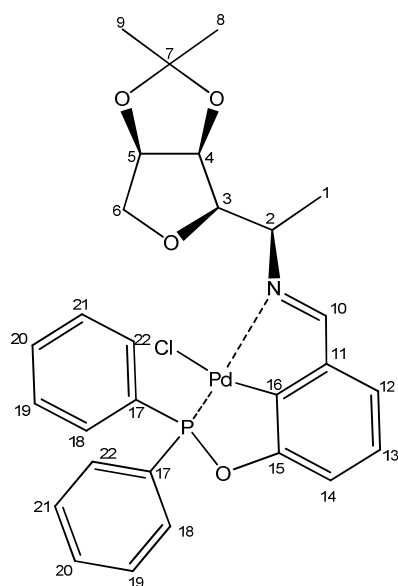
¹³C NMR (100.6 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 19.5 (C₁₂, C₁₃); 19.7 (C₁); 24.9 (C₈ or C₉); 26.1 (C₉ or C₈); 33.8 (C₁₁); 50.9 (C₂); 68.5 (C₁₀); 72.7 (C₆); 80.6 (C₄); 81.0 (C₅); 87.7 (C₃); 111.6 (C₇); 121.6, 123.4, 135.5, 149.1 (4C, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈); 164.4 (C₁₄).

HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 321.2173; found: 321.2173.

PCN-pincer complex 144

Under argon, a solution of the amine **119** (102.8 mg, 0.551 mmol) and 3-hydroxybenzaldehyde (67.3 mg, 0.551 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) in the presence of MgSO₄ was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered and the solvent was evaporated under vacuum to lead to the crude imine **143** which was dissolved in dry toluene (5 mL) under argon. Chlorodiphenylphosphine (122 μ L, 0.66 mmol, 1.2 eq) and triethylamine (92 μ L, 0.66 mmol, 1.2 eq) were then added and the solution was heated under reflux for 1 h. The solution was allowed to cool to room temperature and palladium (II) chloride (97.5 mg, 0.55 mmol) was added. The mixture was heated under reflux overnight,

cooled to room temperature and then filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography (CH_2Cl_2 then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$: 97:3) to afford the complex **144** (190.2 mg, 0.309 mmol, 56%) as a yellow powder.



$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{PPdCl}$
 MM= 615 g. mol⁻¹
 Yellow powder
 R_f = 0.1 (CH_2Cl_2), UV

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 1.24 (s, 3H, H₈ or H₉); 1.49 (s, 3H, H₉ or H₈); 1.70 (d, 3H, ³J_{H₁ H₂} = 6.5 Hz, H₁); 3.57 (dd, 1H, ²J_{H_{6a} H_{6b}} = 10.7 Hz, ³J_{H_{6a} H₅} = 3.6 Hz, H_{6a}); 3.98 (d, 1H, ²J_{H_{6b} H_{6a}} = 10.7 Hz, H_{6b}); 4.11 (dq, 1H, ³J_{H₂ H₃} = 8.5 Hz, ³J_{H₂ H₁} = 6.5 Hz, H₂); 4.43 (dd, 1H, ³J_{H₃ H₂} = 8.5 Hz, ³J_{H₃ H₄} = 3.5 Hz, H₃); 4.70 (dd, 1H, ³J_{H₄ H₅} = 6.2 Hz, ³J_{H₄ H₃} = 3.5 Hz, H₄); 4.75 (dd, 1H, ³J_{H₅ H₄} = 6.2 Hz, ³J_{H₅ H_{6a}} = 3.6 Hz, H₅); 6.93-6.96 (m, 1H), 7.09-7.44 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 6H) and 7.97-8.05 (m, 4H) (H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁, H₂₂); 8.21 (d, 1H, ³J = 4.9 Hz, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 18.7 (C₁); 24.9 (C₈); 26.1 (C₉); 66.6 (C₂); 72.7 (C₆); 80.3 (C₅); 81.5 (C₄); 82.5 (C₃); 111.8 (C₇); 128.8, 129.0, 131.6, 131.8, 132.2, 132.3, 132.4, 133.0 (18C, C₁₀).

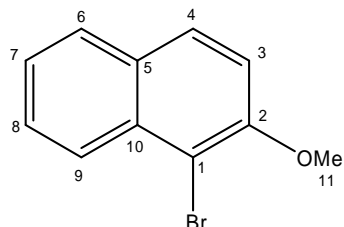
HRMS (FD+) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{ClPPd}$ [M]⁺: 615.0557; found: 615.0492.

