

BAPTISTE PLANCQ

**NOUVELLES MÉTHODES DE CATALYSE  
ÉNANTIOSÉLECTIVE PAR DES ACIDES DE LEWIS  
HYDROCOMPATIBLES**

Thèse présentée  
à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de doctorat en chimie  
pour l'obtention du grade de Philosophiæ doctor (Ph.D.)

DÉPARTEMENT DE CHIMIE  
FACULTÉ DES SCIENCES ET DE GÉNIE  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

2012

© Baptiste Plancq, 2012



## Remerciements

Je tiens avant tout à remercier mon directeur de recherche, le Professeur Thierry Ollevier, pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mon doctorat dans son groupe de recherche. Je le remercie de m'avoir fait confiance et de la grande liberté qu'il m'a laissée dans mes recherches. Grâce à lui et à ses conseils judicieux, j'ai appris à travailler de façon rigoureuse et autonome. Je le remercie particulièrement de m'avoir permis de participer à de nombreux congrès afin d'exposer mes travaux et au temps qu'il a consacré à la relecture de ma thèse.

Je remercie également mes collègues de travail avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler. Merci à Zhiya Li, Topwe Mwene-Mbeja, Valérie Désyroy, Martin Pichette Drapeau, Lyse Carole Justafort, Cendrella Maroun, Mathieu Lafantaisie et Simon Companys. Je remercie tout particulièrement Étienne Nadeau qui est devenu bien plus qu'un simple collègue de travail mais également un très grand ami et un excellent témoin de mariage. Merci également aux stagiaires d'été qui ont su créer une excellente ambiance au sein du laboratoire.

Je remercie mes collègues du Département de chimie, notamment Maxime Bergeron et Richard Loach pour leur amitié. Merci au spécialiste RMN Pierre Audet pour son grand professionnalisme et sa grande disponibilité. Je tiens également à remercier l'ensemble du personnel du Département de chimie ainsi que Rodica Neagu-Plesu (analyses thermogravimétriques / Université Laval), Francine Bélanger (diffraction des rayons X / Université de Montréal) et le Dr. Muralee Murugesu (mesure de magnétisme / Université d'Ottawa).

Je tiens à remercier le *Centre en Chimie Verte et Catalyse*, qui m'a octroyé deux bourses me permettant d'aller présenter mes résultats de recherches lors de congrès scientifiques.

Depuis mon arrivée au Québec, j'ai eu la chance de rencontrer et de me lier d'amitié avec des personnes qui comptent beaucoup pour moi. Je souhaite donc les remercier pour leur amitié. Merci à Rachel, Edgar, Aude, Maxime, Étienne, Marta et Sebastiano.

Malgré la distance, mes parents ont toujours été présents et m'ont toujours supporté et encouragé dans mes projets. Je tiens à les remercier du plus profond de mon cœur.

Enfin, j'ai eu la chance de rencontrer la personne qui compte le plus à mes yeux et à mon cœur, ma femme Paola. Je la remercie pour son soutien et son amour. Elle a toujours été présente pour m'encourager et me soutenir. Je ne saurai comment la remercier pour ces belles années à mes côtés. Merci ma chérie.

## Résumé

Nous avons mis en évidence l'efficacité du triflate de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  comme catalyseur de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective. Une vaste gamme de cétones  $\beta$ -hydroxylées a été préparée dans des conditions réactionnelles douces avec de très faibles charges catalytiques (0.2–1.0 mol %). Par la suite, nous avons utilisé ce catalyseur pour tenter de développer une version énantiosélective de cette réaction en conditions aqueuses. Nous avons également développé et étudié la première réaction d'allylation de Sakurai énantiosélective catalysée par un complexe chiral de bismuth. Les alcools homoallyliques ont été obtenus avec d'excellentes énantiosélectivités. Une attention particulière a été menée à l'identification des espèces catalytiques impliquées dans le processus. Un grand nombre de ligands chiraux à symétrie  $C_2$  de type diamine a été synthétisé et utilisé pour des réactions de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses catalysées par  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  ou des réactions des Henry catalysées par  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . Enfin, nous avons développé un complexe chiral bipyridine-Fe(II) efficace pour la catalyse asymétrique de plusieurs réactions. Tout d'abord, ce complexe a été utilisé pour la réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses. D'excellents rendements, diastéréosélectivités et énantiosélectivités ont été obtenus pour une large gamme d'aldéhydes (aromatiques, hétéroaromatiques, aliphatiques). Cette réaction a l'avantage d'utiliser de faibles charges catalytiques d'un acide de Lewis peu coûteux et non toxique en conditions aqueuses. Nous avons finalement mis au point une poudre catalytique prête à l'emploi qui a permis de simplifier nos conditions réactionnelles, rendant notre méthode attractive pour son utilisation au niveau industriel. Ce même complexe de fer a également été utilisé pour des réactions d'ouverture d'époxydes *méso* par des anilines et des indoles. D'excellentes énantiosélectivités ont pu être atteintes dans des conditions réactionnelles douces. Ces réactions ont l'avantage d'être très économiques en termes d'atomes puisque très peu de déchets sont formés à la fin de la réaction. Plusieurs méthodes d'analyse nous ont permis de caractériser l'espèce catalytique impliquée dans ces réactions et de proposer des modèles d'état de transition qui expliquent les sélectivités obtenues.

## Abstract

We evidenced the efficiency of gallium triflate  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  as a catalyst for the non enantioselective Mukaiyama aldol reaction. A wide range of  $\beta$ -hydroxy ketones has been prepared under mild reaction conditions with very low catalyst loadings (0.2-1.0 mol%). Subsequently, we used this catalyst in an attempt to develop an enantioselective version of this reaction in aqueous conditions. We also developed and studied the first enantioselective Sakurai allylation reaction catalyzed by a chiral bismuth complex. Homoallylic alcohols were obtained with excellent enantioselectivities. Particular attention was accorded to the identification of the catalytic species involved in the process. Many diamine-type  $C_2$ -symmetry chiral ligands were synthesized and used for Mukaiyama aldol reactions in aqueous conditions catalyzed by  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  or Henry reactions catalyzed by  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . Finally, we developed a chiral bipyridine-Fe(II) complex which was very efficient as a catalyst for several asymmetric reactions. First, this complex was used for the Mukaiyama aldol reaction in aqueous conditions. Excellent yields, diastereoselectivities and enantioselectivities were obtained for a wide range of aldehydes (aromatic, heteroaromatic, aliphatic). This reaction has the advantage of using a low catalyst loading of an inexpensive and nontoxic Lewis acid in aqueous conditions. We finally developed a ready-to-use catalyst powder that simplified our reaction conditions, making our method attractive for an industrial use. The same iron complex was also used for the opening reactions of *meso*-epoxides with anilines and indoles. Excellent enantioselectivities have been attained under mild reaction conditions. These reactions carry the advantage of being very atom-economic, since almost no waste is formed at the end of the reaction. Several analytic methods allowed us to characterize the catalytic species involved in these reactions and to propose transition state models that explain the selectivities obtained.

# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	I
RÉSUMÉ .....	III
ABSTRACT .....	IV
LISTE DES SCHÉMAS .....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES .....	XIV
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XV
INTRODUCTION.....	1
0.1 MISE EN CONTEXTE.....	1
0.1.1 <i>Catalyse asymétrique</i> .....	1
0.1.2 <i>Chimie verte</i> .....	5
0.2 UTILISATION DE L'EAU ET ACIDES DE LEWIS HYDROCOMPATIBLES.....	6
0.3 RÉACTION D'ALDOLISATION .....	9
<b>CHAPITRE 1 : RÉACTIONS DE MUKAIYAMA ALDOL ET D'ALLYLATION DE SAKURAI CATALYSÉES PAR DES MÉTAUX DES FAMILLES PRINCIPALES 13 ET 15.....</b>	<b>39</b>
<b>A. <u>RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL CATALYSÉE PAR DES SELS DE GALLIUM</u> .....</b>	<b>39</b>
1.1 INTRODUCTION .....	39
1.2 RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL NON ÉNANTIOSÉLECTIVE.....	40
1.3 RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL ÉNANTIOSÉLECTIVE.....	48
1.4 CONCLUSIONS – RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL CATALYSÉE PAR DES SELS DE GALLIUM .....	60
<b>B. <u>RÉACTION D'ALLYLATION DE SAKURAI CATALYSÉE PAR DES SELS DE BISMUTH</u> .....</b>	<b>61</b>
1.5 INTRODUCTION .....	61
1.6 RÉACTION D'ALLYLATION ÉNANTIOSÉLECTIVE .....	62
1.6.1 <i>Optimisation de la réaction et son application (Dr. Zhiya Li)</i> .....	62
1.6.2 <i>Identification et caractérisation des espèces catalytiques (Baptiste Plancq)</i> .....	65
1.7 CONCLUSIONS – RÉACTION D'ALLYLATION DE SAKURAI CATALYSÉE PAR DES SELS DE BISMUTH .....	69
<b>CHAPITRE 2 : UTILISATION DE DIAMINES CHIRALES À SYMÉTRIE C<sub>2</sub> POUR LES RÉACTIONS ÉNANTIOSÉLECTIVES DE MUKAIYAMA ALDOL ET DE HENRY.....</b>	<b>70</b>
2.1 INTRODUCTION .....	70
2.2 RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL ASYMÉTRIQUE CATALYSÉE PAR LE TRIFLATE DE SCANDIUM .....	73
2.3 RÉACTION DE HENRY ASYMÉTRIQUE CATALYSÉE PAR L'ACÉTATE DE CUIVRE .....	77
2.4 CONCLUSIONS .....	83
<b>CHAPITRE 3 : RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL ÉNANTIOSÉLECTIVE CATALYSÉE PAR DES SELS DE FER(II) EN CONDITIONS AQUEUSES .....</b>	<b>85</b>
3.1 INTRODUCTION .....	85
3.2 RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL EN CONDITIONS AQUEUSES – PRÉCÉDENTS.....	85

3.3 RÉACTION DE MUKAIYAMA ALDOL ÉNANTIOSÉLECTIVE EN CONDITIONS AQUEUSES CATALYSÉE PAR DES SELS DE FER(II).....	93
3.4 CONCLUSIONS .....	115
<b>CHAPITRE 4 : RÉACTION D'OUVERTURE D'ÉPOXYDES MÉSO ÉNANTIOSÉLECTIVE CATALYSÉE PAR DES SELS DE FER(II) .....</b>	<b>117</b>
4.1 INTRODUCTION .....	117
4.2 RÉACTION D'OUVERTURE D'ÉPOXYDES MÉSO – PRÉCÉDENTS .....	118
4.2.1 Ouverture par des azidures .....	118
4.2.2 Ouverture par des cyanures .....	118
4.2.3 Ouverture par des amines .....	120
4.2.4 Ouverture par des alcools .....	122
4.2.5 Ouverture par l'eau .....	123
4.2.6 Ouverture par des thiols .....	124
4.2.7 Ouverture par des séléniols .....	125
4.2.8 Ouverture par des indoles .....	126
4.2.9 Ouverture par des halogénures.....	127
4.3 RÉACTION D'OUVERTURE D'ÉPOXYDES MÉSO ÉNANTIOSÉLECTIVE CATALYSÉE PAR DES SELS DE GALLIUM(III).....	128
4.4 RÉACTION D'OUVERTURE D'ÉPOXYDES MÉSO ÉNANTIOSÉLECTIVE CATALYSÉE PAR DES SELS DE FER(II) .....	130
4.4.1 Réaction d'ouverture énantiosélective d'époxydes méso par des anilines .....	130
4.4.1 Réaction d'ouverture énantiosélective d'époxydes méso par des indoles.....	138
4.5 CONCLUSIONS .....	141
<b>CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE DE LIGANDS CHIRAUX.....</b>	<b>143</b>
5.1 INTRODUCTION .....	143
5.2 SYNTHÈSE DE LIGANDS CHIRAUX.....	143
5.2.1 Synthèse du ligand Pybox 11.....	143
5.2.2 Synthèse du ligand bipyridine-menthol 19.....	145
5.2.3 Synthèse du ligand Bolm 18 .....	146
5.2.4 Synthèse d'un nouveau ligand bipyridine 21 .....	149
5.3 CONCLUSIONS .....	152
<b>CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....</b>	<b>153</b>
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE.....</b>	<b>160</b>
REMARQUES GÉNÉRALES .....	160
MODES OPÉRATOIRES ET CARACTÉRISATION DES PRODUITS .....	162
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>247</b>

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b> Quelques stéréoisomères purs produits par l'industrie.....	2
<b>Schéma 2.</b> Synthèse de bisoxazolines au départ d'acides aminés.....	3
<b>Schéma 3.</b> Alkylation asymétrique employant les copules chirales d'Evans.....	4
<b>Schéma 4.</b> Formes hydratées et hydrolysées d'un acide de Lewis $MX_n$ .....	7
<b>Schéma 5.</b> Critères d'hydrocompatibilité et d'efficacité des acides de Lewis.....	8
<b>Schéma 6.</b> États de transition dans le modèle fermé de Zimmerman-Traxler.....	10
<b>Schéma 7.</b> Aldolisation stéréosélective employant des énolates de bore.....	11
<b>Schéma 8.</b> États de transition proposés pour la réaction de Mukaiyama aldol.....	12
<b>Schéma 9.</b> Aldolisation énantiosélective employant les copules chirales d'Evans.....	13
<b>Schéma 10.</b> Résultats préliminaires obtenues par Evans.....	14
<b>Schéma 11.</b> Modifications apportées par Heathcock.....	14
<b>Schéma 12.</b> Conditions développées par Evans.....	15
<b>Schéma 13.</b> Modèle fermé chélaté de Crimmins.....	16
<b>Schéma 14.</b> Copules chirales utilisées pour la réaction d'aldolisation stéréosélective.....	16
<b>Schéma 15.</b> Induction asymétrique 1,2 en utilisant un aldéhyde chiral.....	18
<b>Schéma 16.</b> Induction asymétrique 1,3 en utilisant un aldéhyde chiral.....	19
<b>Schéma 17.</b> Induction asymétrique 1,2 et 1,3.....	20
<b>Schéma 18.</b> Exemples d'aldolisation utilisant un énolate chiral.....	21
<b>Schéma 19.</b> Modèles d'explication de la stéréochimie observée.....	22
<b>Schéma 20.</b> Induction asymétrique 1,5.....	23
<b>Schéma 21.</b> Modèles d'états de transition pour l'induction asymétrique 1,5.....	24
<b>Schéma 22.</b> Réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.....	24
<b>Schéma 23.</b> Cycle catalytique de la réaction d'aldolisation catalysée par la proline.....	25
<b>Schéma 24.</b> Réaction d'aldolisation catalysée par la proline.....	26
<b>Schéma 25.</b> Condensation aldolique d'hydroxyacétone et dérivés catalysée par la proline.....	26
<b>Schéma 26.</b> Aldolisation énantiosélective directe entre deux aldéhydes.....	27
<b>Schéma 27.</b> Synthèse de monosaccharides et de polycétides.....	28
<b>Schéma 28.</b> Première réaction d'aldolisation directe asymétrique.....	29
<b>Schéma 29.</b> Aldolisation asymétrique directe catalysée par un complexe chiral d'or.....	29
<b>Schéma 30.</b> Aldolisation asymétrique directe catalysée par un complexe hétérobimétallique de lanthane.....	30
<b>Schéma 31.</b> Aldolisations asymétriques directes catalysées par des complexes bimétalliques de zinc.....	31
<b>Schéma 32.</b> Première réaction de Mukaiyama aldol stœchiométrique.....	32
<b>Schéma 33.</b> Première réaction de Mukaiyama aldol catalytique.....	33
<b>Schéma 34.</b> Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique stœchiométrique.....	33
<b>Schéma 35.</b> Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalytique.....	34
<b>Schéma 36.</b> Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (1).....	35
<b>Schéma 37.</b> Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (2).....	36
<b>Schéma 38.</b> Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (3).....	36
<b>Schéma 39.</b> Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (4).....	37
<b>Schéma 40.</b> Réaction d'aldolisation asymétrique catalysée par base de Lewis.....	38

<b>Schéma 41.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un acide de Lewis $\text{MX}_n$ .....	39
<b>Schéma 42.</b> Réaction de Mukaiyama aldol racémiques catalysées par un sel de Ga(III) ....	40
<b>Schéma 43.</b> Préparation du triflate de gallium $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ .....	40
<b>Schéma 44.</b> Préparation des éthers d'énols silylés <b>1</b> et <b>4</b> .....	41
<b>Schéma 45.</b> Réaction d'hydroxyméthylation asymétrique catalysée par un complexe chiral de bismuth .....	49
<b>Schéma 46.</b> Réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalysée par un complexe chiral de gallium .....	50
<b>Schéma 47.</b> Compétition entre réactions de Mukaiyama aldol et de Mannich médiées par des chlorures de métaux .....	51
<b>Schéma 48.</b> Réactions asymétriques de Michael et d'ouvertures d'époxydes <i>méso</i> catalysées par un complexe hétérobimétallique de gallium .....	52
<b>Schéma 49.</b> Isocyanosilylation asymétrique catalysée par un complexe chiral de gallium .	52
<b>Schéma 50.</b> Réduction asymétrique de cétones par un complexe hétérobimétallique de gallium.....	53
<b>Schéma 51.</b> Réactions d'ouverture d'époxydes <i>méso</i> asymétriques avec des séléniols et des thiols catalysées par un complexe hétérobimétallique Ga/Ti .....	53
<b>Schéma 52.</b> Réaction d'addition asymétrique d'isocyanates sur des aldéhydes catalysée par un complexe hétérobimétallique Ga/Yb.....	54
<b>Schéma 53.</b> Dédoublage cinétique d'époxyde racémique par un complexe hétérobimétallique Co/Ga .....	54
<b>Schéma 54.</b> Ligands chiraux à symétrie $C_2$ utilisés pour la catalyse asymétrique de la réaction de Mukaiyama aldol par des sels de gallium .....	55
<b>Schéma 55.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe Binol–Ga(OTf) <sub>3</sub> ....	56
<b>Schéma 56.</b> Rôle de la base pour la formation du catalyseur chiral.....	56
<b>Schéma 57.</b> Réaction d'allylation catalysée par un acide de Lewis $\text{MX}_n$ .....	61
<b>Schéma 58.</b> Hypothèse d'équilibre entre les complexes BiL et BiL <sub>2</sub> .....	68
<b>Schéma 59.</b> Synthèse de diamines chirales à symétrie $C_2$ .....	70
<b>Schéma 60.</b> Catalyse de la réaction de Mukaiyama aldol et de Henry par un acide de Brønsted chiral.....	71
<b>Schéma 61.</b> Catalyse de la réaction de Mukaiyama aldol et de Henry par l'acide de Brønsted chiral <b>31</b> .....	72
<b>Schéma 62.</b> Ligands chiraux de type diamine utilisés pour la catalyse asymétrique de la réaction de Mukaiyama aldol et de Henry.....	72
<b>Schéma 63.</b> Ligands chiraux utilisés pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Sc(OTf) <sub>3</sub> .....	75
<b>Schéma 64.</b> Complexation de Sc(OTf) <sub>3</sub> avec les ligands <b>32</b> , <b>37</b> et <b>38</b> .....	77
<b>Schéma 65.</b> Exemple de catalyse énantiosélective de la réaction de Henry – Shibasaki .....	77
<b>Schéma 66.</b> Synthèse des ligands <b>41</b> et <b>42</b> .....	81
<b>Schéma 67.</b> Réactions d'hydroxyméthylation et de Mukaiyama aldol catalysées par Yb(OTf) <sub>3</sub> en conditions aqueuses .....	86
<b>Schéma 68.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Sc(OTf) <sub>3</sub> et Cu(OTf) <sub>2</sub> en conditions aqueuses .....	87
<b>Schéma 69.</b> Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique en conditions aqueuses ..	88
<b>Schéma 70.</b> Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique réalisée dans l'eau pure .	88
<b>Schéma 71.</b> Utilisation de ligands couronnes pour la catalyse asymétrique de	

Mukaiyama aldol en conditions aqueuses.....	89
<b>Schéma 72.</b> Réactions d'hydroxyméthylation asymétriques en conditions aqueuses.....	90
<b>Schéma 73.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Ga(OTf) <sub>3</sub> en conditions aqueuses .....	90
<b>Schéma 74.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Zn(OTf) <sub>2</sub> en conditions aqueuses .....	91
<b>Schéma 75.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par FeCl <sub>2</sub> en conditions aqueuses.....	92
<b>Schéma 76.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Eu(OTf) <sub>3</sub> en conditions aqueuses .....	92
<b>Schéma 77.</b> Préparation de Fe(OTf) <sub>2</sub> et détermination du degré d'hydratation par ATG....	93
<b>Schéma 78.</b> Synthèse de l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone – Test catalytique.....	97
<b>Schéma 79.</b> Premier système catalytique efficace optimisé .....	101
<b>Schéma 80.</b> Identification de l'impureté présente et analyse des produits secondaires formés.....	102
<b>Schéma 81.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Acide benzoïque.....	103
<b>Schéma 82.</b> Réactivité des cristaux isolés et du catalyseur pré-formé.....	115
<b>Schéma 83.</b> Ouverture d'époxyde <i>méso</i> asymétrique catalysée par un acide de Lewis chiral.....	117
<b>Schéma 84.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des azidures .....	118
<b>Schéma 85.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des cyanures (ouverture par la partie carbonée) .....	119
<b>Schéma 86.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des cyanures (ouverture par la partie azotée) .....	120
<b>Schéma 87.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des amines – Résultats préliminaires.....	120
<b>Schéma 88.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des amines – Alkylamines.....	121
<b>Schéma 89.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des amines .....	122
<b>Schéma 90.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des alcools .....	123
<b>Schéma 91.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par l'eau .....	124
<b>Schéma 92.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des thiols .....	125
<b>Schéma 93.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des séléniols.....	126
<b>Schéma 94.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des indoles.....	126
<b>Schéma 95.</b> Ouverture d'époxydes <i>méso</i> par des halogénures .....	127
<b>Schéma 96.</b> Réaction d'ouverture de l'oxyde de stilbène par l'aniline catalysée par des complexes chiraux de gallium.....	128
<b>Schéma 97.</b> Réarrangement de l'époxyde en présence de Ga(OTf) <sub>3</sub> .....	128
<b>Schéma 98.</b> Ligands chiraux d'intérêt .....	143
<b>Schéma 99.</b> Synthèse du ligand Pybox <b>11</b> .....	144
<b>Schéma 100.</b> Synthèse du ligand bipyridine-menthol <b>19</b> .....	145
<b>Schéma 101.</b> Ligands pouvant être obtenus au départ d'autres cétones chirales naturelles .....	146
<b>Schéma 102.</b> Synthèse du ligand Bolm <b>18</b> .....	146
<b>Schéma 103.</b> Préparation du catalyseur de Noyori et cycle catalytique.....	148
<b>Schéma 104.</b> Synthèse envisagée pour le ligand <b>21</b> .....	149
<b>Schéma 105.</b> Dédoublage cinétique de l'époxyde racémique <b>90</b> .....	150
<b>Schéma 106.</b> Premier essai d'ouverture de l'époxyde <b>90</b> par la bromolithiopyridine .....	150