II Couplage de Suzuki-Miyaura

1-bromo-2-methoxynaphthalene **146**

2-methoxynaphthalene (2.1 g, 13.2 mmol), NBS (3.7 g, 20.5 mmol) and neutral alumina (16.4 g, flame dried) were heated at 90°C for 1h30. Extraction with dichloromethane

was performed and the suspension was filtered out and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was submitted to flash chromatography (cyclohexane) to eliminate the NBS and the succinimide. Compound **146** (2.84 g, 12.0 mmol, 89%) was isolated as a yellow solid.

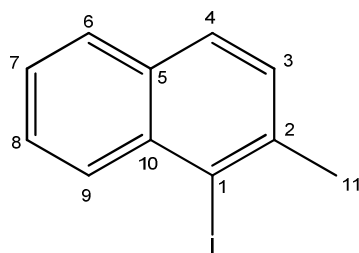


$C_{11}H_9BrO$
 MM= 235 g. mol⁻¹
 Yellow solid

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 4.03 (s, 3H, H₁₁); 7.28 (d, 1H, ³J= 8.6 Hz), 7.35-7.5 (m, 1H), 7.53-7.65 (m, 1H), 7.75-7.9 (m, 2H) and 8.23 (d, 1H, ³J= 8.6 Hz) (H₃, H₄, H₆, H₇, H₈, H₉).

1-Iodo-2-methylnaphthalene 148

To a solution of 2-methylnaphthalene **147** (711 mg, 5 mmol) in acetonitrile (20 mL) was added trifluoroacetic acid (0.1 mL, 171 mg, 1.5 mmol, 0.3 eq) and *N*-iodosuccinimide (1.237 g, 5.5 mmol, 1.1 eq). After 6 hours heating to reflux, acetonitrile was removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography (cyclohexane) to afford the product **148** (894 mg, 3.3 mmol, 67%) as a colourless oil.



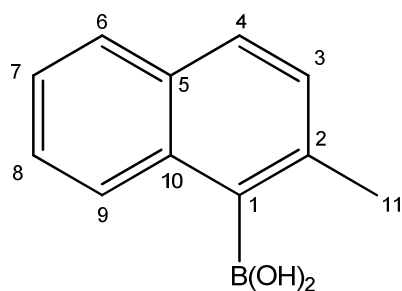
$C_{11}H_9I$
 MM= 268 g.mol⁻¹
 Colorless oil

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃): δ (ppm): 2.70 (s, 3H, H₁₁); 7.36 (d, 1H, ³J_{H₃ H₄}= 8.4 Hz, H₃); 7.41-7.59 (m, 2H, H₇, H₈); 7.69-7.77 (m, 2H, H₆, H₉); 8.22 (d, 1H, ³J_{H₄ H₃}= 8.3 Hz, H₄)

2-Methylnaphthalenyl-1-boronic acid 150

To a solution of 1-bromo-2-methylnaphthalene **149b** (0.77 mL, 1.10 g, 5 mmol) in THF (33 mL) was added solution of *n*-butyllithium in hexanes (1.76 M, 3 mL, 333 mg, 5.2

mmol, 1.03 eq) at -78°C . After 35 minutes stirring at -78°C , trimethylborate (1.6 mL, 1.507 g, 14.5 mmol, 2.9 eq) was added to the mixture which was stirred 30 minutes at -78°C and then warm to room temperature in 3 hours. An aqueous solution of hydrochloric acid 10% (50 mL) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with ether (3 x 20 mL). Combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. Crude product was recrystallized in toluene to afford the boronic acid **150** (1.015 g, 5 mmol quantitative yield).



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{B}$
MM= 203 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid

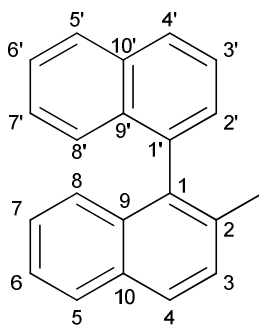
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 2.57 (s, 3H, H_{11}); 3.72 (bs, 2H, OH); 7.30 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 8.3$ Hz, H_3); 7.37-7.51 (m, 2H, H_7, H_8); 7.74-7.86 (m, 3H, $\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_9$).