<b>Schéma 107.</b> Ouverture de l'époxyde <b>90</b> énantiopur par la bromolithiopyridine.....	151
<b>Schéma 108.</b> Homocouplage du monomère <b>91</b> .....	152

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé <b>1</b> .....	42
<b>Tableau 2.</b> Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé <b>4</b> – 5 mol % Ga(OTf) <sub>3</sub> .....	43
<b>Tableau 3.</b> Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé <b>4</b> – 1 mol % Ga(OTf) <sub>3</sub> .....	44
<b>Tableau 4.</b> Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé <b>4</b> – 0.1 à 0.01 mol % Ga(OTf) <sub>3</sub> .....	45
<b>Tableau 5.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Ga(OTf) <sub>3</sub> – Éther d'énol silylé <b>4</b> .....	47
<b>Tableau 6.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Ga(OTf) <sub>3</sub> – Étude de divers énolates silylés .....	48
<b>Tableau 7.</b> Influence de la base pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe Binol–Ga(OTf) <sub>3</sub> .....	57
<b>Tableau 8.</b> Influence du ratio ligand/métal pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe Binol–Ga(OTf) <sub>3</sub> .....	58
<b>Tableau 9.</b> Réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses catalysée par des complexes chiraux de Ga – Influence du ligand – Éther d'énol silylé <b>1</b> .....	59
<b>Tableau 10.</b> Réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses catalysée par des complexes chiraux de Ga – Influence du ligand – Éther d'énol silylé <b>4</b> .....	60
<b>Tableau 11.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Effets du sel de bismuth et des additifs .....	63
<b>Tableau 12.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Effet du solvant et du ligand ....	64
<b>Tableau 13.</b> Réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques catalysée par un complexe chiral de bismuth .....	65
<b>Tableau 14.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par <b>32</b> /Sc(OTf) <sub>3</sub> – Optimisation des conditions réactionnelles .....	74
<b>Tableau 15.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Sc(OTf) <sub>3</sub> – Optimisation du ligand .....	76
<b>Tableau 16.</b> Réaction de Henry catalysée par des complexes chiraux de cuivre – Optimisation du ligand .....	79
<b>Tableau 17.</b> Réaction de Henry catalysée par un complexe chiral de cuivre – Littérature .....	80
<b>Tableau 18.</b> Réaction de Henry catalysée par des complexes chiraux de cuivre – Nouveaux ligands .....	82
<b>Tableau 19.</b> Réaction de Henry catalysée par des complexes chiraux de cuivre – Ligands Bicyclodiamines .....	83
<b>Tableau 20.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Fe(OTf) <sub>2</sub> en conditions aqueuses – Premiers ligands testés .....	94
<b>Tableau 21.</b> Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Fe(OTf) <sub>2</sub> en conditions aqueuses – Ligand Bolm <b>18</b> .....	95
<b>Tableau 22.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Ratio ligand/métal .....	95

<b>Tableau 23.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Co-solvant organique.....	96
<b>Tableau 24.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Température .....	98
<b>Tableau 25.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Ratio DME/H <sub>2</sub> O .....	99
<b>Tableau 26.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Sel de fer .....	100
<b>Tableau 27.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Additifs .....	102
<b>Tableau 28.</b> Retour sur les principaux points d'optimisation.....	104
<b>Tableau 29.</b> Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective – Aldéhydes aromatiques ...	112
<b>Tableau 30.</b> Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective – Autres aldéhydes .....	113
<b>Tableau 31.</b> Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective – Éther d'énol silylé <b>61</b> .....	114
<b>Tableau 32.</b> Réaction d'ouverture de l'oxyde de stilbène <i>méso</i> par l'aniline catalysée par Ga(OTf) <sub>3</sub> – Ligand Pybox .....	129
<b>Tableau 33.</b> Réaction d'ouverture de l'oxyde de stilbène <i>méso</i> par l'aniline catalysée par Ga(OTf) <sub>3</sub> – Ligand ProPhénol.....	130
<b>Tableau 34.</b> Optimisation de la réaction – Solvant et ratio ligand/métal .....	131
<b>Tableau 35.</b> Optimisation de la réaction – Additifs, charge catalytique et concentration..	132
<b>Tableau 36.</b> Optimisation de la réaction – Température et charge catalytique .....	133
<b>Tableau 37.</b> Optimisation de la réaction – Solvant et sel de fer .....	134
<b>Tableau 38.</b> Réaction d'ouverture énantiosélective de l'oxyde de stilbène <i>méso</i> par des anilines .....	136
<b>Tableau 39.</b> Réaction d'ouverture énantiosélective d'époxydes <i>méso</i> par l'aniline.....	137
<b>Tableau 40.</b> Optimisation des conditions réactionnelles.....	140
<b>Tableau 41.</b> Ouverture énantiosélective de l'oxyde de stilbène <i>méso</i> par des indoles .....	141
<b>Tableau 42.</b> Optimisation des conditions réactionnelles – Utilisation d'additifs .....	151
<b>Tableau 43.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 1, entrées 1–5 .....	167
<b>Tableau 44.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 2, entrées 1–3 .....	169
<b>Tableau 45.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 3, entrées 1–9 .....	170
<b>Tableau 46.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 4, entrées 1–3 .....	170
<b>Tableau 47.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 7, entrées 1–4 .....	172
<b>Tableau 48.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 8, entrées 1–3 .....	172
<b>Tableau 49.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 9, entrées 1–8 .....	173
<b>Tableau 50.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 10, entrées 1–7 .....	174
<b>Tableau 51.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 14, entrées 1–7 .....	191
<b>Tableau 52.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 15, entrées 1–9 .....	192
<b>Tableau 53.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 16, entrées 1–7 .....	193
<b>Tableau 54.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 18, entrées 1–7 .....	193
<b>Tableau 55.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 19, entrées 1–6 .....	194
<b>Tableau 56.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 20, entrées 1–6 .....	197
<b>Tableau 57.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 21, entrées 1–2 .....	197
<b>Tableau 58.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 22, entrées 1–4 .....	197
<b>Tableau 59.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 23, entrées 1–10 .....	198
<b>Tableau 60.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 24, entrées 1–4 .....	198
<b>Tableau 61.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 25, entrées 1–6 .....	198
<b>Tableau 62.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 26, entrées 1–12 .....	199
<b>Tableau 63.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 27, entrées 1–5 .....	199
<b>Tableau 64.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 28, entrées 1–11 .....	200
<b>Tableau 65.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 29, entrées 1–13 .....	200

<b>Tableau 66.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 30, entrées 1–8 .....	207
<b>Tableau 67.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 31, entrées 1–2 .....	211
<b>Tableau 68.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 32, entrées 1–3 .....	218
<b>Tableau 69.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 33, entrées 1–11 .....	218
<b>Tableau 70.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 34, entrées 1–8 .....	219
<b>Tableau 71.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 35, entrées 1–7 .....	220
<b>Tableau 72.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 36, entrées 1–3 .....	220
<b>Tableau 73.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 37, entrées 1–3 .....	220
<b>Tableau 74.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 38, entrées 1–13 .....	221
<b>Tableau 75.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 39, entrées 1–4 .....	227
<b>Tableau 76.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 40, entrées 1–8 .....	230
<b>Tableau 77.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 41, entrées 1–11 .....	231
<b>Tableau 78.</b> Détails expérimentaux pour le Tableau 42, entrées 1–6 .....	244

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Principe de la différenciation énergétique en catalyse énantiosélective .....	5
<b>Figure 2.</b> Analyses RMN $^1\text{H}$ de différents ratios ligand/Bi .....	67
<b>Figure 3.</b> Analyse HRMS des complexes BiL et BiL <sub>2</sub> .....	68
<b>Figure 4.</b> Effet de l'eau sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Yb(OTf) <sub>3</sub> .....	86
<b>Figure 5.</b> Séparation des différents stéréoisomères par HPLC chirale .....	106
<b>Figure 6.</b> Structures DRX des complexes chiraux de fer et conditions de cristallisation ..	107
<b>Figure 7.</b> Structure DRX avec un ligand modifié .....	108
<b>Figure 8.</b> Analyse HRMS et MALDI du pré-catalyseur chirale .....	109
<b>Figure 9.</b> Analyse thermogravimétrique du complexe [bipy•Fe•2THF•H <sub>2</sub> O]•2Br <sup>-</sup> .....	110
<b>Figure 10.</b> Proposition d'état de transition pour la réaction de Mukaiyama aldol .....	110
<b>Figure 11.</b> Séparation des deux énantiomères par HPLC chirale .....	135
<b>Figure 12.</b> Proposition d'état de transition pour la réaction d'ouverture d'époxydes <i>méso</i> .....	138

## Liste des abréviations

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	rotation optique ; raie D du sodium
Å	Angström
Ac	acétyle
Alk	alkyle
aq.	aqueux
Ar	aryle
ATG	analyse thermo-gravimétrique
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonyle
bipy	bipyridine
Bn	benzyle
Box	bisoxazoline
br	large
Bu	butyle
BVS	somme de valence de liaison (bond valence sum)
<i>c</i>	concentration en g/100 mL
<i>c-</i>	cyclo-
°C	degré Celcius
cat.	catalytique ; catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
CHCA	acide $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamique
conc.	concentré ; concentration
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperoxybenzoïque
CSA	acide camphorsulfonique
$\delta$	déplacement chimique en ppm
d	doublet
<i>de</i>	excès diastéréoisomérique
décomp.	décomposition
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-( <i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine

DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
<i>dr</i>	ratio diastéréoisomérique
DRX	diffraction des rayons X
DTMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-3-méthylpyridine
DS	dodécylsulfate
<i>E</i>	entgegen
<i>ee</i>	excès énantiomérique
éq.	équation
équiv.	équivalent
ESI	ionisation par électrospray
Et	éthyle
E.T	état de transition
<i>er</i>	ratio énantiomérique
g	gramme
GP	groupe protecteur
h	heure
Hex	hexyle
HFIP	alcool 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylique
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectre de masse à haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i> -	iso-
IR	infrarouge
j	jour
<i>J</i>	constante de couplage
$K_a$	constante d'acidité
kcal	kilocalorie
$K_h$	constante d'hydrolyse
L	litre

LA	acide de Lewis
LASC	acide de Lewis-surfactant combinés
LDA	diisopropylamidure de lithium
Ln	lanthanide
LPTS	lutidinium <i>para</i> -toluènesulfonate
m	multiplet
M	molaire ; métal
<i>m</i> -	méta-
maj.	majoritaire
MALDI	desorption-ionisation laser assistée par matrice
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min.	minoritaire ; minute
mL	millilitre
<i>m/z</i>	ratio masse sur charge
$\mu$ L	microlitre
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole
mol	mole
Me	méthyle
N	normal
<i>n</i> -	néo-
Napht	naphthyl
Nf	nonaflyle (perfluoro-1-butanesulfonyle)
Nu	nucléophile
<i>o</i> -	ortho-
<i>p</i> -	para-
p.f.	point de fusion
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	partie par million
Pr	propyle

Pybox	pyridine bisoxazoline
pyr	pyridine
q	quadruplet
quant.	quantitatif
R	rectus
rdt	rendement
Rf	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
S	sinister
SDBS	dodécylbenzènesulfonate de sodium
SDS	dodécylsulfate de sodium
S <sub>N</sub> 2	substitution nucléophile d'ordre 2
t	triplet
T	température
<i>t</i> -	tert-
TBME	<i>tert</i> -butyl méthyl éther
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TDAE	tétrakis(diméthylamino)éthylène
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle ; tétraméthylsilane
TOF	nombre de cycles catalytiques par unité de temps (turn over frequency) ; temps de vol (time-of-flight)
TON	nombre de cycles catalytiques (turn over number)
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TM	tamis moléculaire
<i>t</i> <sub>R</sub>	temps de rétention
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle (tosyle)
UV	ultra violet
WERC	constante de taux d'échange de l'eau (water exchange rate constant)
Z	zusammen

## **Introduction**

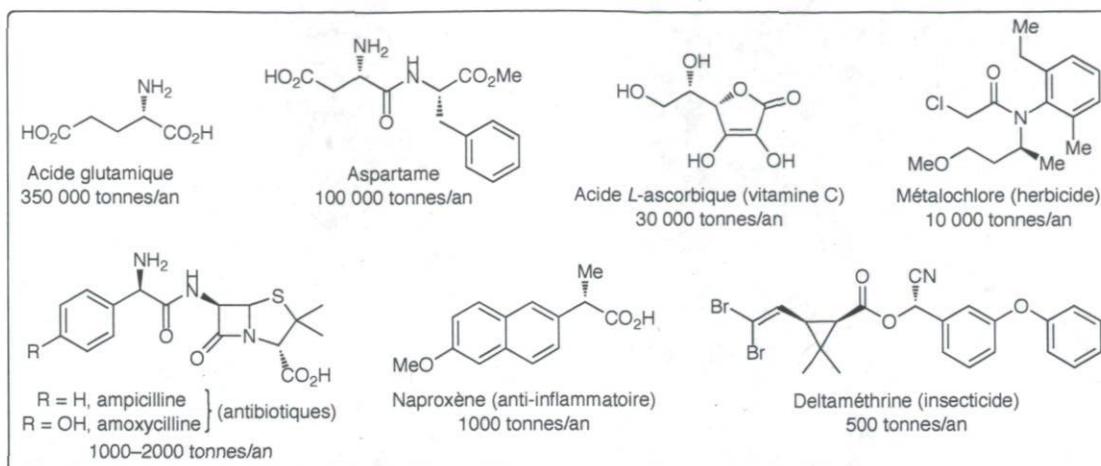
# Introduction

## 0.1 Mise en contexte

### 0.1.1 Catalyse asymétrique

Dans de nombreux domaines de la chimie, la préparation de composés énantiopurs est d'importance majeure. C'est particulièrement le cas pour l'industrie pharmaceutique et la préparation de composés à visée thérapeutique. C'est également un enjeu important dans de nombreux autres secteurs industriels comme l'agrochimie (herbicides, insecticides), la cosmétologie, la parfumerie ou l'industrie alimentaire (additifs alimentaires, édulcorants). Depuis la découverte de la chiralité par Pasteur en 1848,<sup>1</sup> de nouveaux concepts, découvertes et idées nouvelles ont vu le jour. Parmi les plus marquantes, nous pouvons citer : i) l'introduction du concept de carbone asymétrique par Le Bel et van't Hoff (1874),<sup>2</sup> ii) l'établissement d'une nomenclature stéréochimique cohérente par Cahn, Ingold et Prelog (1966),<sup>3</sup> iii) l'analyse conformationnelle par Barton, Allinger et Eliel,<sup>4</sup> iv) le développement de la synthèse asymétrique par Cram, Mosher, Prelog, Horeau, Kagan ...<sup>5</sup>

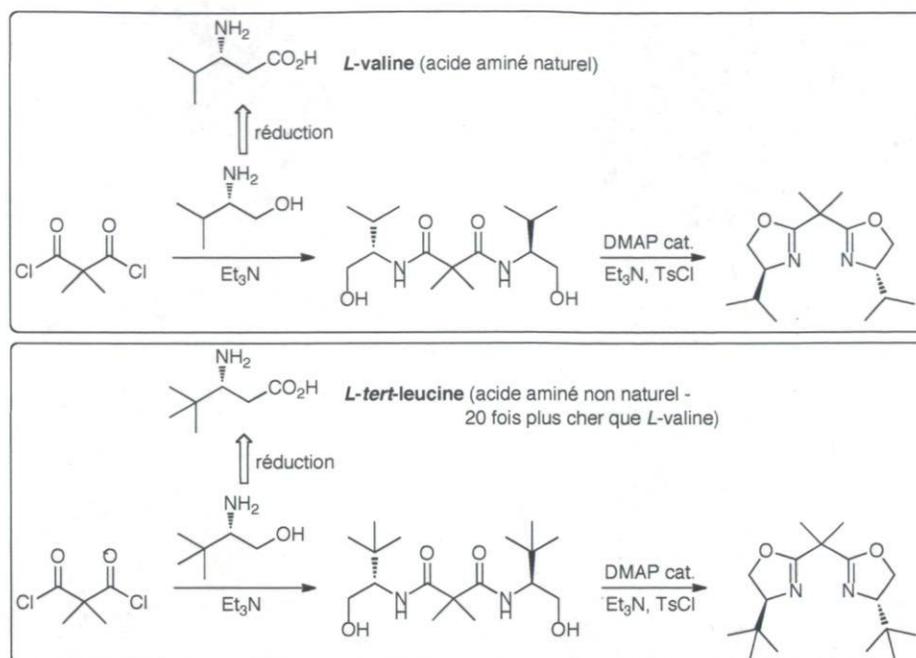
Aujourd'hui, les chimistes ont développé des méthodes variées permettant un contrôle efficace de la formation sélective d'un stéréoisomère par rapport à un autre. Ces techniques, appliquées à l'échelle industrielle, ont permis la préparation de molécules énantiopures utilisées dans divers domaines de la chimie. Quelques exemples sont représentés au Schéma 1.



**Schéma 1.** Quelques stéréoisomères purs produits par l'industrie

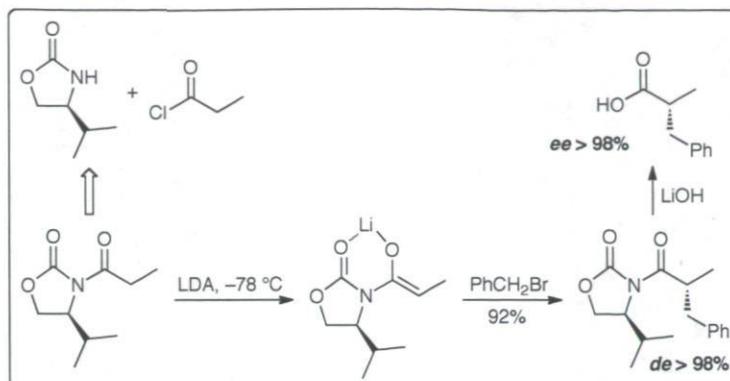
Aujourd'hui, de nombreux outils permettant la préparation de molécules énantiopures sont à la disposition des chimistes. De manière générale, ces outils peuvent être classés en 3 catégories principales :

i) Utilisation de sources naturelles chirales (pool chiral) : il s'agit de l'approche la plus simple. Elle consiste à utiliser une molécule chirale naturelle énantiopure comme point de départ de la synthèse et d'effectuer une série de transformations permettant d'obtenir le produit souhaité sans jamais modifier la chiralité intrinsèque de la source naturelle utilisée. Cette méthode est particulièrement intéressante lorsque la source de chiralité provient d'un produit de départ naturel et peu coûteux comme un sucre ou un acide aminé. Cependant, cette méthode est limitée par la quantité de produits énantiopurs disponibles naturellement. Lorsque des sources non naturelles (issues de la synthèse) sont utilisées, le coût lié à la synthèse peut augmenter de façon significative. Un exemple illustrant ce principe est représenté au Schéma 2.<sup>6</sup>



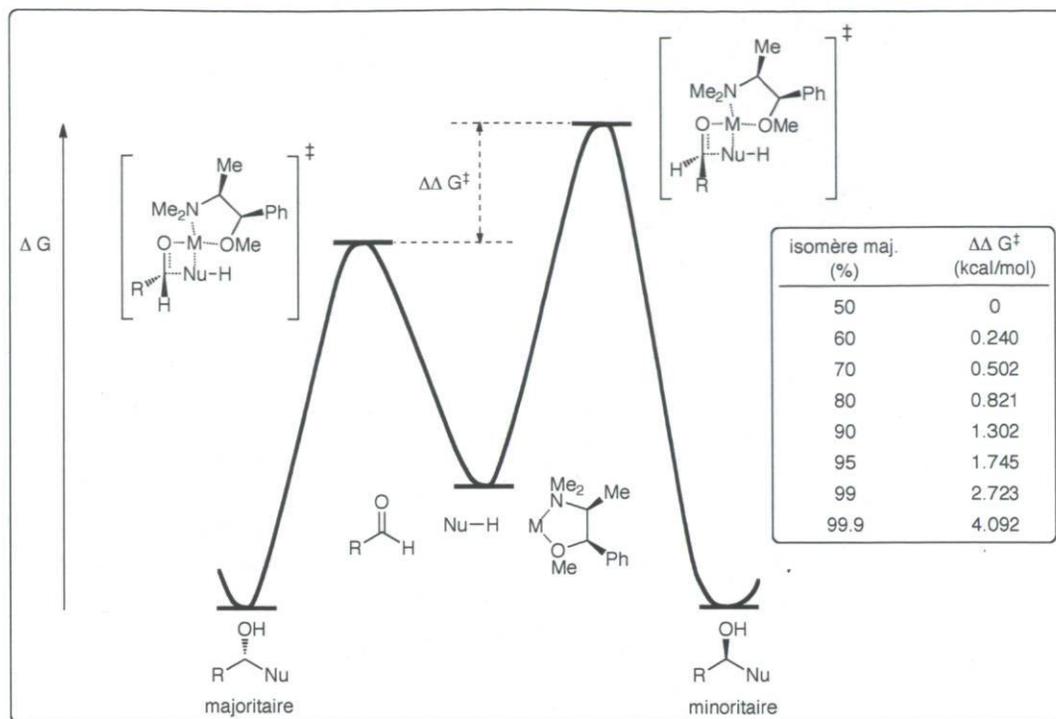
**Schéma 2.** Synthèse de bisoxazolines au départ d'acides aminés

ii) Utilisation d'auxiliaires chiraux : cette technique consiste à utiliser des auxiliaires chiraux énantio-purs qui forment des adduits avec les produits de départ et qui ont pour but d'encombrer stériquement une face du réactif pour forcer l'addition sur l'autre face. Cette méthode a été largement utilisée dans le passé et elle reste encore très appliquée en synthèse totale. Cependant, cette technique présente 2 grands inconvénients : i) l'utilisation de quantités stœchiométriques d'auxiliaires chiraux ; ii) la nécessité d'effectuer deux étapes supplémentaires lors d'une synthèse : l'ajout de l'auxiliaire puis son clivage ultérieur. Un des exemples les plus connus est sans doute l'utilisation des couples chiraux d'Evans pour l'alkylation asymétrique (Schéma 3).<sup>7</sup>



**Schéma 3.** Alkylation asymétrique employant les copules chirales d'Evans

iii) Catalyse énantiosélective : Il s'agit sans doute de l'approche la plus intéressante d'un point de vue économie d'atomes,<sup>8</sup> puisque des quantités catalytiques de substances chirales, énantiomériquement pures, sont utilisées pour promouvoir la réaction. L'efficacité d'une telle réaction se définit à la fois par la pureté énantiomérique du produit obtenu, mais aussi en fonction de l'efficacité du catalyseur (TON "TurnOver Number" et TOF "TurnOver Frequency").<sup>9</sup> Différents types de catalyseurs chiraux peuvent être utilisés : des complexes chiraux métalliques,<sup>10</sup> des organocatalyseurs chiraux<sup>11</sup> ou des biocatalyseurs.<sup>12</sup> Dans tous les cas, le principe reste le même. En se complexant avec les réactifs achiraux, des états de transitions diastéréoisomériques sont créés. Ces états de transitions possèdent des énergies différentes, induisant ainsi la sélectivité au niveau du produit obtenu. Plus la différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  est grande entre les 2 états de transition, et plus la sélectivité obtenue sera importante. Une différence d'énergie de 1.75 kcal/mol permet d'obtenir l'isomère majoritaire à 95% (90% ee), tandis qu'une différence d'énergie de près de 4 kcal/mol permet d'atteindre une sélectivité de 99.9% (Figure 1).