General procedure for racemic Suzuki-Miyaura coupling

A 10 mL round-bottom Schlenk was charged with the bromide derivative (if solid, 0.2 mmol), boronic acid (0.4 mmol, 2 eq), $\text{Ba}(\text{OH})_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (0.6 mmol, 3 eq), palladium chloride (0.05 eq), triphenylphosphine (0.1 eq) and was degassed three times. A degassed DME/water (4:1, 1.5 mL) and the degassed bromide derivative (if liquid) in solvent were added then the reaction mixture was heated at 85°C for 24 hours under argon. The solution was allowed to cool to room temperature before adding dichloromethane and water. After separation of the two phases, the aqueous one was extracted two times with dichloromethane and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (petroleum ether).

2-methyl-1,1'-binaphthalene 151

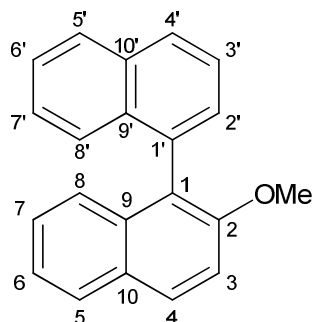
42.9 mg (80%); white solid; $R_f = 0.54$ (petroleum ether), UV.



^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 2.11 (s, 3H, CH_3); 7.1-7.3 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H, $^3J=8.6$ Hz, $^4J=1.5$ Hz), 7.37-7.5 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H, $^3J=8.4$ and 7.0 Hz), 7.84 (d, 2H, $^3J=8.6$ Hz) and 7.95 (d, 2H, $^3J=8.6$ Hz) ($\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_2', \text{H}_3', \text{H}_4', \text{H}_5', \text{H}_6', \text{H}_7', \text{H}_8'$).

2-methoxy-1,1'-binaphthalene 152

39.8 mg (70%); colourless oil; $R_f = 0.54$ (petroleum ether), UV.



^1H NMR (200 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 3.76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 7.15-7.35 (m, 5H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H, $^3J=8.6$ and 7.2 Hz), 7.88 (d, 2H, $^3J=8.1$ Hz) and 7.95 (d, 2H, $^3J=8.4$ Hz) ($\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_2', \text{H}_3', \text{H}_4', \text{H}_5', \text{H}_6', \text{H}_7', \text{H}_8'$).

Asymmetric Suzuki-Miyaura coupling

For the asymmetric conditions, the same procedure is performed using the ligands **121a**, **122a**, **122b** or **123b** (0.05 eq) instead of the triphenylphosphine or replacing the mixture of palladium chloride and triphenylphosphine by the complex **144**.

2-methyl-1,1'-binaphthalene 151

1-bromo-2-methylnaphthalene (0.2 mmol) afford the compound **151** (21.0 mg, 0.078 mmol, 39%) as a white solid which was dissolved in isooctane (1 mg in 1 mL) for HPLC analysis (column: Chiralpak[®] OD, isooctane, 1mL/min, 50 bar, 254 nm) : tr= 20.1 min, tr= 76.9 min, ee= 0%.

Bibliographie

- (a) La Plante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke, O. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 505-513. (b) Huang, S.; Petersen, T. B.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14021-14023. (c) Sichaem, J.; Rukslip, T.; Worawalai, W.; Siripong P.; Khumkratok, S.; Tip-pyang S. *Fitoterapia*, **2011**, *82*, 422-425.
- ² DiVirgilio, E. S.; Dugan, E. C.; Mulrooney, C. A.; Koslowski, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 385-388.
- ³ Bringmann, G.; Rüdener, S.; Bruhn, T.; Benson, L.; Brun, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5563-5568.
- ⁴ Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129-3131.
- ⁵ (a) Bringmann, G.; Breuning, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 385-390. (b) Kim, K. H.; Lee, D.-W.; Lee, Y.-S.; Ko, D.-H.; Ha, D.-C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9037-9042. (c) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659-665.
- ⁶ Von Richter, V. *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 1249-1260.
- ⁷ Jacques, J.; Fouquey, C. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4617-4620.
- ⁸ Kyba, E. P.; Gokel, G. H.; de Jong, F.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Kaplan, L.; Sogah, G. D. Y.; Cram, J. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173-4184.
- ⁹ Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129-3131.
- ⁰ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- ¹ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.
- ² Matsuki, K.; Inoue, H.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1167-1170.
- ¹³ Mukaiyama, T.; Inubushi, A.; Suda, S.; Hara, S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1015-1018.
- ¹⁴ Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954-974.
- ¹⁵ Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Smrcina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213-3246.
- ¹⁶ Christie, C. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614-620.
- ⁷ Mislow, K. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 683-689.
- ¹⁸ Mislow, K.; Glass, M. A. W.; Hopps, H. B.; Simon, E.; Wahl, G. H., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1710-1733.
- ¹⁹ Cahn, R. S.; Sir Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