**Figure 1.** Principe de la différenciation énergétique en catalyse énantiosélective

### 0.1.2 Chimie verte

La chimie verte correspond à l'ensemble des principes et des techniques visant à réduire ou éliminer l'usage ou la formation de substances dangereuses ou toxiques dans la conception, la production et l'utilisation des produits chimiques. Elle est étroitement liée au principe de développement durable qui prône un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs. Le concept de chimie verte a été proposé en 1991 par les chimistes Anastas et Warner et repose sur 12 principes :<sup>13</sup>

1. Prévention
2. Économie d'atomes
3. Développement de méthodes de synthèses moins dangereuses
4. Conception de produits chimiques moins toxiques
5. Utilisation de solvants moins toxiques et plus sûrs
6. Réduction de la dépense énergétique

7. Utilisation de matières premières renouvelables
8. Réduction de l'utilisation de dérivés chimiques
9. Utilisation de procédés catalytiques
10. Conception de substances facilement dégradables après utilisation
11. Suivi et contrôle en temps réel des procédés afin d'éviter toute pollution
12. Minimisation des risques d'accidents

Dans le cadre de mes travaux de thèse, nous avons essayé de satisfaire au plus grand nombre de ces principes, notamment en utilisant des catalyseurs bénins pour l'environnement, à faible charge catalytique, et dans des solvants peu toxiques. L'utilisation de l'eau comme (co)-solvant a été particulièrement étudiée.

## **0.2 Utilisation de l'eau et acides de Lewis hydrocompatibles**

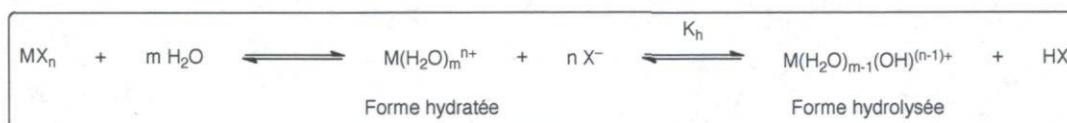
Pendant de nombreuses années, l'eau a été considérée en synthèse organique comme un contaminant et le séchage préalable de la verrerie, des solvants et des réactifs semblaient d'importance majeure pour le bon déroulement des réactions chimiques. Il était alors difficile d'imaginer la possibilité d'utiliser l'eau comme solvant dans une synthèse organique. Cependant, au cours des dernières décennies, les chimistes ont commencé à envisager l'utilisation de l'eau comme solvant dans des réactions organiques et ont observé des résultats surprenants. Les pionniers dans ce domaine sont Breslow<sup>14</sup> et Grieco<sup>15</sup> au début des années 1980 qui ont montré l'effet positif de l'eau sur les vitesses et les sélectivités des réactions de Diels-Alder. Depuis lors, des progrès significatifs ont été réalisés dans le domaine de la chimie organique en conditions aqueuses et de nouvelles contributions s'ajoutent continuellement à la liste des transformations organiques pouvant être réalisées en présence d'eau. De nombreux articles de revue et de livres portant sur ce sujet,<sup>16</sup> ainsi que l'émergence de nouveaux concepts comme celui de la chimie sur l'eau de Sharpless<sup>17</sup> ont vu le jour ces dernières années.

Il est évident que l'utilisation de l'eau comme solvant présente de nombreux avantages : i) L'eau est un solvant non toxique, non inflammable, non explosif et très peu coûteux. ii) Le séchage préalable des solvants et des réactifs devient inutile. iii)

L'utilisation de solutions aqueuses de substrats ou de substances hydratées est possible. iv) L'eau présente des propriétés physiques et chimiques uniques telles qu'une grande constante diélectrique et une haute densité d'énergie de cohésion par rapport à la plupart des solvants organiques.

Bien sûr, l'utilisation de l'eau présente aussi quelques inconvénients : i) L'eau est un solvant plus difficile à évaporer. ii) La plupart des substances organiques sont insolubles dans l'eau. iii) Certains substrats, réactifs ou catalyseurs peuvent être décomposés en présence d'eau. iv) À la fin de la réaction, l'eau doit être traitée pour éliminer toute trace de contaminant organique.

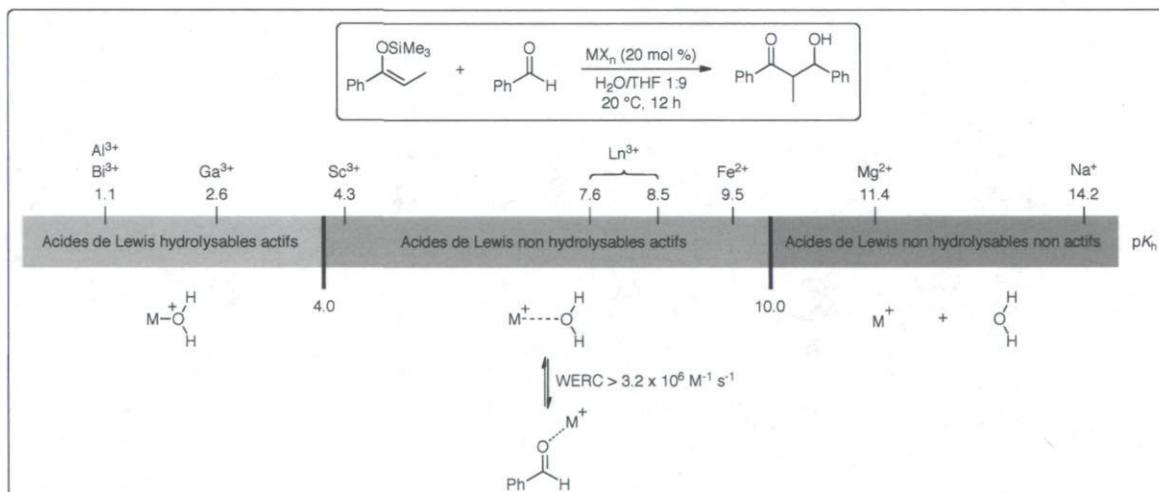
La plupart des acides de Lewis traditionnellement utilisés sont très sensibles à la présence d'eau et leur utilisation en synthèse organique est limitée à des réactions réalisées en conditions strictement anhydres. D'un point de vue mécanistique, les acides de Lewis se coordinent avec un site base de Lewis d'un réactif, habituellement un atome d'azote ou d'oxygène, induisant la polarisation du réactif en déplaçant la densité électronique du réactif vers le catalyseur. C'est à ce niveau que réside un des problèmes majeurs de la catalyse par acide de Lewis en conditions aqueuses. L'eau, elle aussi, possède un site base de Lewis et hydrate facilement la plupart des acides de Lewis, empêchant ainsi leur coordination avec le réactif organique. Cependant, il est primordial de bien faire la différence entre la forme hydratée d'un acide de Lewis (toujours potentiellement active vis-à-vis d'un substrat) et sa forme hydrolysée (généralement inactive) (Schéma 4).



**Schéma 4.** Formes hydratées et hydrolysées d'un acide de Lewis  $\text{MX}_n$

L'hydrolyse d'un acide de Lewis métallique  $\text{MX}_n$  génère des protons acides HX susceptibles de décomposer certains produits sensibles à l'acidité. D'autre part, ces protons acides peuvent également catalyser la réaction selon un processus d'activation par acide de Brønsted au lieu de l'activation par acide de Lewis souhaitée. Dans le cas d'une catalyse

asymétrique par acides de Lewis chiraux, la formation d'acide de Brønsted achiraux pourrait conduire à une version non énantiosélective de la réaction. Il est donc très important de connaître la stabilité des acides de Lewis utilisés en conditions aqueuses vis-à-vis de leur hydrolyse possible. Sur la base d'observations et de mesures expérimentales, les principaux critères d'un bon acide de Lewis hydrocompatible ont été énoncés (Schéma 5).<sup>18</sup> Tout d'abord, le sel métallique doit posséder une constante d'hydrolyse ( $K_h$ ) intermédiaire. Si la valeur de  $pK_h$  est trop faible, les cations sont facilement hydrolysés et des ions oxoniums sont générés. Cependant, si la valeur de  $pK_h$  est trop grande, l'acidité de Lewis est généralement trop faible pour une catalyse efficace. Ensuite, la constante de taux d'échange de l'eau ("water exchange rate constant WERC"), qui correspond à la mesure du taux d'échange des molécules d'eau d'hydratation autour du cation métallique, doit être la plus grande possible pour permettre un échange rapide entre les molécules d'eau d'hydratation et les sites basiques du réactif. Cette constante est étroitement liée à la capacité du réactif à être activé par l'acide de Lewis et donc à réagir lors d'une réaction de catalyse organique.



**Schéma 5.** Critères d'hydrocompatibilité et d'efficacité des acides de Lewis

Dans la réaction de Mukaiyama aldol entre le benzaldéhyde et l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone, les acides de Lewis actifs (rendement en aldol > 50%) possèdent des valeurs de  $pK_h$  comprises entre 4.0 et 10.0 et des valeurs de WERC

supérieures à  $3.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Cette corrélation entre activité catalytique et valeurs de  $pK_h$  et WERC a permis de mettre en évidence les métaux susceptibles de former des acides de Lewis hydrocompatibles efficaces. Les principaux métaux mis en avant par cette étude sont : Fe(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II); ainsi que les métaux de terres rares, Sc(III), Y(III) et les lanthanides Ln(III).

### 0.3 Réaction d'aldolisation

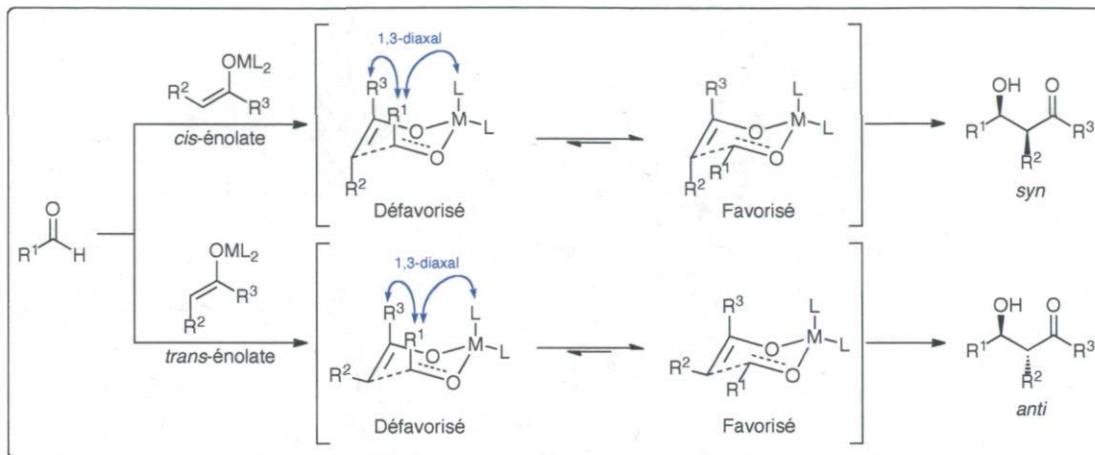
La réaction d'aldolisation est certainement l'une des réactions de formation de liaisons carbone-carbone les plus importantes en chimie organique. Elle a été découverte par le chimiste russe Borodin en 1869. Il rapporte la condensation du valéraldéhyde avec élimination d'une molécule d'eau.<sup>19</sup> Le terme aldol a ensuite été proposé par Wurtz en 1872 pour décrire le produit d'auto-condensation de l'acétaldéhyde.<sup>20</sup> Cette terminologie a par la suite été appliquée aux réactions analogues avec les cétones, dont le premier exemple avait été découvert en 1838 pour la réaction d'auto-condensation de l'acétone.<sup>21</sup>

Les réactions d'aldolisation stéréosélectives peuvent être classées en trois catégories : i) les additions diastéréosélectives avec utilisation d'auxiliaires chiraux; ii) les réactions diastéréosélectives utilisant des substrats (énolate ou aldéhyde) chiraux (induction asymétrique); iii) les méthodes catalytiques énantiosélectives. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés à cette troisième catégorie qui répond mieux aux principes d'économie d'atomes et de chimie verte (utilisation de procédés catalytiques – principe n°9). Cependant, les deux premiers points qui ont suscité de nombreuses études dans la littérature seront également discutés dans les paragraphes suivants.

Avant d'entamer les considérations de configuration absolue des produits formés lors de la réaction d'aldolisation, il est important de noter que cette réaction permet généralement la formation de 2 centres chiraux, et donc la formation de 2 diastéréoisomères *syn* et *anti*. Différents modèles ont été proposés dans la littérature afin de prédire la configuration relative des produits formés. Selon la nature de l'énolate impliqué dans la transformation, des états de transition fermés (type Zimmerman-Traxler) ou ouverts (type Yamamoto) devront être privilégiés.

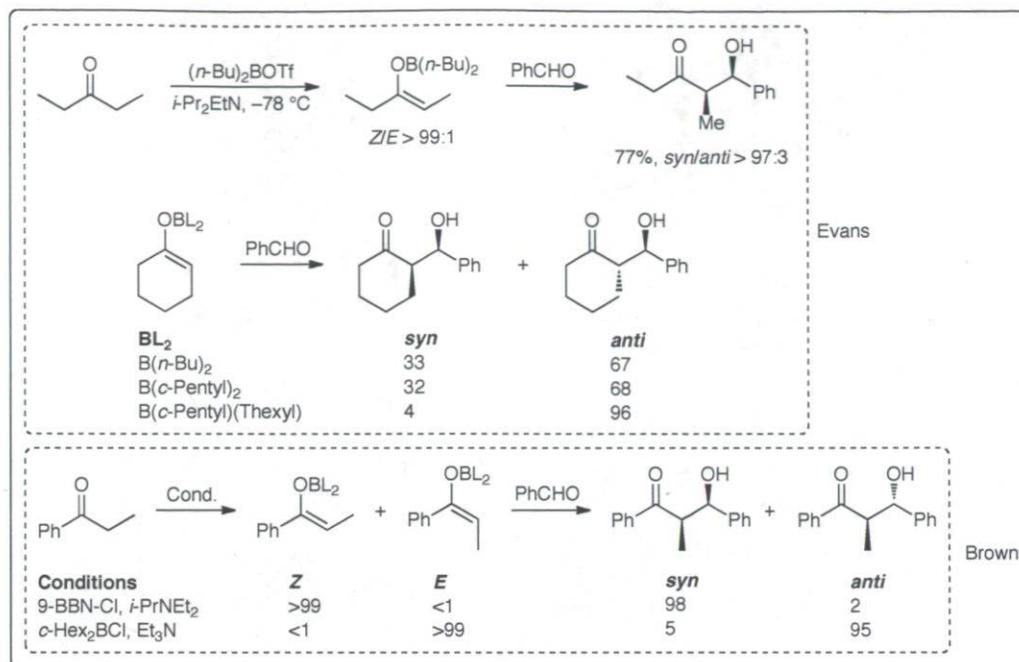
### État de transition fermé (Zimmerman-Traxler)<sup>22</sup>

L'atome métallique de l'énolate chélate le composé carbonylé pour former un état de transition chaise dans lequel les substituants sont organisés afin de minimiser les interactions stériques. Ainsi, les énolates *cis* fournissent préférentiellement les produits *syn* et les énolates *trans* donnent majoritairement les produits *anti* (Schéma 6).



**Schéma 6.** États de transition dans le modèle fermé de Zimmerman-Traxler

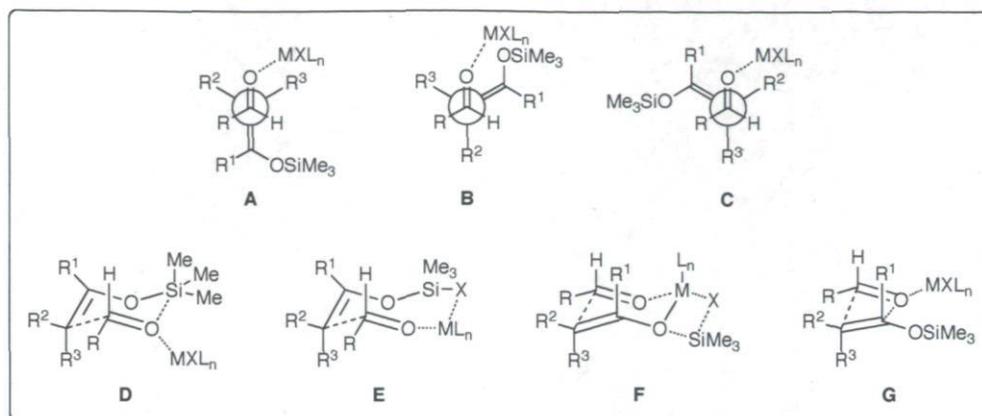
Un état de transition fermé est favorisé lorsqu'un métal oxophile est employé. L'exemple le plus représentatif est l'utilisation d'énolates de bore qui permettent d'atteindre des degrés de sélectivités très élevés. La taille des groupements sur le bore a une importance sur la sélectivité de la réaction (Schéma 7).<sup>23</sup>



**Schéma 7.** Aldolisation stéréosélective employant des énoles de bore

État de transition ouvert (Yamamoto)<sup>24</sup>

Dans un certain nombre de cas, la sélectivité *syn/anti* de la réaction d'aldolisation est indépendante de la géométrie de l'énole. C'est particulièrement le cas dans la réaction de Mukaiyama aldol. Des états de transitions acycliques ont été proposés pour expliquer ces observations (Schéma 8, états de transition A–C). Cependant, ces modèles n'expliquent pas que la plupart du temps, l'ion trialkylsilyle est transféré au groupement hydroxyle au cours de la réaction. D'autres états de transition ont alors été proposés, tels que des états de transition fermés impliquant à la fois le silicium et le centre métallique (Schéma 8, états de transition D–G). La sélectivité de la réaction dépend de la taille des substituants et de la nature de l'acide de Lewis utilisé.



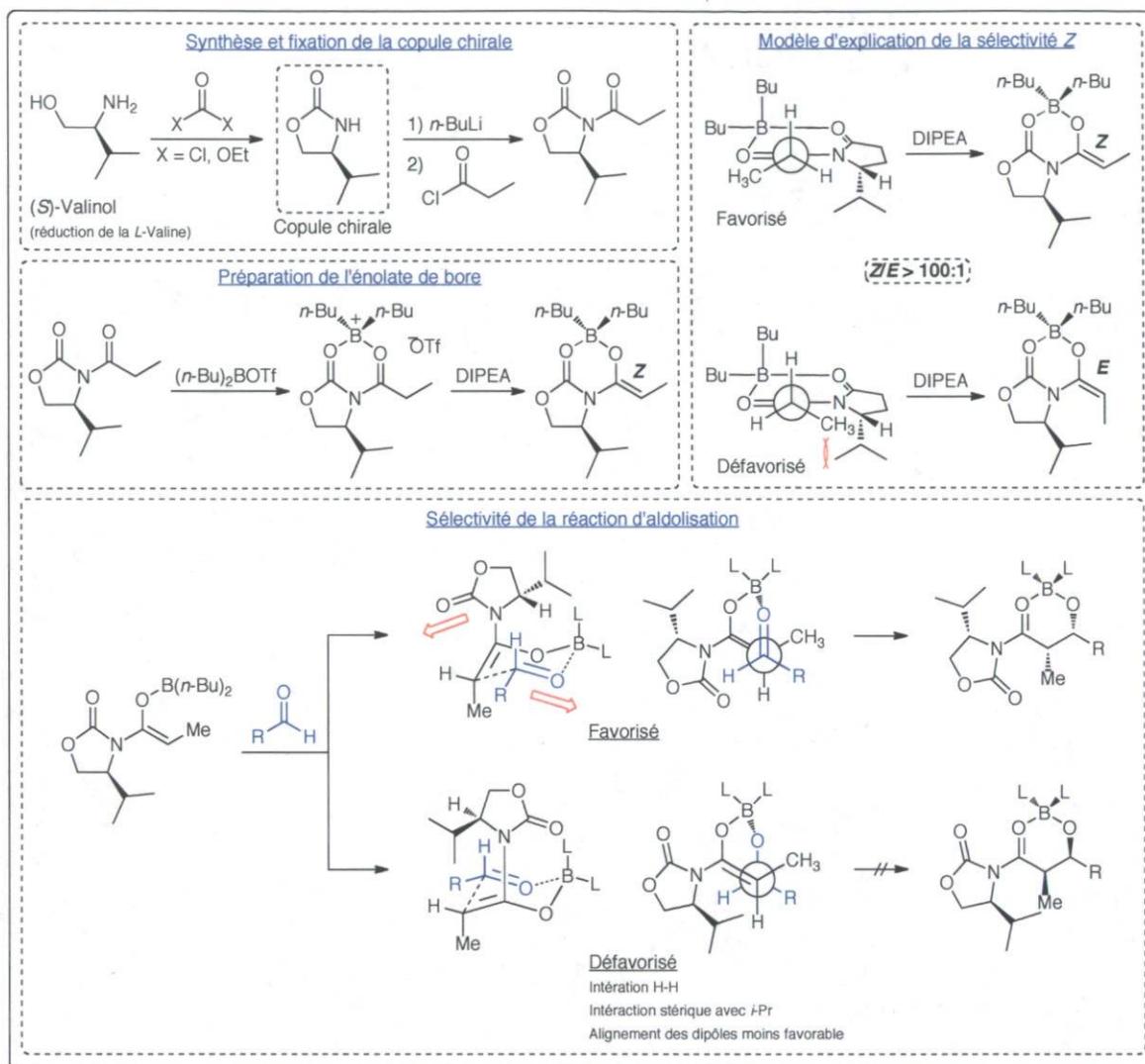
**Schéma 8.** États de transition proposés pour la réaction de Mukaiyama aldol

### 1. Additions diastéréosélectives avec utilisation d'auxiliaires chiraux

Comme indiqué précédemment, un des outils permettant le contrôle de la configuration absolue des produits formés lors de la réaction d'aldolisation est l'utilisation d'auxiliaires chiraux. Différents types d'auxiliaires chiraux ont été développés et utilisés pour cette réaction. Les oxazolidinones d'Evans sont sans doute à ce jour les copules chirales les plus utilisées pour la réaction d'aldolisation. Elles permettent d'obtenir des aldols *syn* avec d'excellentes sélectivités pour une large gamme de substrats. Un des succès de cette méthode repose sur l'utilisation d'énolates de bore. Tout d'abord, pour des raisons stériques, l'énolisation fournit exclusivement les énolates *Z*; ensuite, les courtes distances B-O jouent un rôle important dans l'état de transition de Zimmerman-Traxler.