- ²⁰ Wilson, K. R.; Pincock R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1474-1478.
- ²¹ Imase, H.; Suda, T.; Shubata, Y.; Noguchi, K.; Hirano, N.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1805-1808.
- ²² Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, E. *Chem Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
- ²³ Harada, T.; Tuyet, T. M. T.; Oku, A. *Org.Lett.* **2000**, *2*, 1319-1322.
- ²⁴ Capozzi, G.; Ciampi, C.; Delogu, G.; Menichetti, S.; Nativi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8787-8792.
- ²⁵ Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R. M.; Schenk, W. A.; Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 31-47.
- ²⁶ Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 525-558.
- ²⁷ Bringmann, G.; Wuzik, A.; Stowasser, R.; Rummey, C.; Göbel, L.; Stalke, D.; Pfeiffer, M.; Schenk, W. A. *Organometallics* **1999**, *18*, 5017-5021.
- ²⁸ Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S.; Endress, H.; Ewers, C. L. J.; Göbel, L.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3029-3038.
- ²⁹ Bringmann, G.; Breuning, M.; Walter, R.; Wuzik, A.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047-3055.
- ³⁰ Bringmann, G.; Hartung, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, *31*, 761-762.
- ³¹ Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943-1947.
- ³² (a) Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943-1947. (b) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249-3254.
- ³³ Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567-5570.
- ³⁴ Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *106*, 1842-1844.
- ³⁵ Sugimura, T.; Yamada, H.; Inoue, S.; Tai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 649-655.
- ³⁶ Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753-756.
- ³⁷ Feldman, K. S.; Smith, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606-2612.
- ³⁸ Lin, G.-Q.; Zhong, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1369-1372.
- ³⁹ Miyano, S.; Tobita, M.; Suzuki, S.; Nishikawa, Y.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1027-1030.
- ⁴⁰ Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879-881.
- ⁴ Mortier, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2413-2437.
- ⁴² Warshawsky, A. M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090-8099.

- ⁴³ Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452.
- ⁴⁴ Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655-2658.
- ⁴⁵ Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493-10511.
- ⁴⁶ (a) Broutin, P. E.; Colobert F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281-3284. (b) Leermann, T.; Broutin, P. E.; Leroux, F. R.; Colobert F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4095-4102.
- ⁴⁷ Colobert, F.; Valdivia V.; Choppin, S.; Leroux, F. R.; Fernández, I.; Alvarez, E.; Khiar, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130-5133
- ⁴⁸ (a) Lipshutz, B. H.; Keith, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533. (b) Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T.-Y.; Natarajam, S.; Chui, X. J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584-2601. (c) Joncour, A.; Décor, A.; Liu, J.-M.; Tran Huu Dau, M.-E. Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5450-5465.
- ⁴⁹ (a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930-4943. (b) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881-884.
- ⁵⁰ Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613-622.
- ⁵¹ Hattori, T.; Koike, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1994**, 2273-2282.
- ⁵² Baker, R. W.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Twiss, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2423-2426.
- ⁵³ Baumgartner, M. T.; Tempesti, T. C.; Pierini, A. B. *Arkivoc* **2003**, (x), 420-433.
- ⁵⁴ Ines, B.; SanMartin, R.; Churruca, F.; Dominguez, E.; Urriaga, M. K.; Arriortua, M. I. *Organometallics* **2008**, *27*, 2833-2839.
- ⁵⁵ Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.
- ⁵⁶ Baudoin, O. *C. R. Acad. Sci. IIC: Chim.* **2008**, *11*, 38-42.
- ⁵⁷ Miyano, S.; Okada, S.-I.; Suzuki, T.; Handa, S.; Hashimoto H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2044-2046.
- ⁵⁸ Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153-8156.
- ⁵⁹ Frejd, T.; Klingstedt, T. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 670-675.
- ⁶⁰ Hayashi, T.; Niizuma, S.; Kamikawa, T.; Suzuki, N.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101-9102.
- ⁶¹ Genov, M.; Fuentes, B.; Espinet, P.; Pelaz, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2593-2595.
- ⁶² Miayura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
- ⁶³ Cammidge, A. N.; Crépy K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724.
- ⁶⁴ Cammidge, A. N.; Crepy, K. V. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377-4386.
- ⁶⁵ Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.

- ⁶⁶ Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278-11287.
- ⁶⁷ Bermejo, A.; Ros, A.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798-15799.
- ⁶⁸ Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Alvarez, E.; Fernández, E.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740-4750
- ⁶⁹ Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708-2710.
- ⁷⁰ Sawai, K.; Tatumi, R.; Nakahodo, T.; Fujihara, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6917-6919.
- ⁷¹ Zhang, S.-S.; Wang, Z. Q.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5546-5549.
- ⁷² Genov, M.; Almorin, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346-9352.
- ⁷³ Jensen, J. F.; Johannsen, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025-3028.
- ⁷⁴ Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897-4905.
- ⁷⁵ Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082-2083.
- ⁷⁶ Sun, L.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9072-9079.
- ⁷⁷ Takemoto, T.; Iwasa, S.; Hamada, H.; Shibatomi, K.; Kameyama, M.; Motoyama, Y.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3397-3401.
- ⁷⁸ Bronger, R. P. J.; Guiry, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1094-1102.
- ⁷⁹ Jumde, V. R.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2151-2155.
- ⁸⁰ Castillo, A. B.; Perandones, B. F.; Zangrando, E.; Gladiali, S.; Godard, C.; Claver, C. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *743*, 31-36.
- ⁸¹ Barhate, N. B.; Chen, C. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2529-2532.
- ⁸² Lakshmi Kantam, M.; Kavita, B.; Figueras, F. *Catalysis Lett.* **1998**, *51*, 113-115.
- ⁸³ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
- ⁸⁴ Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131.
- ⁸⁵ Wang, H. *Chirality*, **2010**, *22*, 827-837.
- ⁸⁶ Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249-3254.
- ⁸⁷ Wang, C. J.; Xu, Z. P.; Wang, X.; Teng, H. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3702-3706.
- ⁸⁸ Hu, G.; Holmes, D.; Gendhar, B. F.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14355-14364.

- ⁸⁹ Miyano, S.; Tobita, M.; Suzuki, S.; Nishikawa, Y.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1027-1030.
- ⁹⁰ Chu, C.-Y.; Hwang, D.-R.; Wang, S.-K.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 980-981.
- ⁹¹ Hon, S.-W.; Li, C.-H.; Kuo, J.-H.; Barhate, N. B.; Liu, Y.-H.; Wang, Y.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869-872.
- ⁹² Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Chem Commun.* **2002**, 914-915.
- ⁹³ Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4532-4535.
- ⁹⁴ Somei, H.; Asano, Y.; Yoshida, T.; Takizawa, S.; Yamataka, H.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1841-1844.
- ⁹⁵ Chu, C.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 53-55.
- ⁹⁶ Tada, M.; Taniike, T.; Kantam, L. M.; Iwasawa, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 2542-2543.
- ⁹⁷ Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 397-408.
- ⁹⁸ Brussee, J.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3261-3262.
- ⁹⁹ Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Sedmera, P.; Kocovski, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917-1920.
- ¹⁰⁰ Smrcina, M.; Polakova, J.; Vsykocil, S.; Kocovski, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534-4538.
- ¹⁰¹ Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983-1984.
- ¹⁰² Nakajima, M.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519-9520.
- ¹⁰³ Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. I.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264-2271.
- ¹⁰⁴ Li, X. L.; Yang, J.; Koslowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137-1140.
- ¹⁰⁵ Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500-5511.
- ¹⁰⁶ Morgan, B. J.; Dey, S.; Johnson, S. W.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9413-9425.
- ¹⁰⁷ Caselli, A.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Sisti, M.; Pilati, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 1451-1454.
- ¹⁰⁸ Gao, J.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 6008-6012.
- ¹⁰⁹ Arai, S.; Takita, S.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5262-5267.
- ¹¹⁰ Yusa, Y.; Kaito, I.; Akiyama, K.; Mikami, K. *Chirality* **2010**, *22*, 224-228.
- ¹¹¹ Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J. G.; Viñas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074-4086.