Un certain nombre de copules chirales d'Evans sont disponibles commercialement, mais elles peuvent également être préparées au départ d'acides aminés naturels. Après couplage avec le substrat, l'imide formé est traité par le di-*n*-butylboryl trifluorométhanesulfonate (*n*-Bu<sub>2</sub>BOTf) et la diisopropyl ethyl amine pour générer exclusivement l'énolate de bore *Z*. L'oxygène du carbonyl du cycle oxazolidinone est chélaté à l'atome de bore. Dès que l'aldéhyde approche, le chélate se rompt et le carbonyl de l'aldéhyde se chélate au bore. Les substituants sur l'oxazolidinone dirigent l'approche de l'aldéhyde et il se forme un état de transition dans lequel les dipôles des groupes carbonyles de l'aldéhyde et du cycle s'opposent. Comme dans le cas du modèle de Zimmerman-

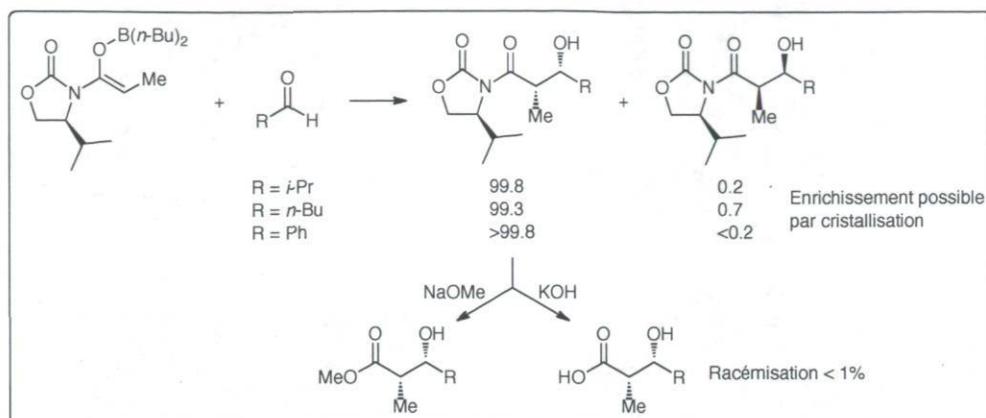
Traxler au départ d'énolates de bore *Z*, le produit *syn* est formé majoritairement. Cependant, la présence du groupe isopropyle sur l'auxiliaire chiral permet de différencier les deux diastéréoisomères formés. Après clivage de la copule, le diastéréoisomère *syn* est principalement obtenu sous forme d'un seul énantiomère (Schéma 9).<sup>25</sup>



**Schéma 9.** Aldolisation énantiosélective employant les copules chirales d'Evans

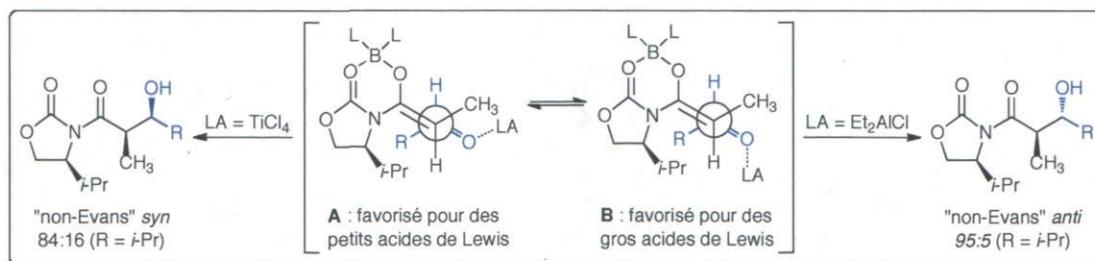
Le Schéma 10 présente les résultats préliminaires obtenus par Evans en utilisant la copule chirale dérivée du valinol. Pour les 3 aldéhydes testés, d'excellentes sélectivités ont été obtenues. La réaction s'est avérée très *syn*-sélective au niveau de l'aldol (*syn/anti* >

99:1). La copule chirale a ensuite pu être clivée par hydrolyse ou méthanolyse sans racémisation notable (< 1%).



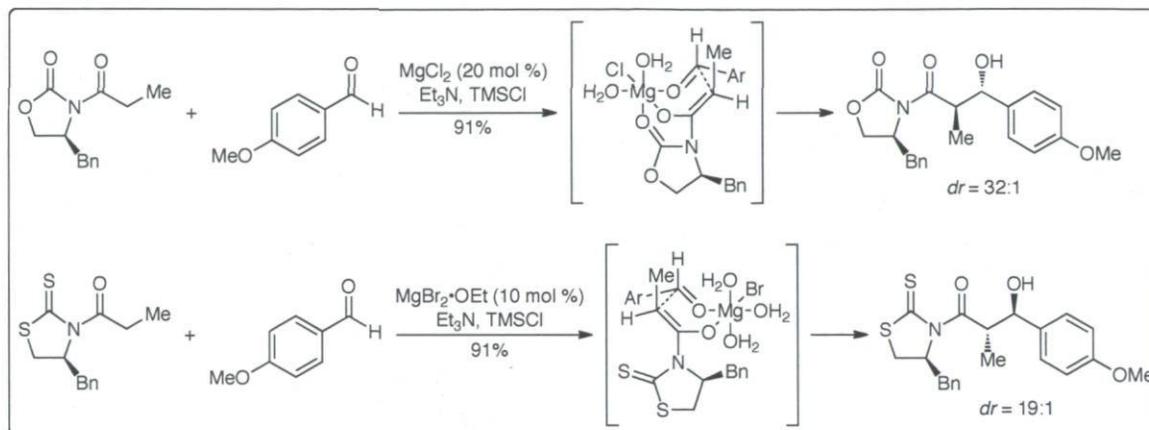
**Schéma 10.** Résultats préliminaires obtenus par Evans

Des conditions expérimentales modifiées ont été développées afin d'obtenir les autres isomères possibles de manière sélective (Schéma 11). Heathcock démontre que la combinaison entre l'énolate de bore et un acide de Lewis externe permet de former les produits "non-Evans" *syn* ou *anti*.<sup>26</sup> La sélectivité dépend principalement de la taille de l'acide de Lewis utilisé. L'ajout de l'acide de Lewis favorise des états de transitions ouverts (Scheme 9). Si l'acide de Lewis est petit, l'état de transition **A** est favorisé car il permet de minimiser les interactions gauche par rapport à la liaison formée. Cependant, si l'acide de Lewis est gros, l'état de transition **B** devient compétitif à cause de l'interaction acide de Lewis-méthyle présente dans l'état **A**. Ainsi, l'utilisation de  $\text{TiCl}_4$  favorise la formation du produit "non-Evans" *syn*, tandis que l'utilisation de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  favorise le produit "non-Evans" *anti*.



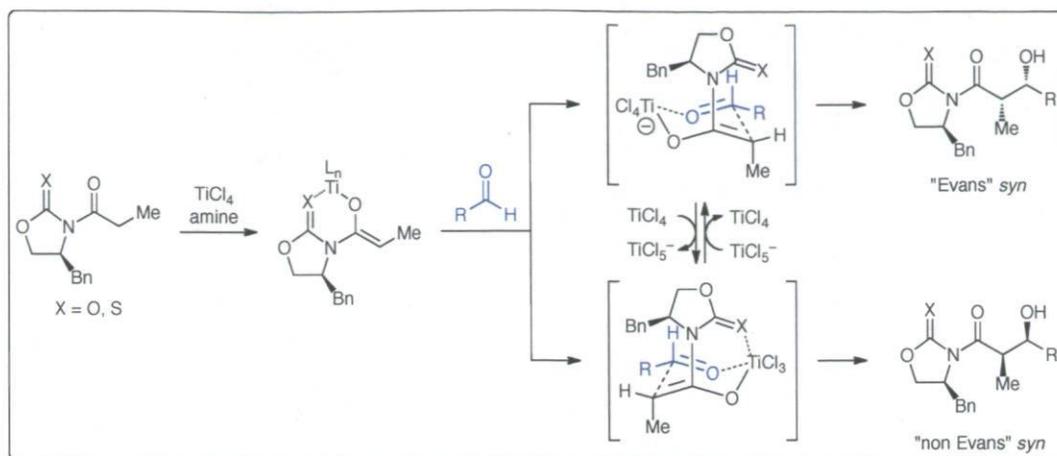
**Schéma 11.** Modifications apportées par Heathcock

Plus récemment, Evans a décrit une nouvelle méthode permettant la formation des produits *anti* par catalyse avec des sels de magnésium (Schéma 12).<sup>27</sup> L'utilisation de 20 mol % de  $MgCl_2$  permet d'obtenir le produit *anti* avec une sélectivité élevée. Le diastéréoisomère *anti* complémentaire a même pu être obtenu sélectivement en utilisant l'acylthiazolidinethione correspondante. Sur la base de calculs semi-empiriques, Evans propose que l'aldolisation procède selon des états de transition bateau.



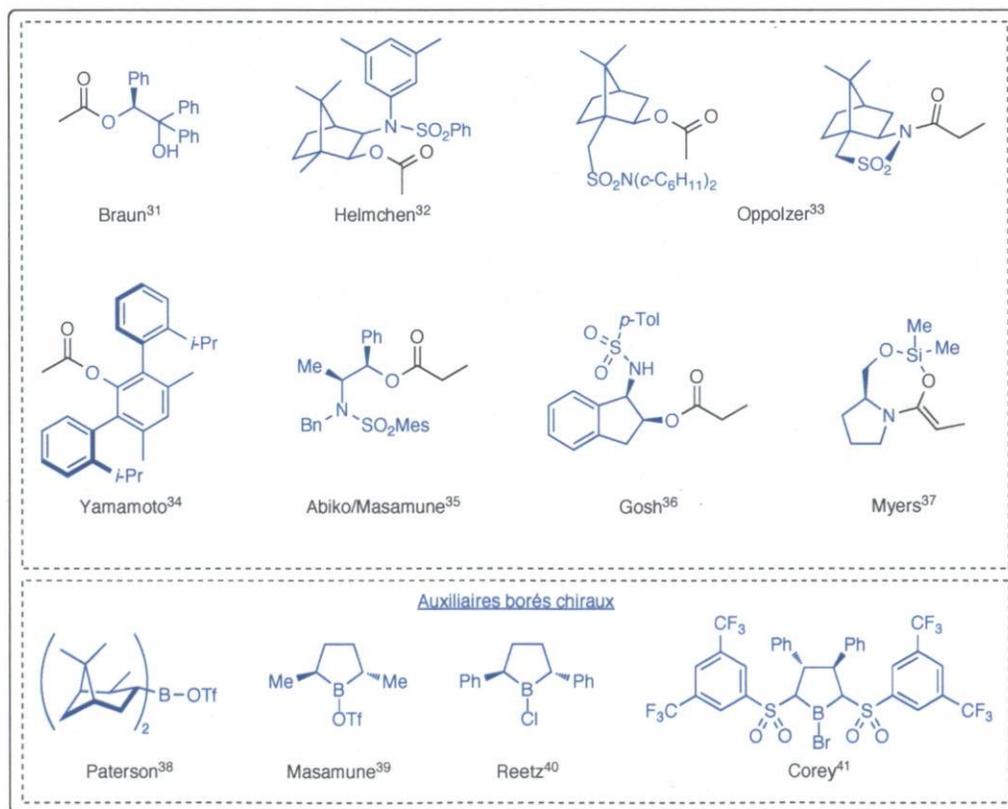
**Schéma 12.** Conditions développées par Evans

Enfin, Thornton<sup>28</sup> et Crimmins<sup>29</sup> ont remarqué que la stœchiométrie en titane et la base utilisée avaient une influence sur la sélectivité de l'adduit formé. Un état de transition cyclique dans lequel le titane est chélaté au carbonyle de l'oxazolidinone a été proposé (Schéma 13). Cette hypothèse est confortée par le fait que de meilleures sélectivités sont obtenues en utilisant des auxiliaires de type acyloxazolidinethione, ce qui s'explique par la plus grande affinité du titane pour des liaisons  $Ti-S$  que  $Ti-O$ .<sup>30</sup> Avec 1 équivalent de  $Ti$ , le produit Evans *syn* est formé majoritairement. Un deuxième équivalent de sel de  $Ti(IV)$  arrache un chlorure de l'intermédiaire titanate pour former l'énolate de trichlorotitane qui peut alors se chélater à l'atome d'oxygène ou de soufre de l'auxiliaire.



**Schéma 13.** Modèle fermé chélaté de Crimmins

Depuis les travaux pionniers d'Evans sur les oxazolidinones en 1981, de nombreuses autres copules chirales ont été développées pour leur utilisation en réaction d'aldolisation stéréosélective. Le Schéma 14 en présente quelques-unes :



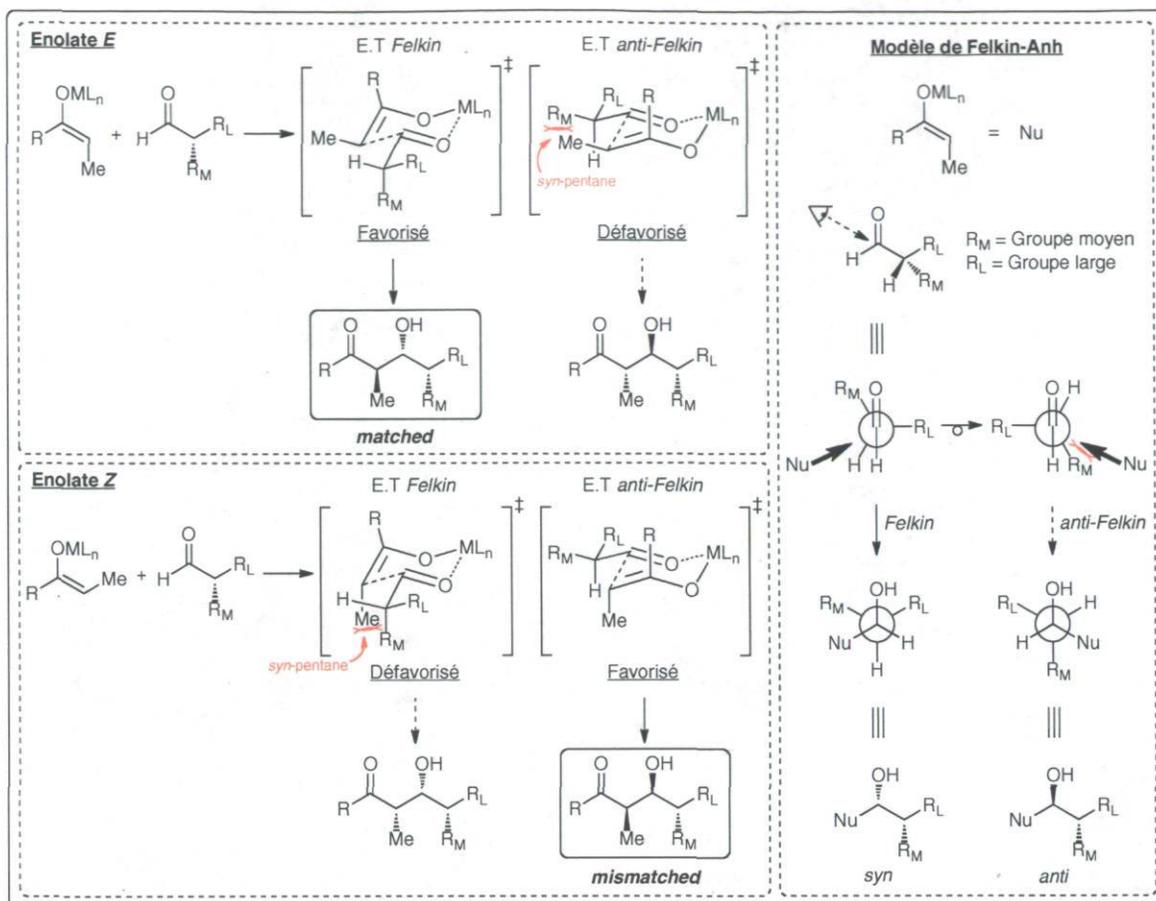
**Schéma 14.** Copules chirales utilisées pour la réaction d'aldolisation stéréosélective

## 2. Réactions diastéréosélectives utilisant des substrats (énolate ou aldéhyde) chiraux (induction asymétrique)

Un autre outil permettant de contrôler la configuration absolue des nouveaux centres créés lors de la réaction d'aldolisation est l'utilisation d'un énolate ou d'un aldéhyde possédant un centre chiral de stéréochimie bien défini. Différents modèles d'induction ont été développés pour expliquer les diastéréosélectivités obtenues et ces méthodes ont été largement utilisées pour la synthèse de produits naturels possédant de nombreux centres asymétriques. La chiralité initiale peut être présente soit au niveau de l'électrophile (aldéhyde), soit au niveau du nucléophile (énolate).

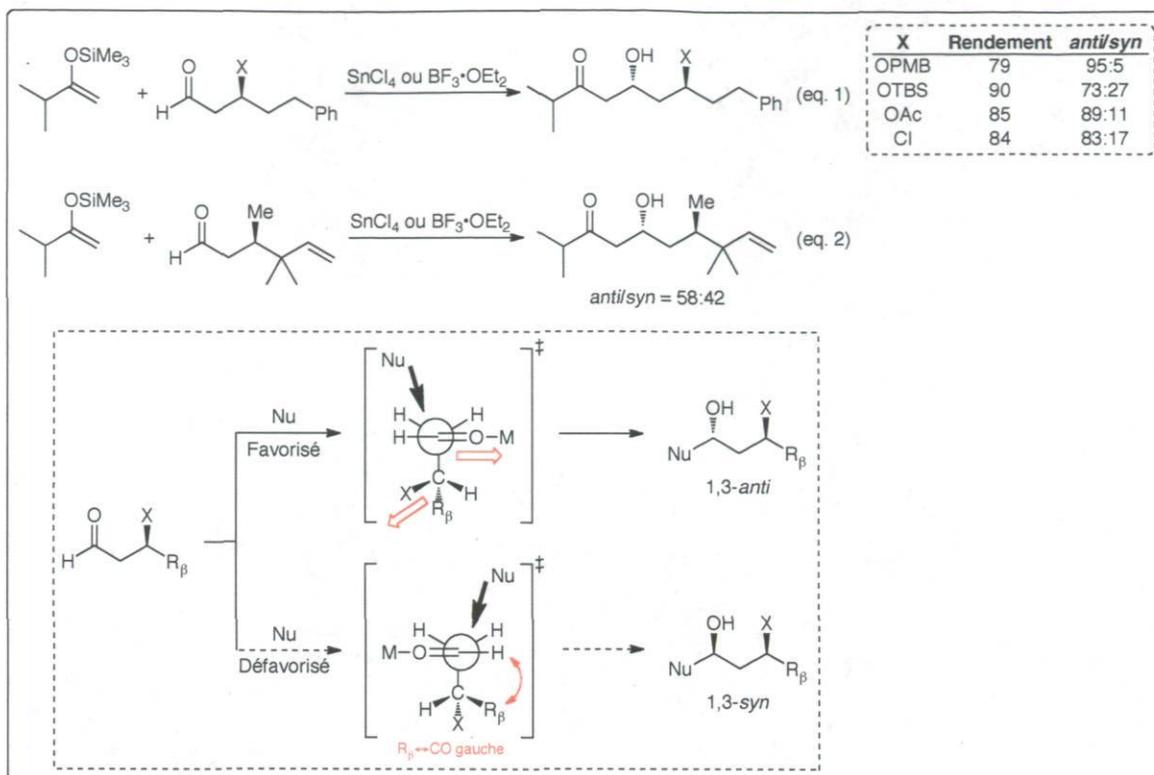
### 2.1. Chiralité au niveau de l'aldéhyde

Lorsqu'un énolate attaque un aldéhyde possédant un stéréocentre en position  $\alpha$ , un excellent contrôle de la sélectivité est possible. Généralement, les énoles *E* fournissent principalement le produit *Felkin*, tandis que les énoles *Z* donnent majoritairement le produit *anti-Felkin*.<sup>42</sup> Les modèles utilisés pour prédire la sélectivité sont présentés au Schéma 15. Dans le cas des énoles *E*, il est possible de minimiser à la fois les interactions *syn*-pentane et celles provenant du rotamère *anti-Felkin*. On obtient alors un excellent contrôle de la sélectivité pour l'isomère *Felkin* ("matched case"). Par contre, les énoles *Z* doivent réagir en passant par un état de transition contenant soit une interaction déstabilisante *syn*-pentane, soit un rotamère *anti-Felkin* ("mismatched case"). Pour cette raison, des sélectivités *anti-Felkin* plus modérées sont observées.



**Schéma 15.** Induction asymétrique 1,2 en utilisant un aldéhyde chiral

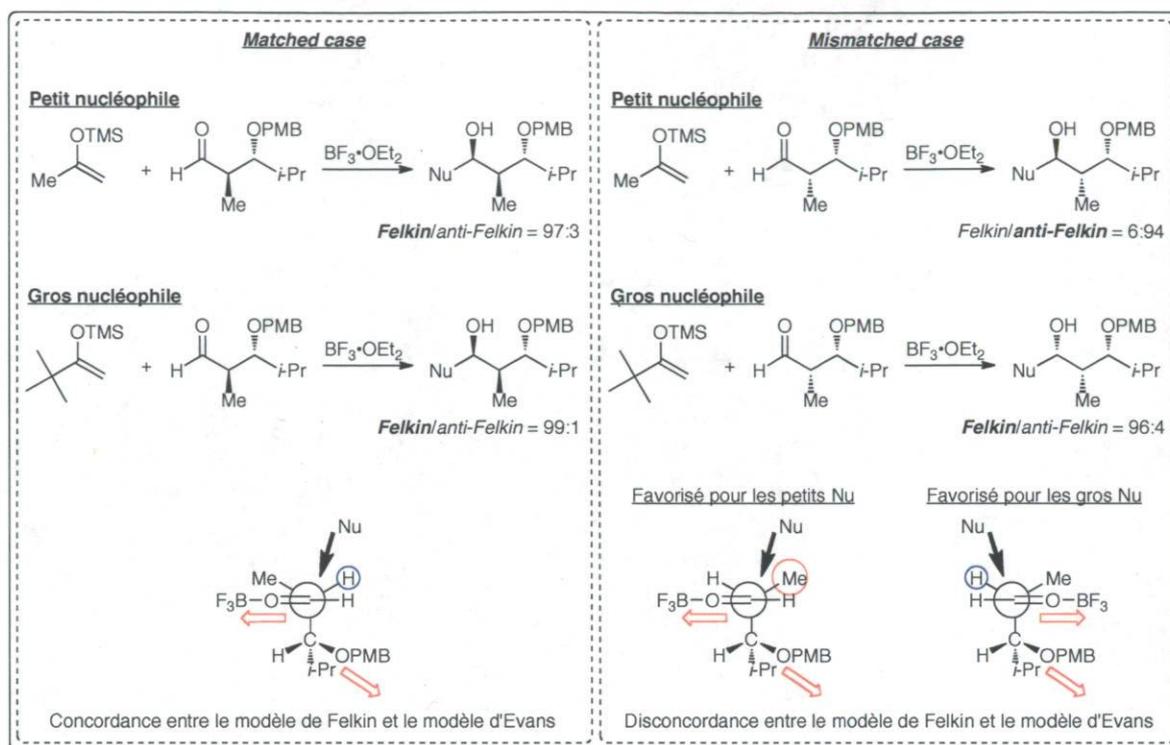
Dans le cas de la réaction de Mukaiyama aldol notamment, Evans a étudié les effets d'un stéréocentre en position  $\beta$  d'un aldéhyde (induction asymétrique 1,3).<sup>43</sup> Il a montré que des niveaux d'induction modérées à très bons peuvent être obtenus en présence de substituants polaires en cette position (Schéma 16, eq. 1). Lorsqu'un substituant non polaire (par exemple Me) est utilisé, des niveaux d'induction plus faibles sont observés (Schéma 16, eq. 2). Il a pu en conclure que les effets électrostatiques (en plus des effets stériques) jouaient un rôle important dans l'état de transition de la réaction de Mukaiyama aldol et proposer un modèle pour expliquer la stéréochimie observée (Schéma 16). Dans ce modèle, l'état de transition préférentiel est celui dans lequel les interactions déstabilisantes gauches ( $R_\beta \leftrightarrow C=O$ ) et ( $C_\beta \leftrightarrow Nu$ ) sont minimisées et dans lequel les interactions électrostatiques sont minimales (opposition des dipôles  $C=O$  et  $C_\beta X$ ).