- ¹¹² Temma, T.; Haboue, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5655-5657.
- ¹¹³ Temma, T.; Hatano, B.; Haboue, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8559-8563.
- ¹¹⁴ Hewgley, J. B.; Stahl, S.S.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12232-12233.
- ¹¹⁵ Habaue, S.; Seko, T.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **2002**, *35*, 2437-2439.
- ¹¹⁶ Habaue, S.; Seko, T.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **2003**, *36*, 2604-2608.
- ¹¹⁷ Habaue, S.; Murakami, S.; Higashimura, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5872-58783
- ¹¹⁸ Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Gomes, M. Jr.; Pereira, H. S.; Brindeiro, R. M.; Neto, J. B. A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F. *Amino Acids* **2010**, *38*, 701-709.
- ¹¹⁹ Muri, E. M. F.; Abraham, B. A.; Barros, T. G.; Williamson, J. S.; Antunes, O. A. C. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 75-83.
- ¹²⁰ Fenouillot, F.; Rousseau, A.; Colomines, G.; S^t Loup, R.; Pascault, J.-P. *Progress in Polymer Science* **2010**, *35*, 578-622.
- ¹²¹ (a) Loupy, A.; Monteux, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7023-7026. (b) Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2229-2232. (c) Enholm, E. J.; Cottone, J. S.; Allais, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 145-147. (d) Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L.-J.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953-3962. (e) Loupy, A.; Monteux, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1541-1549. (f) Shaikh, A. L.; Kale, A. S.; Md. Shaikh, A.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3380-3388. (g) , Z. L.; Zhang, Y. H.; Lai, Y. S.; Peng, S. X. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1361-1363.
- ¹²² Kumar, V.; Olsen, C. E.; Schaffer, S. J. C.; Parmar, V. S.; Malhotra, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3905-3908.
- ¹²³ Nguyen Van Buu, O.; Aupoix, A.; Vo-Thanh G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2260-2265.
- ¹²⁴ Kumar, S.; Ramachandran, U. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4141-4148.
- ¹²⁵ De Cosert, G.; Vandyck, K.; Van der Eycken, E.; Van der Eycken, J.; Elseviers, M.; Röpper, H. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2002**, *13*, 1673-1679.
- ¹²⁶ Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3363-3368.
- ¹²⁷ Sharma, R. K.; Samuelson, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2387-2393.
- ¹²⁸ Sharma, R. K.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 655-663.
- ¹²⁹ Reetz, M. T.; Neugebauer T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 179-181.
- ¹³⁰ Dervisi, A.; Carcedo, C.; Ooi, L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 175-183.
- ¹³¹ Huynh, K.-D.; Ibrahim, H.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1542-1548.

- ¹³² Huynh, K.-D.; Ibrahim, H.; Kolodziej, E.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *New J. Chem.* **2011**, 35, 2622-2631.
- ¹³³ Ibrahim, H.; Bournaud, C.; Guillot, G.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4900-4902.
- ¹³⁴ Ejjiyar, S.; Saluzzo, C.; Amouroux, R.; Massoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 9, 1575-1576.
- ¹³⁵ Guillarme, S.; Mai, T. X.; Saluzzo, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1450-1454.
- ¹³⁶ Le, T. T.; Guillarme, S.; Saluzzo, C. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8893-8898.
- ¹³⁷ Chen L.-Y., Guillarme S., Saluzzo C.; *Arkivoc*; **2013** ; (iii) ; 227-244.
- ¹³⁸ Quibell, M.; Watts, J. P. Brevet US-2011/0077254 A1.
- ¹³⁹ Calculs effectués sur SPARTAN Student V4.1.2 ; Calcul : equilibrium geometry en semi-empirique PM3 puis mesure de distance.
- ¹⁴⁰ Cerè, V.; Paolucci, C.; Pollicino, S.; Sandri, E.; Fava, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 48, 6737-6740.
- ¹⁴¹ Paolucci, C.; Mazzini, C. ; Fava, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 169-175.
- ¹⁴² Paolucci, C.; Rosini, G. *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, 18, 2923-2946.
- ¹⁴³ Paolucci, C.; Musiani, L.; Venturelli, F.; Fava, A. *Synthesis* **1997**, 1415-1419.
- ¹⁴⁴ Montgomery, R.; Wiggins, L. F. *J. Chem. Soc.* **1946**, 393-396.
- ¹⁴⁵ Thiagarajan, S.; Gootjes, L.; Vogelzang, W.; Wu, J.; Van Haveren, J.; Van Es, D. S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 383-389.
- ¹⁴⁶ Cope, A. C.; Shen, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3177-3182.
- ¹⁴⁷ Thiagarajan, S.; Gootjes, L.; Vogelzang, W.; Wu, J.; Van Haveren, J.; Lutz, M.; Van Es, D. J. *Chem. Sus. Chem.* **2011**, 4, 1823-1829.
- ¹⁴⁸ Archibald, T. G.; Baum, K. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1493-1498.
- ¹⁴⁹ Thiem, J.; Lüders, H. *Makromol. Chem.* **1986**, 187, 2775-2785.
- ¹⁵⁰ Buck, K. W.; Duxbury, J. M.; Foster, A. B.; Perry, A. R.; Webber, J. M. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 122-131.
- ¹⁵¹ Bashford, V. G.; Wiggins, L. F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 371-374.
- ¹⁵² Fuertes, P.; Ibert, M.; Fleury, E.; Bernard, J.; Drockenmuller, E.; Besset C. **2010** FR-2945536-A1.
- ¹⁵³ Limberg, G.; Thiem, J. *Synthesis* **1994**, 317-321.
- ¹⁵⁴ Brimble, M. A.; Davey, R. M.; McLeod, M. D.; Murphy, M. *Aust. J. Chem* **2003**, 56, 787-794.
- ¹⁵⁵ Wipf, P.; Manojlovic, M. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 824-830.