**Schéma 16.** Induction asymétrique 1,3 en utilisant un aldéhyde chiral

Si l'aldéhyde possède 2 stéréocentres en  $\alpha$  et en  $\beta$ , une double stéréo-induction est observée. Pour expliquer la sélectivité obtenue, les 2 modèles présentés précédemment doivent être appliqués. Dans le cas où il y a concordance entre les modèles, d'excellentes sélectivités sont obtenues ("*matched case*"). Si les modèles sont en contradiction ("*mismatched case*"), la taille du nucléophile et la nature des substituants jouent un rôle déterminant pour discriminer un modèle par rapport à l'autre. Un bel exemple de double stéréo-induction a été rapporté par Evans (Schéma 17).<sup>44</sup> En "*matched case*", quelle que soit la taille du nucléophile, les 2 effets d'induction 1,2 et 1,3 vont dans le même sens et d'excellentes sélectivités sont obtenues. En "*mismatched case*", la taille du nucléophile est très importante. Pour les gros nucléophiles, le contrôle stérique (Felkin) est plus important que l'induction 1,3. Cependant, le stéréocentre en  $\beta$  (s'il porte un groupe polaire) peut devenir l'élément de contrôle déterminant si les effets stériques sont minimisés. Bien entendu, d'autres paramètres doivent être pris en considération comme la polarité du

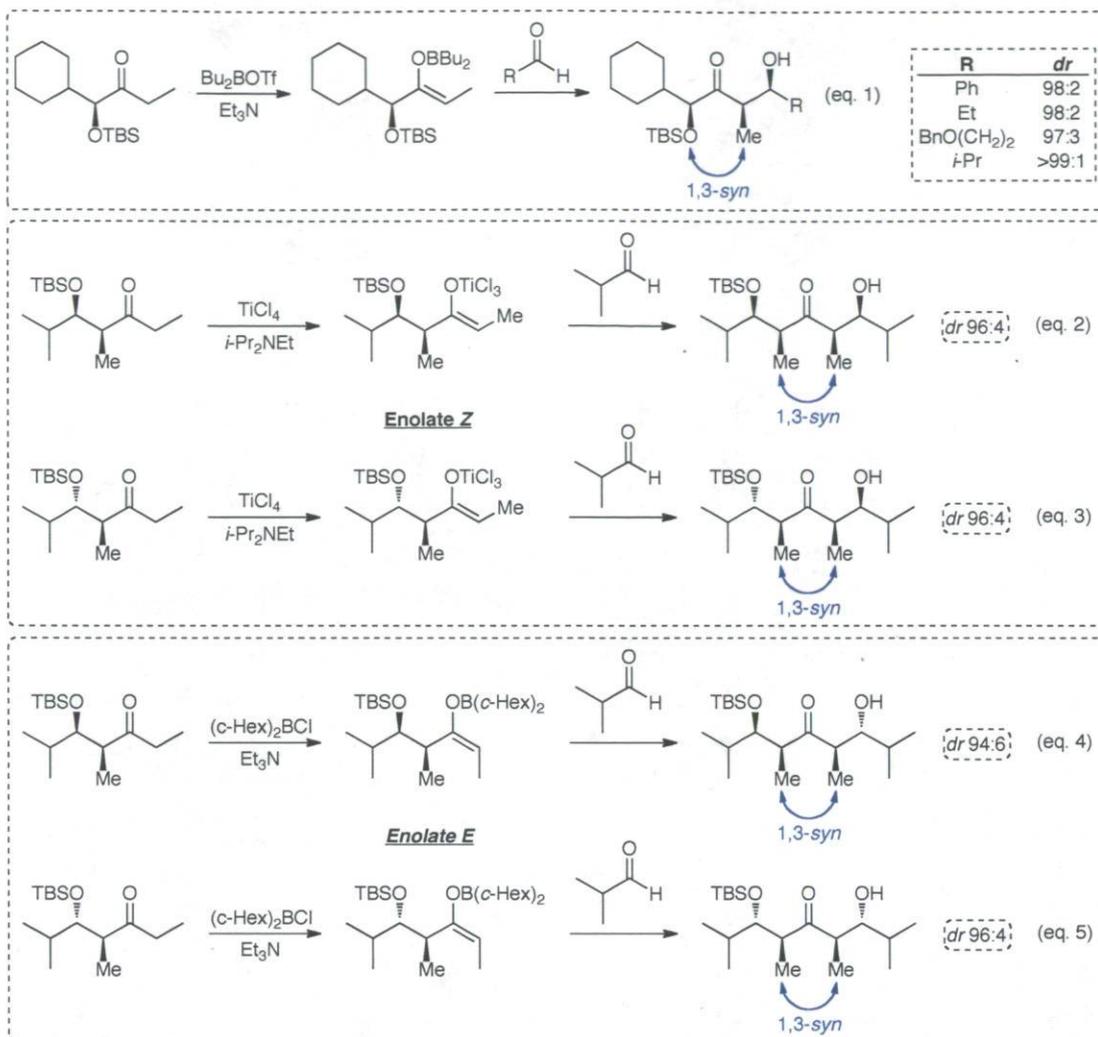
solvant (un solvant apolaire favorise le contrôle électrostatique et donc les inductions 1,3) ou le groupement protecteur en  $\beta$  (PMB vs. TBS).



**Schéma 17.** Induction asymétrique 1,2 et 1,3

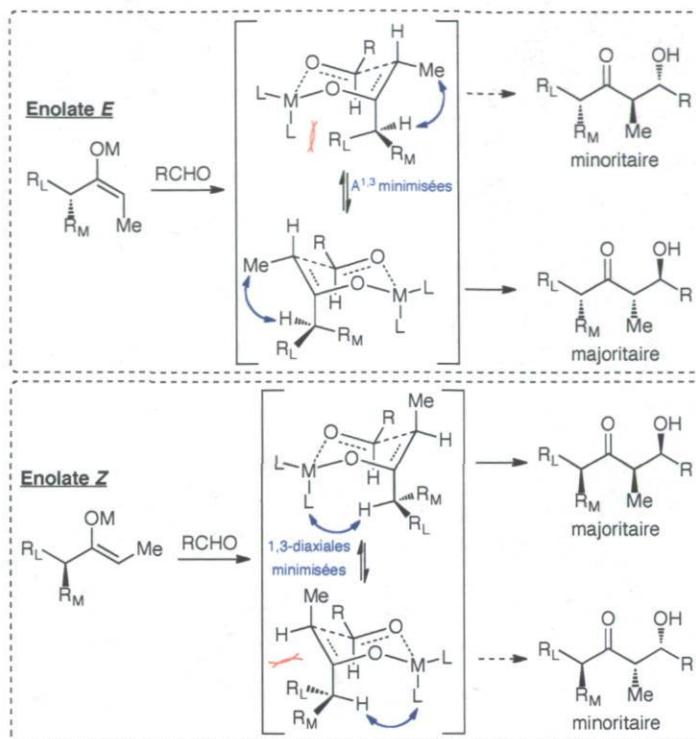
## 2.2. Chiralité au niveau de l'énolate

D'excellentes diastéréosélectivités peuvent être atteintes, même en utilisant des cétones chirales très simples. Par exemple, le produit 1,3-*syn* a été obtenu de façon très majoritaire en utilisant un énolate de bore *Z* formé au départ d'une  $\alpha$ -silyloxykétone chirale (Schéma 18, eq. 1).<sup>45</sup> Généralement, un substituant chiral en position  $\alpha$  a une forte influence sur la sélectivité de la réaction, tandis qu'un stéréocentre en  $\beta$  ne présente qu'un impact très faible (Schéma 18, [eq. 2 vs. eq. 3] et [eq. 4 vs. eq. 5]).<sup>46</sup> En jouant sur la configuration de l'énolate formé (*Z* ou *E*), deux isomères majoritaires différents peuvent être obtenus, mais possédant la même relation 1,3-*syn* (Schéma 18).



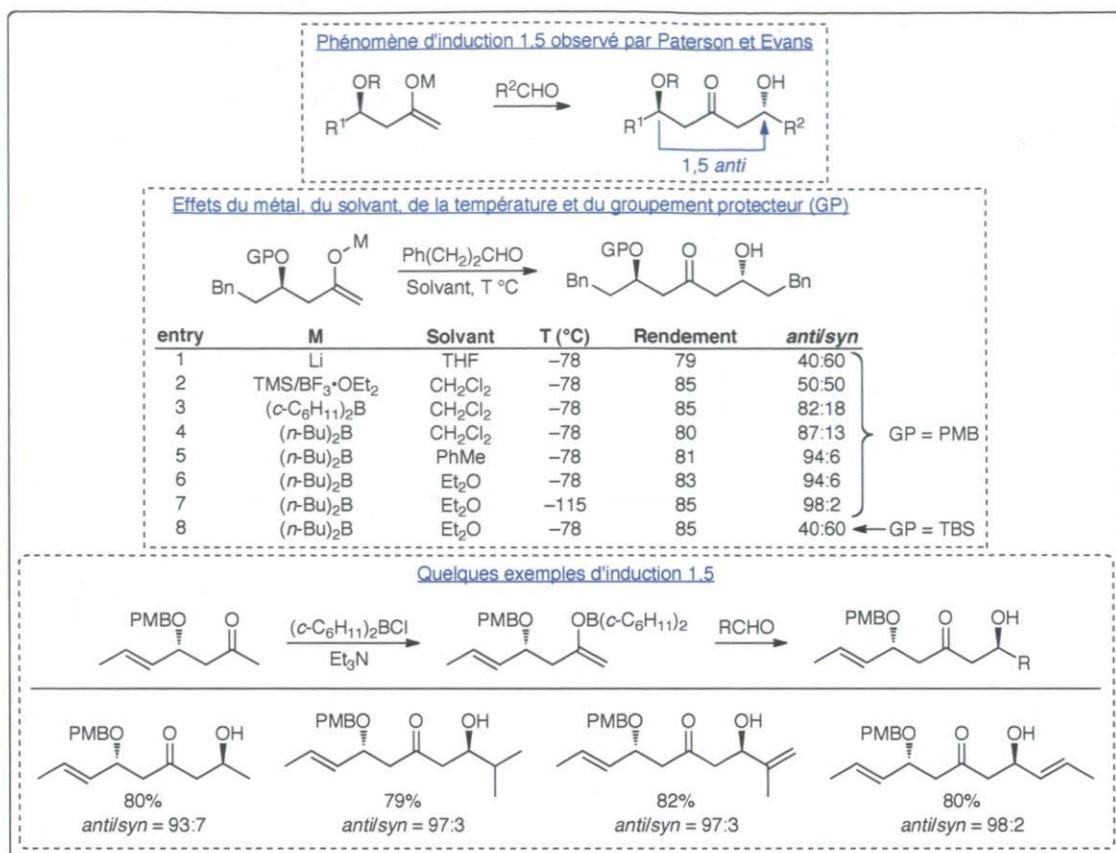
**Schéma 18.** Exemples d'aldolisation utilisant un énolate chiral

Des modèles ont été élaborés pour expliquer la sélectivité obtenue. Dans le cas des énolates *E*, le contrôle de la sélectivité s'opère essentiellement au travers des tensions allyliques 1,3 ( $A^{1,3}$ ), tandis que dans le cas des énolates *Z*, c'est au travers des interactions 1,3-diaxiales que le contrôle de la sélectivité s'effectue principalement (Schéma 19).



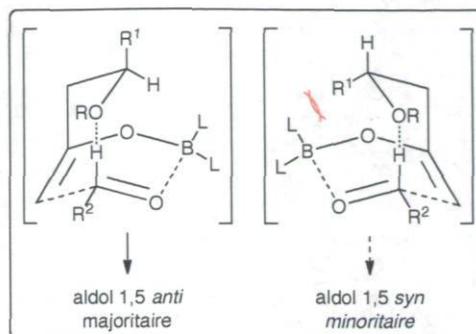
**Schéma 19.** Modèles d'explication de la stéréochimie observée.

Les groupes de recherche de Paterson et d'Evans ont indépendamment rapportés d'excellents niveaux d'induction 1,5 pour la réaction d'aldolisation au départ d'énolates de bore chiraux.<sup>47</sup> Le substrat modèle est un énolate de bore possédant un stéréocentre de type alkoxy en position  $\beta$  (Schéma 20). Les niveaux d'induction obtenus dépendent du métal (entrées 1–4), du solvant (entrées 4–6), de la température (entrée 7) et du groupement protecteur (entrée 8). Différents aldéhydes ont été employés avec succès dans cette réaction stéréosélective.



### Schéma 20. Induction asymétrique 1,5

En 2004, Hoberg a suggéré que c'était des interactions de type  $\pi$ -stacking entre le groupement protecteur benzylique et l'énolate de bore qui permettaient d'obtenir de telles sélectivités en impliquant un état de transition cyclique.<sup>48</sup> Cependant, de hauts niveaux d'induction 1,5-*anti* ont également été obtenus avec des groupements non aromatiques tels que OMe ou des éthers cycliques, contredisant cette hypothèse. En 2006, Goodman a publié des études théoriques afin de mieux comprendre les origines de l'induction asymétrique 1,5 dans l'aldolisation des énolates de bore.<sup>49</sup> Il a conclu que des états de transition de type bateau étaient formés et qu'une interaction stabilisante était créée entre le groupement alkoxy de l'énolate et l'hydrogène de l'aldéhyde. L'état de transition menant à l'aldol 1,5-*anti* est favorisé car les interactions stériques entre le groupement alkyle en  $\beta$  et les ligands du bore sont minimisées (Schéma 21).



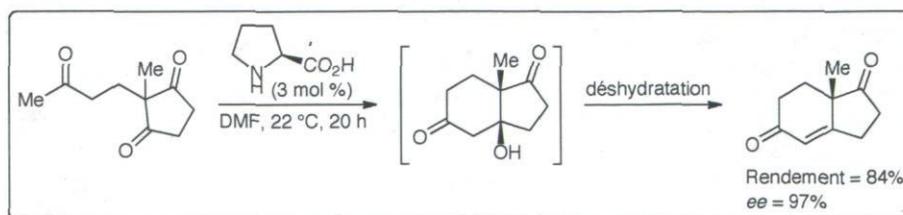
**Schéma 21.** Modèles d'états de transition pour l'induction asymétrique 1,5

### 3. Méthodes catalytiques énantiosélectives

Depuis l'émergence des premières méthodes catalytiques énantiosélectives à la fin des années 80, de nombreux développements ont vu le jour dans ce domaine. Certaines de ces méthodes permettent un contrôle très efficace de la configuration absolue et relative des aldols formés sans nécessiter l'incorporation préliminaire d'auxiliaires chiraux. D'un point de vue économie d'atomes et d'étapes, ces méthodes représentent une avancée très importante dans le domaine de la synthèse organique. Ces réactions peuvent être classées en 3 catégories en fonction de leur mécanisme d'action : i) les réactions d'aldolisation catalysées par la proline, ii) les réactions d'aldolisation directe (génération d'énolates *in situ*), iii) les réactions d'aldolisation au départ d'énolsilanes (réaction de Mukaiyama aldol).<sup>50</sup>

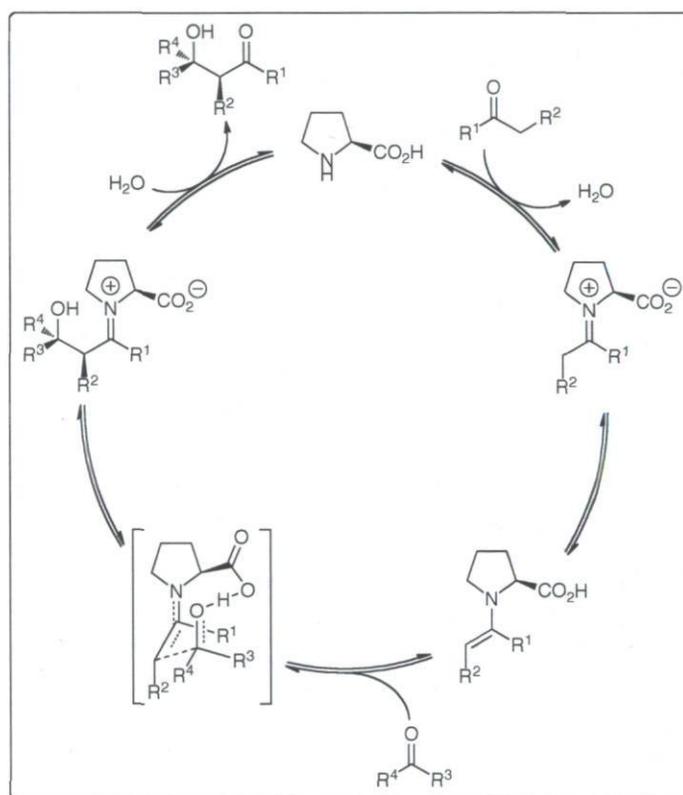
#### 3.1 Réactions d'aldolisation catalysées par la proline

Le premier exemple de réaction d'aldolisation catalysée par la proline remonte au début des années 1970 pour la synthèse asymétrique de dicétones bicycliques (réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert – Schéma 22).<sup>51</sup>



**Schéma 22.** Réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

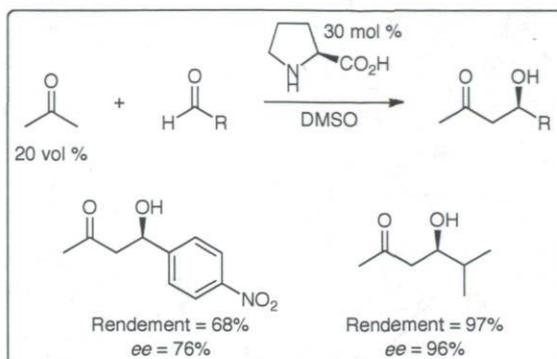
D'un point de vue mécanistique, le processus débute tout d'abord par la condensation de la cétone avec la proline pour donner l'énamine chirale correspondante. Le succès de cette méthode réside avant tout dans le fait que les énamines sont plus nucléophiles que les éthers d'énols correspondants. De plus, la capacité de l'énamine dérivée de la proline à créer des liaisons hydrogène avec l'électrophile permet la formation d'états de transition très organisés. Les produits sont alors obtenus avec d'excellentes sélectivités. Le mécanisme exact de la réaction a été sujet à de nombreux débats. En 2003, des calculs de mécanique quantique par List et Houk ont permis une meilleure compréhension de l'état de transition impliqué dans cette réaction (Schéma 23).<sup>52</sup>



**Schéma 23.** Cycle catalytique de la réaction d'aldolisation catalysée par la proline

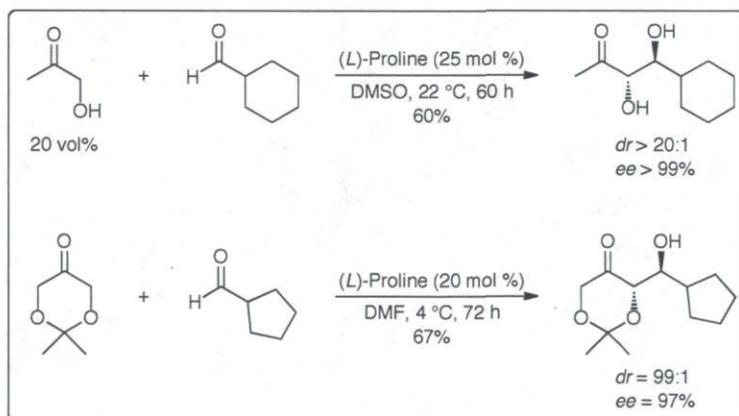
Ce n'est que près de 30 ans après sa découverte que la généralisation de cette réaction a été étudiée par List pour la condensation intermoléculaire entre l'acétone et divers aldéhydes (Schéma 24).<sup>53</sup> Les aldéhydes aromatiques fournissent les aldols avec des

*ee* compris entre 60–77%, tandis que l'isobutyraldéhyde permet d'obtenir l'aldol correspondant avec 96% *ee*.



**Schéma 24.** Réaction d'aldolisation catalysée par la proline

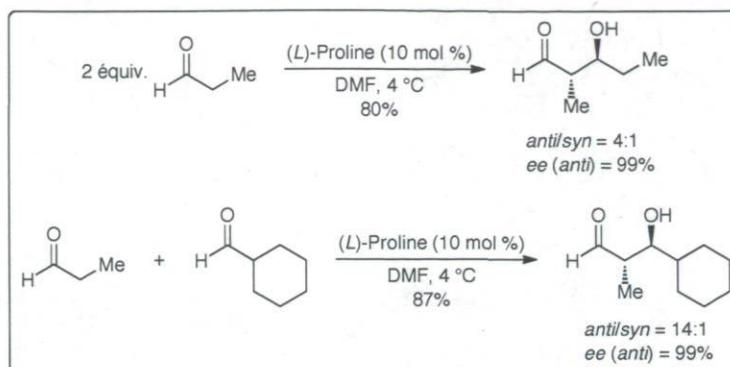
La méthodologie a pu être appliquée à l'hydroxyacétone pour la condensation aldolique avec différents types d'aldéhydes. Les cétones  $\alpha,\beta$ -dihydroxylées ont pu être obtenues dans des conditions douces avec d'excellentes sélectivités (Schéma 25).<sup>54</sup> Des dérivés de dihydroxyacétone ont également pu être utilisés avec succès pour la condensation aldolique avec des aldéhydes (Schéma 25).<sup>55</sup>



**Schéma 25.** Condensation aldolique d'hydroxyacétone et dérivés catalysée par la proline

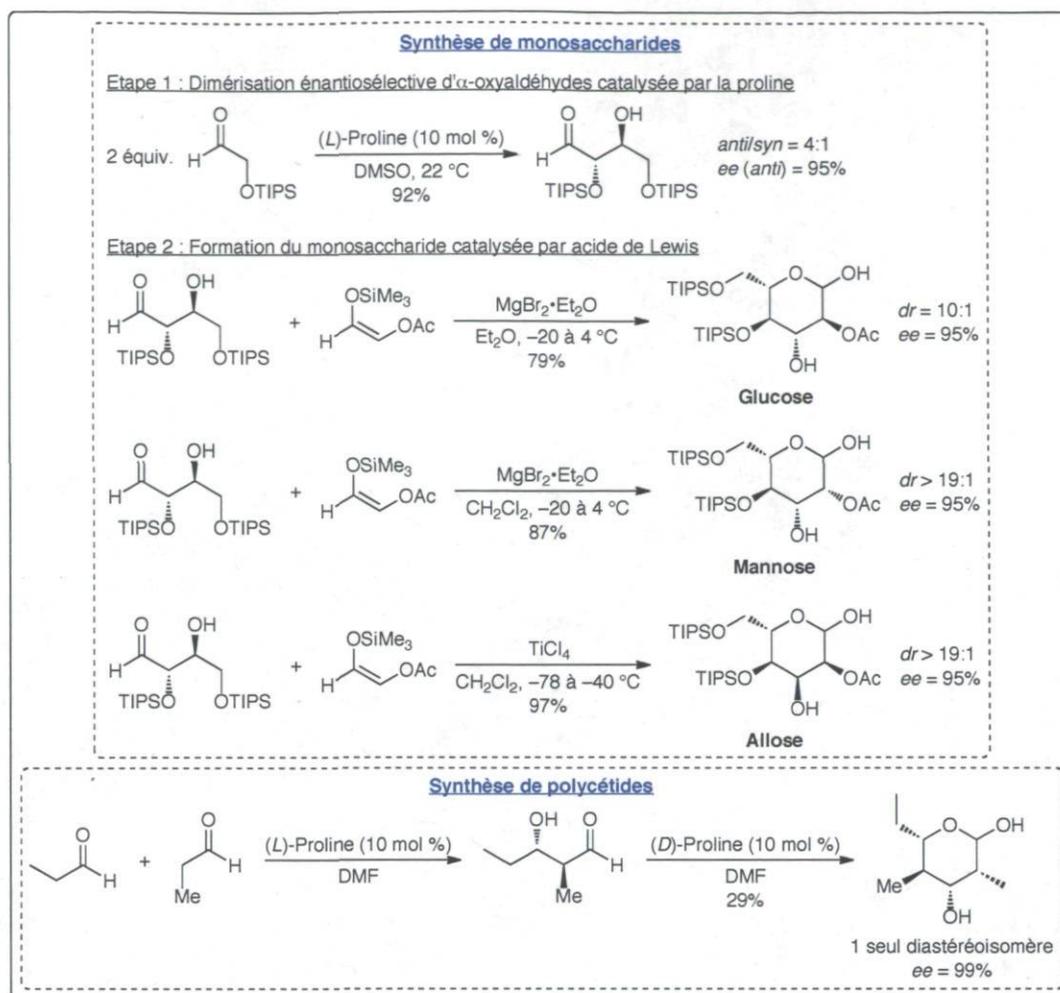
En 2002, le groupe de MacMillan décrit la première aldolisation énantiosélective directe entre deux aldéhydes catalysée par la proline. Il présente à la fois la réaction de dimérisation et la réaction de condensation aldolique entre deux aldéhydes différents

(Schéma 26).<sup>56</sup> Dans tous les cas, il obtient des diastéréosélectivités modérées à très bonnes (3:1 à 24:1) et des énantiosélectivités excellentes (91 à > 99% *ee*).



**Schéma 26.** Aldolisation énantiosélective directe entre deux aldéhydes

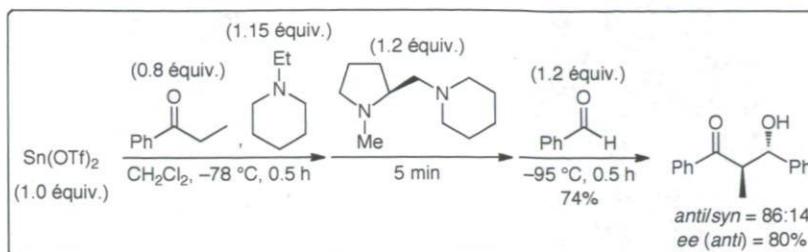
Enfin, des réactions énantiosélectives d'addition d'aldéhydes  $\alpha$ -hydroxylés protégés sur des aldéhydes électrophiles ont permis plus récemment d'obtenir des fragments qui peuvent être convertis facilement en divers monosaccharides (Schéma 27).<sup>57</sup> La condensation successive de trois aldéhydes simples catalysée par la proline permet, quant à elle, la formation rapide de divers polycétides avec des sélectivités très élevées (Schéma 27).<sup>58</sup>



**Schéma 27.** Synthèse de monosaccharides et de polycétides

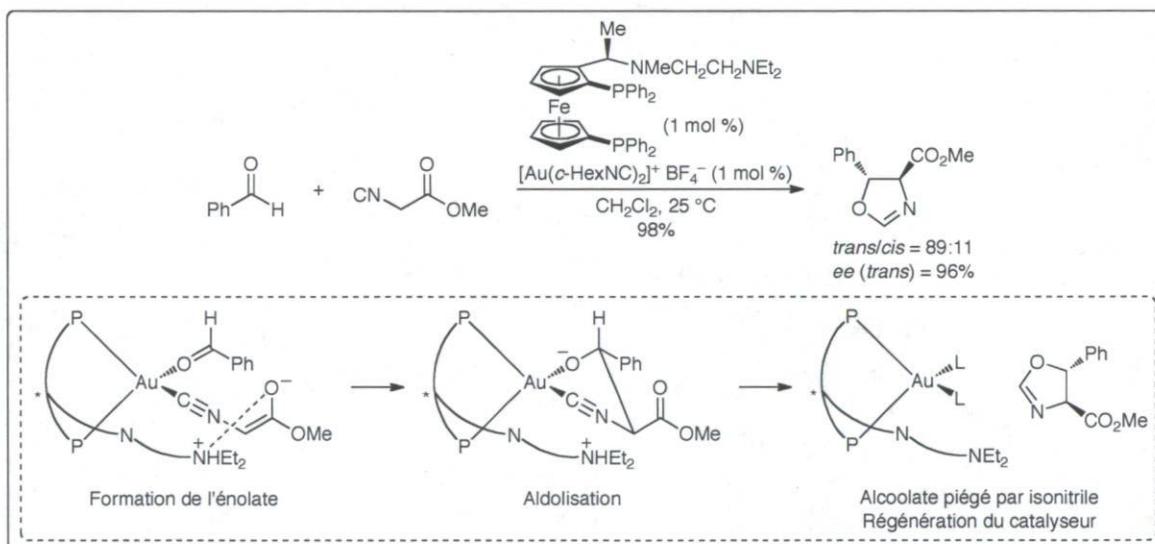
### 3.2 Réactions d'aldolisation directe (génération d'énolates *in situ*)

Le premier exemple de réaction d'aldolisation asymétrique directe avec génération d'énolate *in situ* a été décrit par Mukaiyama en 1982.<sup>59</sup> Il utilise des quantités stœchiométriques d'un complexe [triflate d'étain–diamine chirale]. De bonnes sélectivités (75–90% *ee*) ont été obtenues avec des cétones aromatiques (Schéma 28).



**Schéma 28.** Première réaction d'aldolisation directe asymétrique

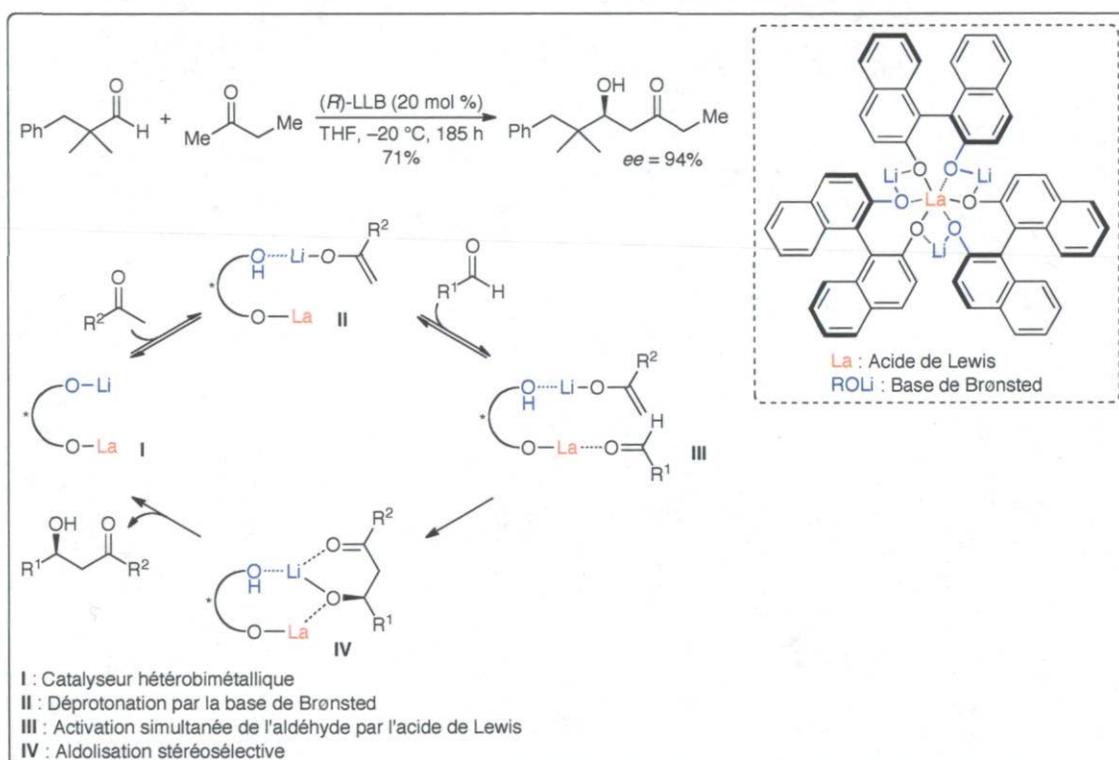
Le premier exemple de réaction d'aldolisation asymétrique catalytique dans lequel l'énolate est généré *in situ* a été décrit par Hayashi et Ito en 1986. Ils décrivent la réaction d'aldolisation entre un  $\alpha$ -isocyanoacetate et divers aldéhydes catalysée par un complexe chiral d'or. L'énolisation est effectuée par déprotonation de l' $\alpha$ -isocyanoacétate par la fonctionnalité amine tertiaire du ligand. Après aldolisation avec l'aldéhyde, l'alcoolate formé est piégé par le groupe isonitrile (Schéma 29).<sup>60</sup>



**Schéma 29.** Aldolisation asymétrique directe catalysée par un complexe chiral d'or

Il faut ensuite attendre une dizaine d'années pour réellement voir le développement de nouvelles méthodes catalytiques énantiosélectives permettant la formation de cétones  $\beta$ -hydroxylées chirales *via* la génération d'énolates *in situ*. En 1997, Shibasaki développe une nouvelle classe de catalyseurs hétérobimétalliques qui regroupent en une seule molécule

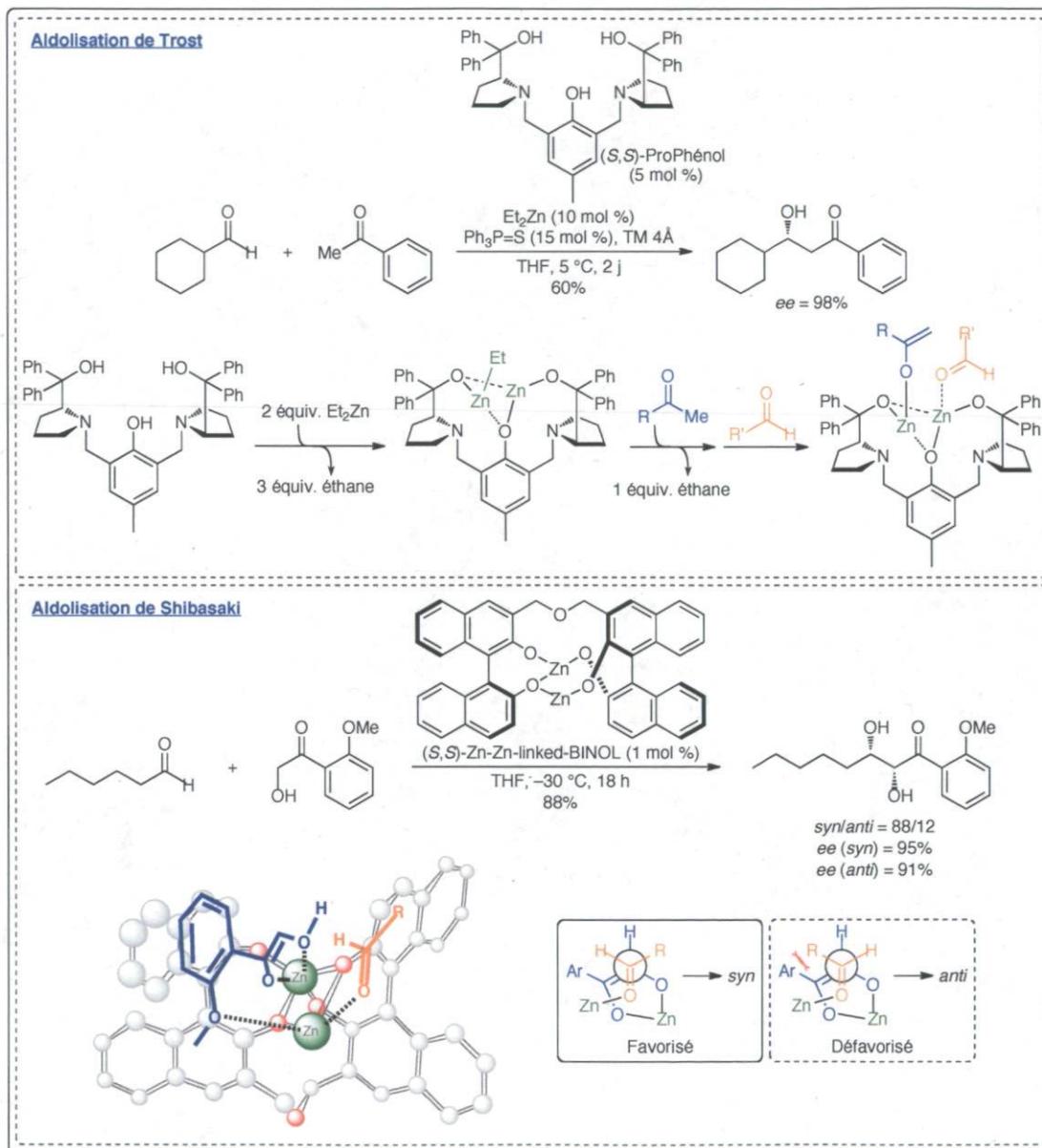
une fonction base de Brønsted permettant la génération de l'énolate chiral, et une fonction acide de Lewis permettant l'activation de l'aldéhyde électrophile.<sup>61</sup> Le tris-(binaphtholate) de lanthane (LLB) est l'un des premiers exemples de cette nouvelle classe de catalyseurs qui a permis d'obtenir de bonnes sélectivités pour la réaction d'aldolisation asymétrique directe (Schéma 30). La base de Brønsted (Binolate de lithium) déprotonne la cétone pour former l'énolate métallique **II**, tandis qu'au même moment, l'acide de Lewis (lanthane) active un aldéhyde pour former le complexe **III**. Ces 2 espèces réagissent dans cet environnement asymétrique chélaté pour générer l'aldolate de lithium **IV**. Après échange de protons entre le ligand et l'aldolate, l'aldol est libéré et le catalyseur **I** est régénéré.



**Schéma 30.** Aldolisation asymétrique directe catalysée par un complexe hétérobimétallique de lanthane

Trost<sup>62</sup> et Shibasaki<sup>63</sup> décrivent ensuite l'utilisation de complexes chiraux de zinc préparés au départ de ligands chiraux de type ProPhénol et bis-Binol, respectivement. Dans les deux cas, les auteurs suggèrent la formation de complexes bimétalliques permettant l'activation simultanée de la cétone et de l'aldéhyde au sein d'un même complexe (Schéma

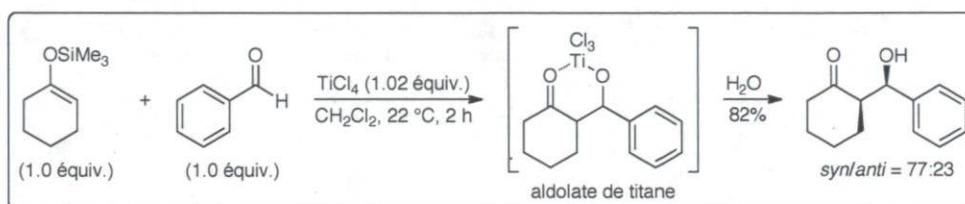
31). Les 2 molécules se retrouvent alors dans un environnement chiral et la condensation aldolique ne peut s'effectuer que selon une approche et une orientation bien spécifiques des 2 réactifs. Dans le cas de l'aldolisation de Shibasaki, la formation majoritaire du diastéréoisomère *syn* peut s'expliquer par l'encombrement stérique du groupement aromatique vis-à-vis de l'aldéhyde comme représenté par les 2 états de transitions du Schéma 31.



**Schéma 31.** Aldolisations asymétriques directes catalysées par des complexes bimétalliques de zinc

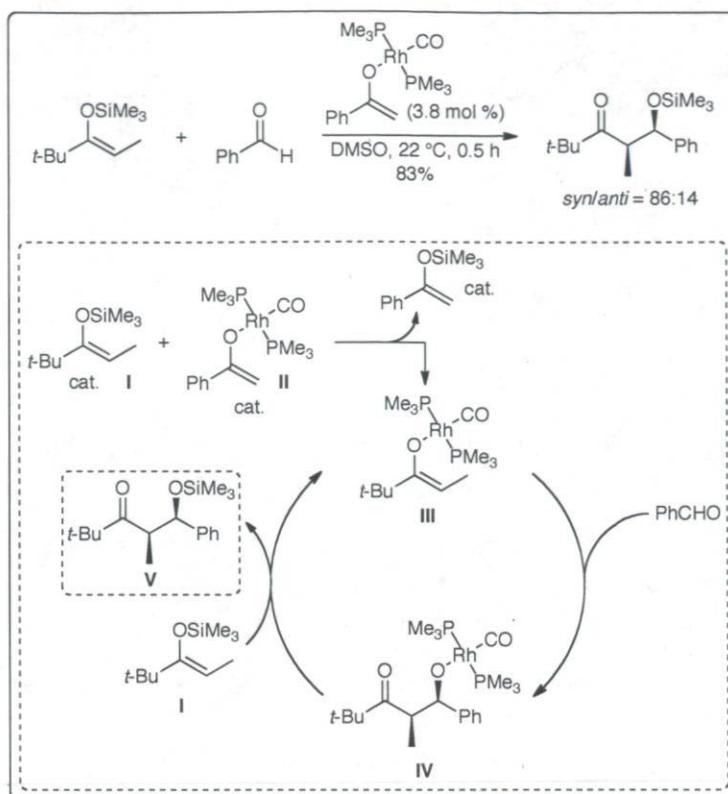
### 3.3 Réactions d'aldolisation au départ d'énolsilanes

La réaction d'aldolisation au départ d'énolsilanes, ou réaction de Mukaiyama aldol, est certainement l'une des plus importantes réactions de formation de liaisons carbone-carbone en chimie organique. Découverte en 1973 par Mukaiyama,<sup>50</sup> il s'agit de la réaction entre des éthers d'énols silylés et des aldéhydes ou des cétones en utilisant  $\text{TiCl}_4$  comme acide de Lewis (Schéma 32). Elle permet d'obtenir des aldols avec des rendements élevés et une très haute régiosélectivité. Dans cette première version, l'acide de Lewis devait par contre être utilisé en quantité stœchiométrique car l'intermédiaire formé (aldolate de titane) est stable jusqu'à l'hydrolyse aqueuse finale.



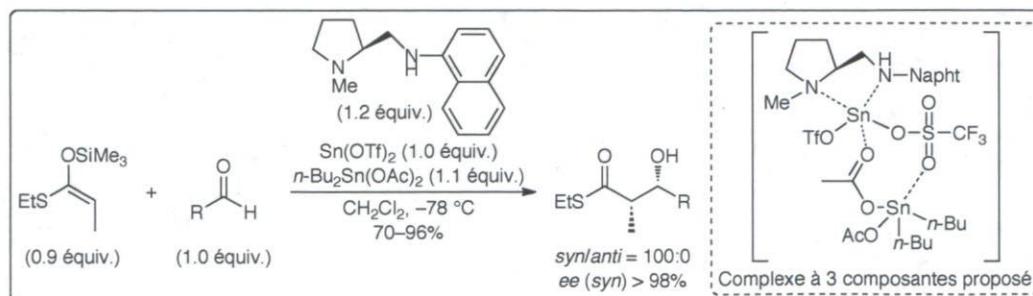
**Schéma 32.** Première réaction de Mukaiyama aldol stœchiométrique

La première version catalytique de cette réaction a été développée en 1989 par Bergman et Heathcock (Schéma 33).<sup>64</sup> Un énolate de rhodium est utilisé comme catalyseur de la réaction. La première étape correspond à une transmétallation entre l'éther d'énol silylé **I** et le catalyseur **II** pour générer un nouvel énolate de rhodium **III** qui entre dans le cycle catalytique. La condensation aldolique avec le benzaldéhyde génère l'aldolate de rhodium **IV**. Une nouvelle transmétallation a lieu entre **I** et **IV**. L'aldol silylé **V** est formé et l'énolate de rhodium **III** est régénéré.



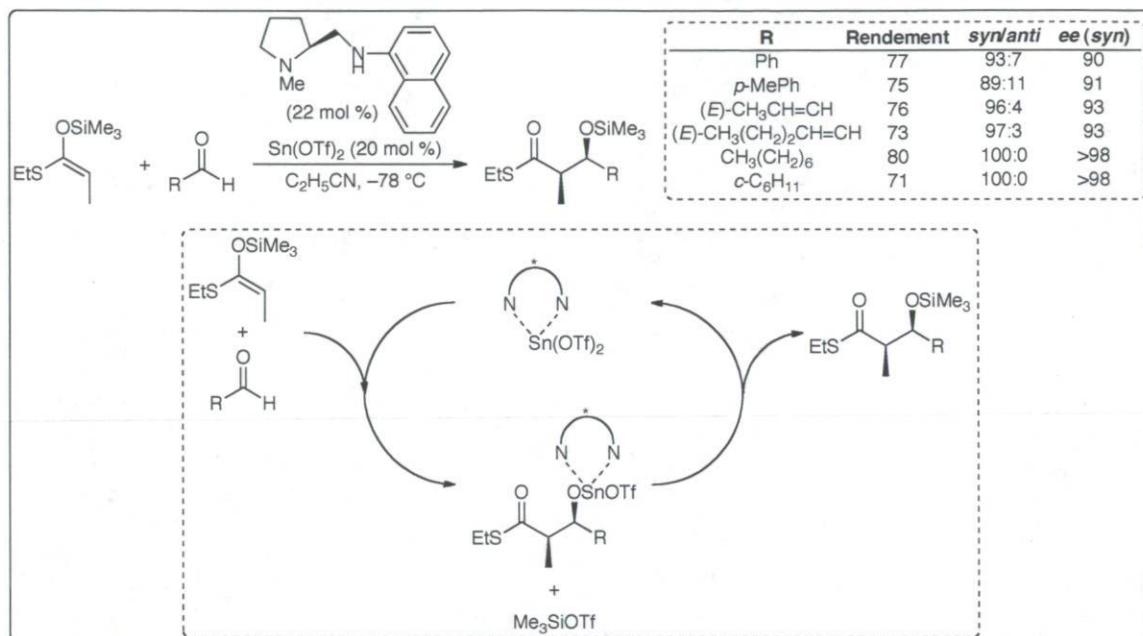
**Schéma 33.** Première réaction de Mukaiyama aldol catalytique

La première réaction de Mukaiyama aldol stœchiométrique énantiosélective a été décrite la même année par Kobayashi et Mukaiyama.<sup>65</sup> Ils utilisent des quantités stœchiométriques de triflate d'étain, d'un ligand chiral de type diamine et de diacétate de dibutylétain (ou de fluorure de tributylétain) (Schéma 34). Les auteurs proposent la formation d'un complexe à 3 composants qui active à la fois l'aldéhyde et l'acétal de cétène silylé.