- ¹⁵⁶ Malkov, A. V.; Stončius, S.; McDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 264-284.
- ¹⁵⁷ Talluri, S. K. ; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9758-9763.
- ¹⁵⁸ Vabeno, J.; Nielsen, C. U.; Ingebrigtsen, T.; Lejon, T.; Steffansen, B.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4755-4765.
- ¹⁵⁹ Cole, D. C.; Gross, L. J.; Comery, T. A.; Aschmies, S.; Hirst, W. D.; Kelley, C.; Kim, J.-I.; Kubec, K.; Ning, X.; Platt, B. J.; Robichaud A. J.; Solvibile, W. R.; Stock J. R.; Tawa, G.; Williams, M. J.; Ellingboe, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1237-1240.
- ¹⁶⁰ Stoss, P.; Merrath, P.; Schlüter, G. *Synthesis* **1987**, 174-176.
- ¹⁶¹ Wieckowski, K.; Salat, K.; Bytnar, J.; Bajda, M.; Filipek, B.; Stables, J. P.; Malawska, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6533-6544
- ¹⁶² Airiau, E.; Chemin, C.; Girard, N.; Lonzi, G.; Mann, A.; Petricci, E.; Salvadori, J.; Taddei, M. *Synthesis*; **2010**, 2901-2914
- ¹⁶³ Maity J. K., Mukherjee S., Drew M. G. B., Achari B., Mandal S. B.; *Carbohydrate Res.*; **2007**; *342*; 2511-2521
- ¹⁶⁴ Calculs effectués sur SPARTAN Student V4.1.2 ; Calcul : equilibrium geometry en semi-empirique PM3 puis mesure de distance
- ¹⁶⁵ Ejjiyar, S.; Saluzzo, C.; Amouroux, R. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 91.
- ¹⁶⁶ Ejjiyar, S.; Saluzzo, C.; Massoui, M.; Amouroux, R.; Terry, N.; Coleman, A. W. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 1-10.
- ¹⁶⁷ Grach, G.; Dinut, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Gil, R.; Prim, D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 497-503
- ¹⁶⁸ Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1020-1024.
- ¹⁶⁹ Van Koten, G.; Timmer, K.; Noltes, J. G.; Spek, A. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 250-252.
- ¹⁷⁰ Niu, J.-L.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5135-5150.
- ¹⁷¹ Bolliger, J. L.; Blacque, O.; Frech, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6514-6517.
- ¹⁷² Zhang, B.-S.; Wang, W.; Shao, D.-D.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2010**, *29*, 2579-2587.
- ¹⁷³ Nanclares, J.; Gil, J.; Rojano, B.; Saez, J.; Schneider, B.; Otálvaro, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3844-3847.
- ¹⁷⁴ Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048.