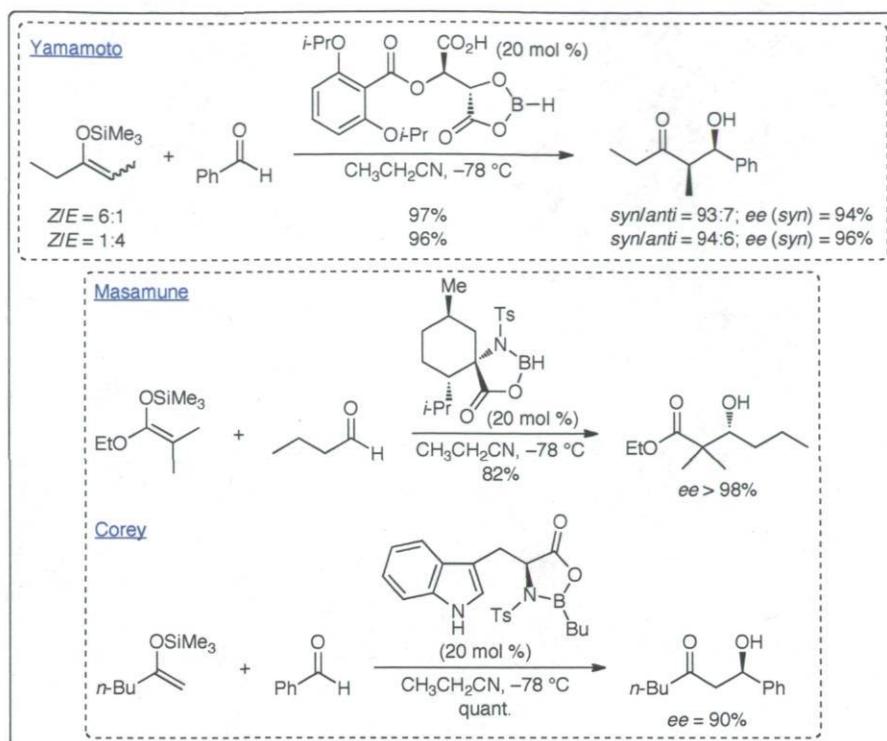
**Schéma 34.** Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique stœchiométrique

La première réaction de Mukaiyama aldol catalytique énantiosélective a été décrite par Mukaiyama en 1990.<sup>66</sup> Il utilise le triflate d'étain comme catalyseur acide de Lewis complexé à un ligand chiral de type diamine (Schéma 35). L'addition de (*S,O*)-acétals de cétènes silylés sur divers aldéhydes fournit les  $\beta$ -silyloxythioesters correspondants avec d'excellentes sélectivités (*syn/anti* = 89:11 à 100:0; *ee (syn)* = 90 à > 98%). Mukaiyama propose le cycle catalytique présenté au Schéma 35.



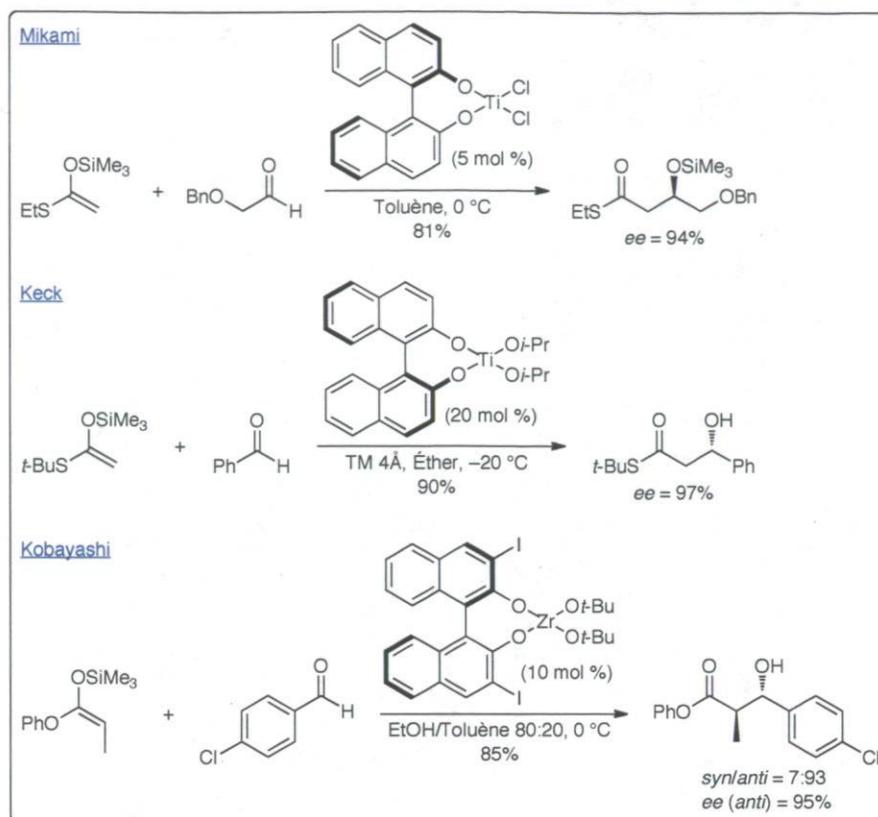
**Schéma 35.** Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalytique

Suite à ce premier exemple de réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalytique, de nombreux autres complexes chiraux ont été développés. Certains de ces nouveaux systèmes ont permis d'obtenir un excellent contrôle des configurations absolues et relatives des aldols formés (Schéma 36–39). Yamamoto a développé un complexe chiral de type acyloxyborane qui fournit majoritairement l'aldol *syn* quelle que soit la configuration de l'énolate de départ.<sup>67</sup> Masamune<sup>68</sup> et Corey<sup>69</sup> utilisent des oxazaborolidinones chirales pour générer les aldols correspondants avec d'excellentes énantiosélectivités.



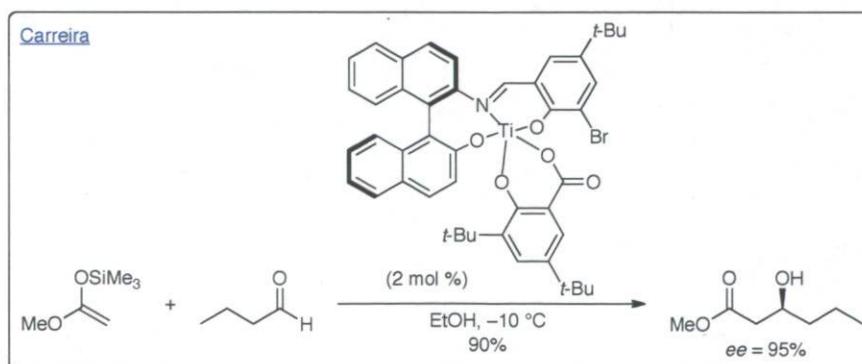
**Schéma 36.** Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (1)

Des réactions d'aldolisation asymétriques catalysées par des complexes Binol/Ti ont été développées par Mikami<sup>70</sup> et Keck.<sup>71</sup> Kobayashi développe une réaction d'aldolisation *anti*-sélective en utilisant un complexe chiral de zirconium.<sup>72</sup>



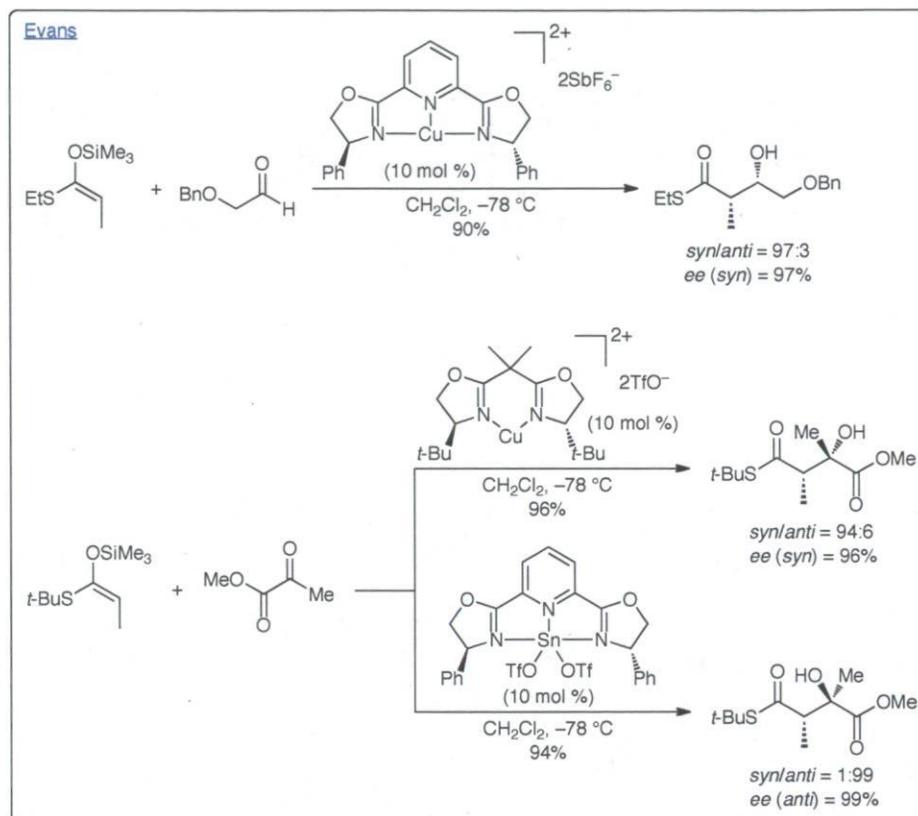
**Schéma 37.** Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (2)

Carreira a développé l'une des méthodes les plus efficaces pour la réaction d'aldolisation au départ d'acétals de cétones silylés dérivés d'acétates d'alkyles simples.<sup>73</sup> D'excellentes énantiosélectivités sont obtenus avec des charges catalytiques très basses.



**Schéma 38.** Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (3)

Evans a développé une gamme de complexes chiraux de type bisoxazolines à base de cuivre ou d'étain.<sup>74</sup> La réaction d'acétals de cétones silylés avec le (benzyloxy)acétaldéhyde ou le pyruvate de méthyle fournit les aldols correspondants avec un excellent contrôle de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité de la réaction. Dans le cas de la réaction avec le pyruvate de méthyle, il est même possible d'obtenir sélectivement les 2 diastéréoisomères en changeant simplement le catalyseur utilisé.



**Schéma 39.** Exemples de réactions de Mukaiyama aldol asymétriques catalytiques (4)

Enfin, contrairement à tous les exemples précédents faisant intervenir une activation par acides de Lewis chiraux, Denmark a développé une nouvelle forme d'activation d'énoxytrichlorosilanes par bases de Lewis chirales.<sup>75</sup> Cette activation est possible grâce à la présence des 3 groupements chlorure qui rendent l'atome de soufre acide de Lewis. Les phosphoramides se sont avérés les meilleurs candidats pour réaliser cette activation. D'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités ont été obtenues (Schéma 40).

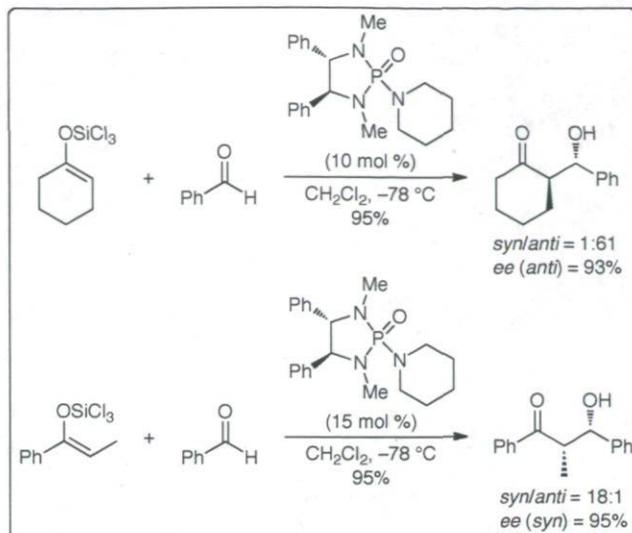


Schéma 40. Réaction d'aldolisation asymétrique catalysée par base de Lewis

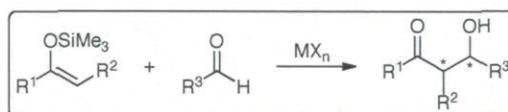
**Chapitre 1 : Réactions de Mukaiyama aldol et  
d'allylation de Sakurai catalysées par des  
métaux des familles principales 13 et 15**

# Chapitre 1 : Réactions de Mukaiyama aldol et d'allylation de Sakurai catalysées par des métaux des familles principales 13 et 15

## A. Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par des sels de gallium

### 1.1 Introduction

La réaction de Mukaiyama aldol est certainement l'une des plus importantes réactions de formation de liaisons carbone-carbone en chimie organique. Cette réaction se distingue notablement de la réaction d'aldolisation conventionnelle en conditions basiques et permet d'obtenir des aldols avec des rendements élevés et une très haute régiosélectivité.<sup>50,76</sup> Généralement, cette réaction est catalysée par un acide de Lewis et permet la formation d'une molécule possédant deux centres stéréogènes contigus (Schéma 41). Il est donc important de trouver des méthodes qui permettent un bon contrôle de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité.

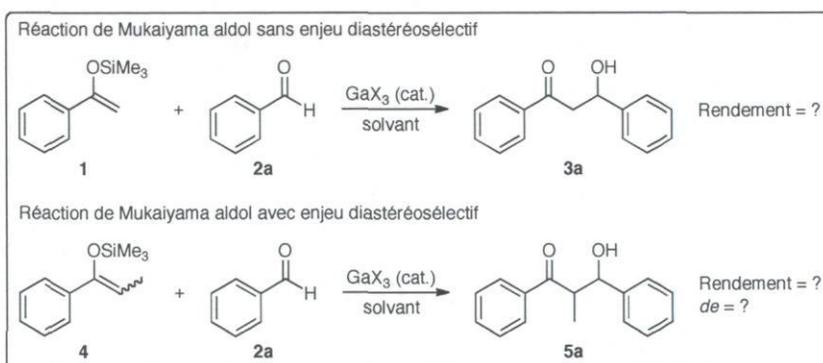


**Schéma 41.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un acide de Lewis  $\text{MX}_n$

Les sels de gallium font partie des acides de Lewis encore peu étudiés mais présentant des caractéristiques de catalyse très intéressantes.<sup>77</sup> Olah est sans doute l'un des pionniers pour l'utilisation de sels de gallium en catalyse organique, notamment avec le développement de nouvelles méthodes pour la catalyse de la réaction de Friedel et Craft.<sup>78</sup> Le trifluorométhanesulfonate (triflate) de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  semble particulièrement prometteur grâce à la forte acidité de Lewis générée par la présence des groupements triflates. Bien que le but principal de ce projet était de développer une réaction de Mukaiyama aldol asymétrique, une version non énantiométrique a tout d'abord été étudiée afin d'identifier des acides de Lewis efficaces dérivés du gallium.

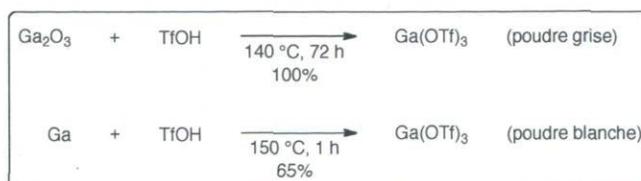
## 1.2 Réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective

À ce jour, il n'existe aucun rapport de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective catalysée par un sel de gallium.<sup>79</sup> Le but de ce projet était donc de vérifier l'efficacité de tels composés en tant que catalyseurs acides de Lewis et de développer une nouvelle méthodologie utilisant des charges catalytiques très basses (idéalement  $\leq 1$  mol %). Afin d'identifier les conditions réactionnelles optimales, deux réactions modèles ont été étudiées : i) la réaction entre l'éther d'énol silylé dérivé de l'acétophénone **1** et le benzaldéhyde **2a** sans enjeu diastéréosélectif ; ii) la réaction entre l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone **4** et le benzaldéhyde **2a** avec enjeu diastéréosélectif (Schéma 42).



**Schéma 42.** Réactions de Mukaiyama aldol racémiques catalysées par un sel de Ga(III)

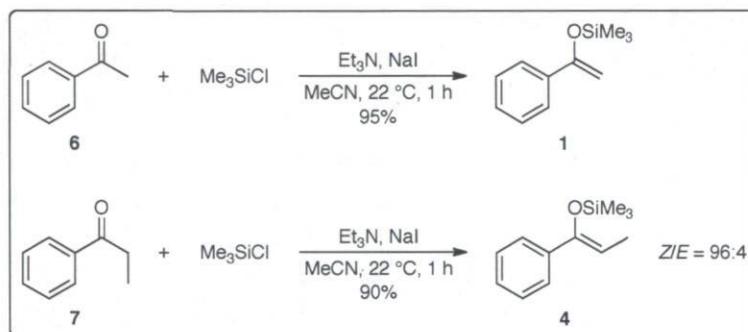
Deux sels de gallium ont été étudiés comme acides de Lewis pour cette réaction : le chlorure de gallium  $\text{GaCl}_3$  et le triflate de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ . Ces deux acides de Lewis sont aujourd'hui commerciaux mais au début de ma thèse,  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  n'était pas disponible et il a été préparé selon deux méthodes différentes : au départ d'oxyde de gallium  $\text{Ga}_2\text{O}_3$ <sup>80</sup> et au départ de gallium métallique<sup>81</sup> (Schéma 43).



**Schéma 43.** Préparation du triflate de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$

Le triflate de gallium a pu être préparé de façon quantitative au départ d'oxyde de gallium tandis qu'un rendement de 65% a été obtenu pour la réaction au départ de gallium métallique. Cependant, c'est cette deuxième méthode qui a été privilégiée puisqu'elle permet d'obtenir le produit sous forme d'une belle poudre blanche avec un temps réactionnel beaucoup plus court. De plus, la chute de rendement s'explique essentiellement à cause d'un problème de conversion et le gallium métallique n'ayant pas réagi peut facilement être récupéré et réutilisé.

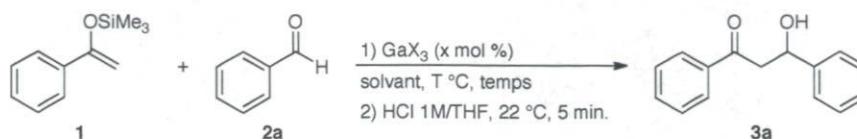
Les éthers d'énols silylés **1** et **4** ont été préparés selon des modes opératoires décrits dans la littérature.<sup>82</sup> L'éther d'énol silylé **4** a tout d'abord été obtenu sous forme d'un mélange *Z/E* 96:4 (Schéma 44).



**Schéma 44.** Préparation des éthers d'énols silylés **1** et **4**

Ayant en main les produits nécessaires pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par des sels de gallium, les premiers essais ont pu être réalisés. L'éther d'énol silylé **1** a tout d'abord été utilisé afin d'étudier l'efficacité de la réaction sans tenir compte des enjeux diastéréosélectifs (Tableau 1).

**Tableau 1.** Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé **1**



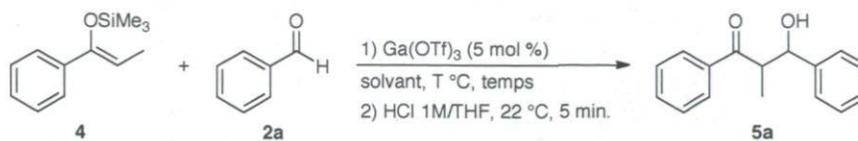
entrée	$\text{GaX}_3$ (x)	solvant	T (°C)	temps (h)	rendement (%)
1	$\text{GaCl}_3$ (5)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	22	4	–
2	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (1)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	–40	5	84
3	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (1)	MeCN	–40 à 22	5	–
4	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (1)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	–78	3	53
5	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (1)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	–78	15	97

Dans un premier temps  $\text{GaCl}_3$  a été utilisé comme acide de Lewis (entrée 1). Cependant, ce sel de gallium est très réactif à l'air et dès l'ouverture de l'ampoule contenant le solide blanc, de la fumée se forme par hydrolyse de  $\text{GaCl}_3$  (libération de HCl). Même si du produit semble s'être formé au cours de la réaction, la RMN du brut reste très sale et le produit n'a pas été purifié. D'autres sels de gallium moins sensibles ont été testés. Le triflate de gallium est une poudre blanche relativement stable à l'air. Il a donc été utilisé pour la réaction de Mukaiyama aldol (entrées 2–5). Avec une charge catalytique très basse de 1 mol % dans le dichlorométhane à –40 °C, le produit **3a** est obtenu avec un très bon rendement (entrée 2). La réaction dans l'acétonitrile s'est avérée beaucoup moins propre et le produit n'a pas été purifié (entrée 3). En baissant la température à –78 °C dans le dichlorométhane (entrées 4–5), le produit est formé de façon très propre avec un rendement quasiment quantitatif après 15 h (entrée 5).

Ces premières expériences ont permis de prouver que la réaction de Mukaiyama aldol pouvait être efficacement catalysée par des quantités très faibles de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (1 mol %). Cependant, un aspect important de cette réaction est l'enjeu diastéréosélectif. Le processus d'optimisation a donc été poursuivi en utilisant l'éther d'énol silylé dérivé de la

propiophénone **4**. Dans un premier temps, une charge catalytique de 5 mol % en Ga(OTf)<sub>3</sub> a été utilisée (Tableau 2).

**Tableau 2.** Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé **4** – 5 mol % Ga(OTf)<sub>3</sub>

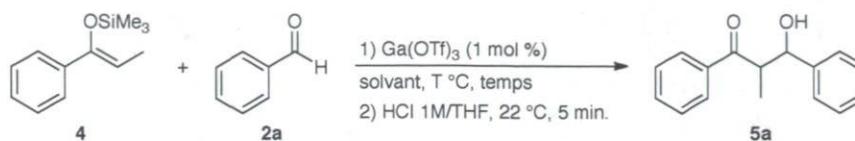


entrée	solvant	T (°C)	temps (h)	<i>syn/anti</i>	rendement (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	1.5	67:33	85
2	2-MeTHF	-78	30	68:32	82
3	DME/H <sub>2</sub> O 8:2	22	1	-	-

Les résultats préliminaires montrent que la réaction fonctionne toujours très bien dans le dichlorométhane à basse température et qu'une diastéréosélectivité modérée est obtenue (entrée 1). Le 2-méthyltétrahydrofurane, utilisé comme solvant vert alternatif au dichlorométhane, fournit l'aldol **5a** avec un rendement et une diastéréosélectivité similaires, mais avec un temps réactionnel beaucoup plus long (entrée 2). En conditions aqueuses, seules des traces de produits sont détectées à cause de l'hydrolyse rapide du triflate de gallium en acide triflique, entraînant ainsi la décomposition de l'éther d'énol silylé en propiophénone.