Thèse de Doctorat

Thibault MAUNOURY

Nouveaux ligands issus de dianhydrohexitols : évaluation en catalyse organométallique pour le couplage biarylique atroposélectif

New ligands from dianhydrohexitols : application in organometallic catalysis for atroposelective biaryllic coupling

Résumé

Les motifs biaryliques chiraux sont présents dans de nombreux produits naturels ou non possédant des propriétés biologiques variées. De même, les composés de ce type ont été largement utilisés en catalyse asymétrique principalement comme ligands.

Ce travail de thèse repose sur le développement de nouveaux ligands issus de la biomasse et plus particulièrement de deux dianhydrohexitols l'isomannide et de l'isoidide en vue de leur évaluation pour le couplage atroposélectif de composés biaryliques.

Deux familles de ligands diamines ont été formées. Ils appartiennent soit à la série isoidide, les deux groupements azotés étant en position exocyclique soit à la série isomannide ceux-ci étant fixés en position endocyclique.

Ces divers composés ont été utilisés comme ligands du cuivre (I) dans le couplage oxydant de composés biaryliques (couplage du 2-naphtol et du 2-hydroxy-3-naphtolate de méthyle).

Les meilleurs résultats ont été obtenus en série isomannide à l'aide d'une diamine primaire. Ainsi un excès énantiomérique maximum de 15% a été observé lors de la formation du BINOL en présence d'iodure de cuivre. Quant au couplage du 2-hydroxy-3-naphtolate de méthyle catalysée avec le chlorure de cuivre 76% de rendement avec 69% d'excès énantiomérique ont été obtenus. Pour ce dernier, en série isoidide, les rendements restent faibles et les excès ne dépassent pas les 15%. Cette différence de comportement a été attribuée à la formation possible d'un complexe mettant en jeu un ligand bidentate. Ce dernier ne peut se former qu'en série isomannide ; la distance déterminée à l'aide du logiciel SPARTAN entre les deux groupements amine primaire étant de l'ordre de 4,9 Å alors que celle indiquée pour la série isoidide de l'ordre de 5,9 Å. Les meilleures conditions ont été mises à profit pour étudier d'autres homocouplages de 2-hydroxyesters naphtoïques ainsi que des couplages croisés.

En complément de ce travail, une étude préliminaire de couplage de Suzuki catalysée au palladium a été initiée. Elle met en jeu des ligands phosphorés comportant un seul motif tétrahydrofurannique ou conservant la structure bicyclique des dianhydrohexitols ainsi que des ligands diazotés.

Mots clés

dianhydrohexitols, couplage biarylique atroposélectif, catalyse homogène, cuivre, couplage oxydant, couplage de Suzuki, palladium

Abstract

Chiral biaryllic patterns are present in several natural products or in compounds present biological properties. This type of compounds was also used in asymmetric catalysis.

This work is based on the development of new ligands from biomass mainly from two dianhydrohexitols, isomannide and isoidide, and their evaluation in atroposelective coupling of biaryllic compounds.

Two families of diamine ligands were formed. They belong to isoidide series or isomannide series, where the two substituents are respectively in exocyclic and in endocyclic position.

These compounds were used as copper (I) ligands for oxidative coupling of biaryllic compounds (coupling of 2-naphtol and methyl 2-hydroxy-3-naphtolate).

During BINOL formation, a maximum enantiomeric excess of 15% was observed in the presence of copper iodide. With methyl 2-hydroxy-3-naphtolate in the presence of copper chloride, 69% of enantiomeric excess and 76% of yield were observed. With ligands from isoidide series, yields are weak and the excess does not exceed 15% for the last substrate. This behavior could be explained by the formation of a copper complex with a bidentate ligand. This complex can be formed only in isomannide series; the distance between the two primary amines, calculated with SPARTAN software, was found around 4.9 Å for isomannide series and 5.9 Å for isoidide series. The best conditions were involved in the study of homocoupling of naphthoic 2-hydroxyesters and cross-coupling.

In addition to this work, a preliminary study of the Suzuki coupling involving phosphorous ligands presenting a single tetrahydrofuranic ring or keeping bicycle of dianhydrohexitol structures along with dinitrogen ligands were evaluated.

Key Words

Dianhydrohexitols, atroposelective biaryllic coupling, homogeneous catalysis, copper, oxidative coupling, Suzuki coupling, palladium