La charge catalytique en Ga(OTf)<sub>3</sub> a ensuite été baissée à 1 mol % et différents solvants ont été testés à température ambiante et à basse température (Tableau 3)

**Tableau 3.** Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé **4** – 1 mol % Ga(OTf)<sub>3</sub>



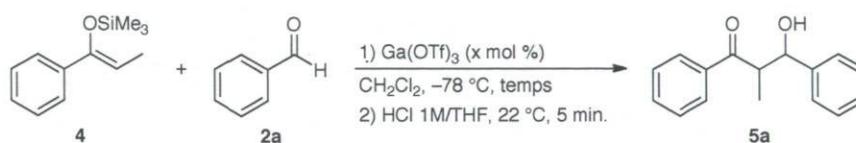
entrée	solvant	T (°C)	temps (h)	syn/anti	rendement (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22	1	57:43	95
2	MeCN	22	1	56:44	90
3	Ether	22	24	54:46	42
4	2-MeTHF	22	24	40:60	30
5	EtOH	22	0.5	–	–
6	DME/H <sub>2</sub> O 8:2	22	1	–	–
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	3	70:30	92
8	MeCN	-40	1.5	55:45	90
9	2-MeTHF	-78	30	72:28	65

À température ambiante, le dichlorométhane et l'acétonitrile permettent d'obtenir l'aldol **5a** avec d'excellents rendements après 1 h de réaction. Cependant, les diastéréosélectivités obtenus sont très faibles (entrées 1–2). La réaction est beaucoup moins efficace dans l'éther ou le 2-méthylTHF à cause de la formation de produits secondaires et l'hydrolyse partielle de l'éther d'énol silylé (entrées 3–4). Dans un solvant protique comme l'éthanol ou en conditions aqueuses, l'éther d'énol silylé est hydrolysé très rapidement et seules des traces de produits sont obtenues (entrées 5–6).

À basse température, d'excellents rendements sont obtenus en utilisant le dichlorométhane ou l'acétonitrile comme solvants (entrées 7–8). La diastéréosélectivité est même améliorée dans le cas du dichlorométhane. La réaction dans le 2-MeTHF est beaucoup plus propre à basse température. Cependant, les rendements restent modérés et les temps de réaction sont longs. Le dichlorométhane semble donc le solvant optimal pour cette réaction.

Compte tenu des temps de réaction courts à basse température, la charge catalytique en  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  a pu de nouveau être diminuée (Tableau 4). La réaction reste très efficace en utilisant 0.1 mol % de catalyseur (entrée 1). Il a même été possible de descendre jusqu'à 0.01 mol % de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  tout en conservant des rendements très élevés. Cependant, dans ce cas, des temps de réaction beaucoup plus longs étaient nécessaires pour atteindre une conversion complète (entrées 2–3).

**Tableau 4.** Optimisation de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective – Éther d'énol silylé **4** – 0.1 à 0.01 mol %  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$



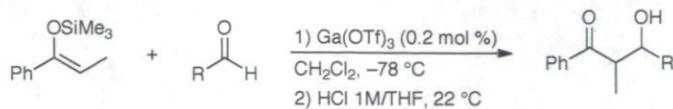
entrée	x (mol %)	temps (h)	syn/anti	rendement (%)
1	0.1	4	70:30	95
2	0.01 <sup>a</sup>	48	69:31	90
3	0.01 <sup>b</sup>	48	70:30	90

<sup>a</sup> Solution stock de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  dans THF utilisée

<sup>b</sup> Solution stock de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  dans MeCN utilisée

Le processus d'optimisation a donc permis d'identifier des conditions réactionnelles efficaces pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par des sels de gallium : le triflate de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  est un acide de Lewis stable à l'air pouvant être utilisé à des charges catalytiques très basses (0.1 mol %) dans le dichlorométhane. À très basse température ( $-78^\circ\text{C}$ ), la réaction est très propre et les aldols **3a** et **5a** ont pu être isolés avec d'excellents rendements. La généralité de cette réaction a ensuite été étudiée en faisant varier à la fois l'aldéhyde et l'énolate silylé. Les résultats suivants ont été obtenus par une étudiante en maîtrise de notre groupe de recherche, M<sup>lle</sup> Lyse Carole Justafort. Dans un premier temps, la réaction entre l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone et différents aldéhydes a été étudiée (Tableau 5). Pour les substrats les plus réactifs, la charge catalytique optimisée (0.1 mol %) a permis d'obtenir les aldols avec de bons rendements. Cependant, dans la plupart des cas, une amélioration de la conversion a pu être observée avec une charge de

0.2 mol %. C'est donc avec cette charge catalytique que nous avons poursuivi nos études. Dans de rares cas, lorsque des problèmes de réactivités étaient observés, la température et/ou la charge catalytique ont été ajustés. Une grande variété de benzaldéhydes substitués réagissent efficacement dans les conditions optimales (0.2 mol % Ga(OTf)<sub>3</sub>, -78 °C) (entrées 1–11). De bons rendements et diastéréosélectivités sont généralement obtenus. Une sélectivité *syn/anti* opposée est observée entre les benzaldéhydes *para*- et *ortho*-substitués, probablement due à des effets stériques (comparer entrées 1–6 et 7–11). Les naphthyl carboxaldéhydes sont également de bons substrats pour la réaction (entrées 12–14). Un très bon rendement et une bonne diastéréosélectivité sont obtenus avec le 2-naphthyl carboxaldéhyde (entrée 12). À 0 °C, les réactions avec les 1-naphthyl carboxaldéhydes substitués fournissent les produits correspondants avec des sélectivités et des rendements modérés à bons (entrées 13–14). Pour les aldéhydes conjugués, une très bonne diastéréosélectivité est atteinte avec le cinnamaldéhyde (entrée 15). Les aldéhydes acétyléniques fournissent les aldols correspondants avec des rendements modérés à très bons (61–90%), mais avec de faibles sélectivités (entrées 16–18). Avec des aldéhydes hétéroaromatiques, des rendements faibles sont obtenus, mais les produits sont isolés avec des diastéréosélectivités bonnes à très bonnes (entrées 19–20). Enfin, des aldéhydes aliphatiques ont également été utilisés (entrées 21–23). Généralement, des rendements faibles à modérés sont obtenus mais avec de bonnes à très bonnes sélectivités.

**Tableau 5.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Ga(OTf)<sub>3</sub> – Éther d'énol silylé **4**

entrée	aldéhyde	R	syn/anti	rendement (%)
1		H	85:15	80
2		4-Me	80:20	76
3		4-F	77:23	83
4		4-Cl	73:27	76
5		4-Br	76:24	79
6 <sup>a</sup>		4-NO <sub>2</sub>	53:47	87
7		2-F	48:52	82
8		2-Cl	19:81	74
9		2-Br	18:82	76
10		2-NO <sub>2</sub>	27:73	83
11		2-CF <sub>3</sub>	17:83	92
-----				
12			70:30	89
13 <sup>b</sup>		R <sup>1</sup> = Me R <sup>2</sup> = H	73:27	70
14 <sup>a</sup>		R <sup>1</sup> = H R <sup>2</sup> = Me	35:65	61
-----				
15			82:18	66
16		Ph	58:42	61
17		C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	55:45	90
18		SiMe <sub>3</sub>	59:41	72
-----				
19			87:13	56
20 <sup>a</sup>			76:24	38
-----				
21 <sup>b</sup>			72:28	64
22 <sup>a</sup>			75:25	28
23 <sup>a</sup>			96:4	46

<sup>a</sup> Ga(OTf)<sub>3</sub> (1 mol %), 0 °C<sup>b</sup> Ga(OTf)<sub>3</sub> (0.2 mol %), 0 °C

Les conditions réactionnelles ont également été appliquées à d'autres énolates silylés (Tableau 6). De manière générale, les diastéréosélectivités observées sont inférieures à celles obtenues précédemment. Cependant, les produits sont tout de même isolés avec des rendements modérés à bons (50–78%) en utilisant des charges catalytiques très faibles (0.2–1 mol %). Les éthers d'énols silylés dérivés de la cyclohexanone et de la 3-pentanone

sont testés dans la réaction d'aldolisation avec le benzaldéhyde (entrées 1–2). Les réactions sont très peu sélectives, mais les produits correspondants sont tout de même isolés avec des rendements modérés à bons. Des acétals de cétènes silylés (*O,O*) et (*O,S*) sont également des substrats pouvant être utilisés dans cette réaction et les esters et thioesters correspondants sont isolés avec de bons rendements (entrées 3–4). Enfin, une réaction d'aldolisation vinylogue a été testée avec succès. L'addition a lieu exclusivement en position  $\gamma$  et l'aldol vinylogue correspondant est obtenu avec un bon rendement.

**Tableau 6.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  – Étude de divers énolates silylés

entrée	énolate	produit	<i>syn/anti</i>	rendement (%)
1 <sup>a</sup>			53:47	50
2 <sup>b</sup>			44:56	78
3 <sup>c</sup>			–	64
4 <sup>c</sup>			66:34	75
5 <sup>d</sup>			69:31	70

<sup>a</sup>  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (1 mol %),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$

<sup>b</sup>  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (1 mol %),  $0\text{ }^\circ\text{C}$

<sup>c</sup>  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (0.2 mol %),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$

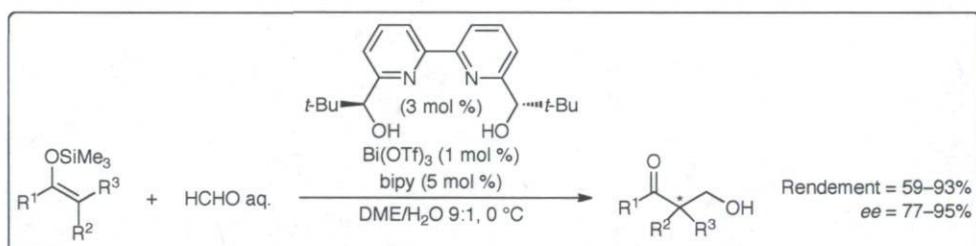
<sup>d</sup>  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (0.2 mol %),  $-45\text{ }^\circ\text{C}$

### 1.3 Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective

L'étude de la réaction de Mukaiyama aldol racémique catalysée par des sels de gallium a permis d'identifier un acide de Lewis très efficace : le triflate de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ . L'objectif était donc d'utiliser ce catalyseur afin de développer une version énantiosélective de cette réaction. Un des défis que nous nous sommes fixés était d'effectuer cette réaction en conditions aqueuses. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment,  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  est facilement hydrolysé en présence d'eau, libérant de l'acide triflique dans le milieu.<sup>18</sup> Des études récentes ont montré que  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  pouvait tout de

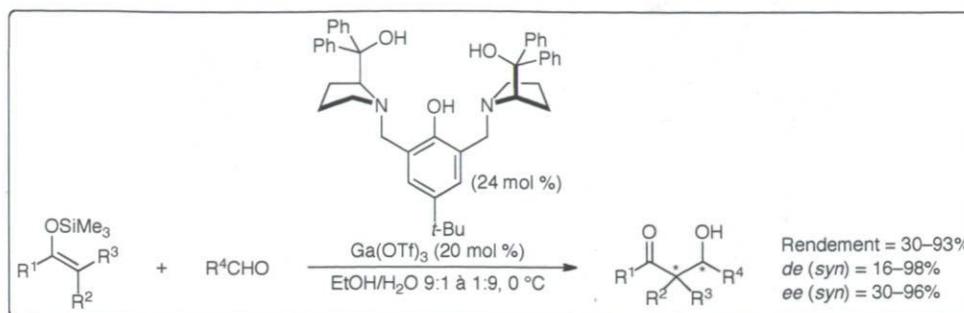
même être utilisé en milieu aqueux lorsque complexé par des ligands basiques.<sup>83</sup> Ces ligands le stabilisent et évitent sa décomposition. La catalyse asymétrique en milieu aqueux par des sels de gallium devient alors possible.

Parmi les cas déjà étudiés, nous pouvons noter que sur de nombreux points, le comportement dans l'eau de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  est similaire à celui de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ .<sup>18c</sup> En effet, le triflate de bismuth est également un acide de Lewis hydrolysé par l'eau mais stabilisé par des ligands basiques<sup>84</sup> comme le montre Kobayashi dans un exemple très spécifique d'hydroxyméthylation.<sup>85</sup> La réaction de divers éthers d'énols silylés avec une solution aqueuse de formaldéhyde catalysée par le complexe  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -bipyridine chirale dans un mélange DME/ $\text{H}_2\text{O}$  permet d'obtenir des cétones  $\beta$ -hydroxylées avec de bons rendements et une haute énantiosélectivité (Schéma 45).<sup>85</sup> Lorsque la réaction est réalisée sans la bipyridine chirale, seule une trace de la cétone  $\beta$ -hydroxylée est détectée. Dans ce cas, l'éther d'énol silylé est décomposé rapidement par l'acide triflique  $\text{HOTf}$  qui est facilement généré par l'hydrolyse de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ .



**Schéma 45.** Réaction d'hydroxyméthylation asymétrique catalysée par un complexe chiral de bismuth

Le seul rapport de catalyse de la réaction de Mukaiyama aldol en milieu aqueux par un sel de gallium a été décrit par Li en 2002.<sup>83</sup> Ici encore, lorsque  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  est utilisé seul en milieu aqueux (mélange  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ), l'éther d'énol silylé est rapidement décomposé par l'acide triflique généré lors de l'hydrolyse de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ . Lorsqu'un ligand basique chiral de type ProPhénol de Trost est ajouté, la réaction de divers éthers d'énols silylés avec des aldéhydes fournit les composés  $\beta$ -hydroxylés correspondants avec de bons rendements et de hautes diastéréo- et énantiosélectivités (Schéma 46).



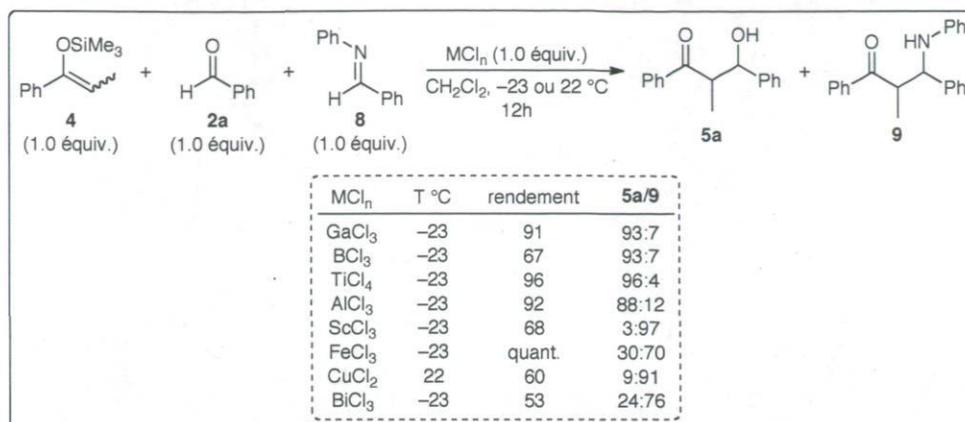
**Schéma 46.** Réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalysée par un complexe chiral de gallium

L'intérêt de l'utilisation de ligands chiraux basiques est donc double : ils permettent d'une part de stabiliser des cations métalliques qui étaient facilement hydrolysables et d'autre part de générer une chiralité au niveau de ces acides de Lewis pour leur utilisation en catalyse asymétrique. Au vu de l'existence d'un seul rapport dans la littérature, il y avait clairement une nécessité de développer la catalyse asymétrique de la réaction de Mukaiyama aldol avec des sels de gallium.

Le choix du ligand chiral qui doit se coordiner au gallium est très important. Un ligand avec une capacité de coordination forte conduit souvent à la réduction de l'acidité de Lewis du cation métallique coordonné et ainsi, à une diminution du rendement du produit désiré. D'un autre côté, une capacité de coordination faible du ligand résulte en la génération de cations métalliques libres coordonnés par le solvant plutôt que par le ligand. Cela entraîne une diminution de l'énantiosélectivité des produits à cause de la compétition entre l'acide de Lewis chiral et achiral. Ce problème doit être résolu en trouvant un ligand chiral qui a une capacité de coordination forte mais qui ne réduit pas trop l'acidité de Lewis du cation métallique.

En général, les cations métalliques sont coordonnés aux atomes d'oxygène ou d'azote des ligands. Il est donc important de connaître l'affinité de ces cations métalliques vis-à-vis de ces atomes. Kobayashi a réalisé une classification des chlorures de nombreux cations métalliques en fonction de leur sélectivité lors de l'activation compétitive d'un aldéhyde et

d'une aldimine : compétition entre réaction de Mukaiyama aldol (produit **5a**) et réaction de Mannich (produit **9**) (Schéma 47).<sup>86</sup>



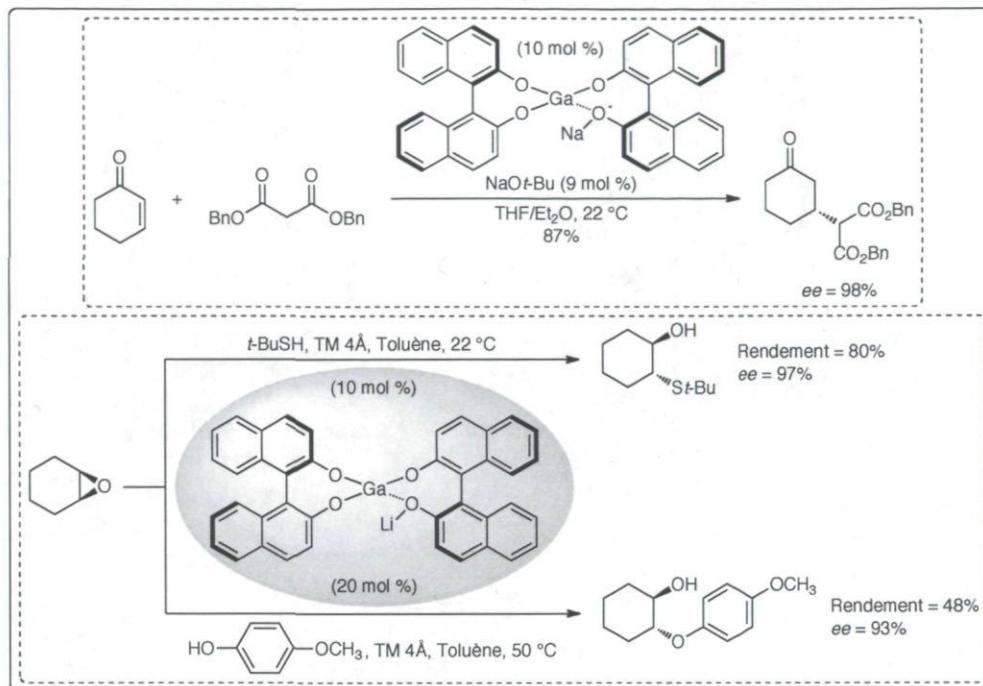
**Schéma 47.** Compétition entre réactions de Mukaiyama aldol et de Mannich médiées par des chlorures de métaux

Le chlorure de gallium GaCl<sub>3</sub> est un composé très intéressant. En effet, il est à la fois fortement réactif (rendement de 91%) et à la fois hautement "aldéhyde sélectif" (Mukaiyama aldol/Mannich **5a/9** 93:7). Ces résultats nous donnent une information primordiale : le cation métallique Ga<sup>3+</sup> présente une meilleure affinité avec les atomes d'oxygène qu'avec les atomes d'azote; le gallium est oxophile. Pour ce projet, nous avons donc utilisé et préparé des ligands chiraux possédant des groupements hydroxyles pour une bonne coordination avec le cation métallique.

Dans la littérature, il existe relativement peu d'exemples de réactions hautement énantiosélectives catalysées par des complexes chiraux de gallium. Les deux grandes classes de ligands qui ont été employées pour de telles réactions sont les ligands de type Binol et Salen (et dérivés).

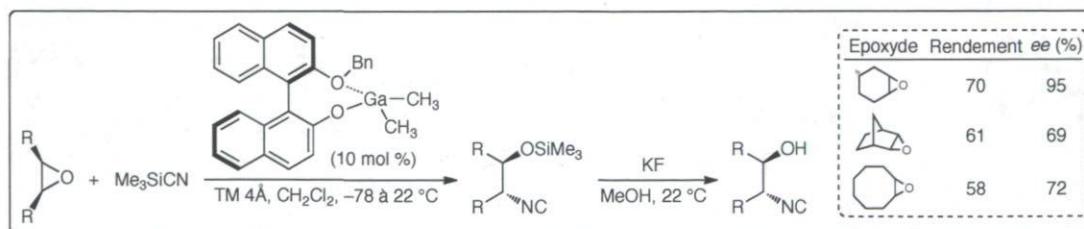
Shibasaki a développé le premier complexe hétérobimétallique de gallium. Il a été appliqué à la catalyse de réactions asymétriques de Michael<sup>87</sup> et d'ouvertures d'époxydes *méso*<sup>88</sup> (Schéma 48). Ces complexes ont pour particularité de posséder au sein d'une même molécule une fonction acide de Lewis (Ga) permettant l'activation des substrats électrophiles (énones ou époxydes) et une fonction de base de Brønsted (Binolate de lithium)

permettant la déprotonation des réactifs nucléophiles utilisés (malonates, thiols ou phénols). Des bis-Binols liés <sup>89</sup> ou des Binols supportés ou immobilisés <sup>90</sup> ont par la suite été développés pour la catalyse asymétrique de ces mêmes réactions.



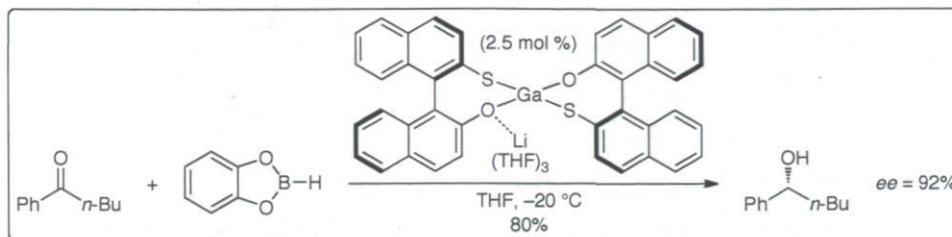
**Schéma 48.** Réactions asymétriques de Michael et d'ouvertures d'époxydes *méso* catalysées par un complexe hétérobimétallique de gallium

En 2003, Zhu et Pan décrivent l'isocyanosilylation asymétrique d'époxydes *méso* avec  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  catalysée par un complexe chiral de gallium. Le ligand utilisé est un dérivé monoéther du Binol. Des énantiosélectivités de 69–95% ont été obtenues, mais l'étendue de la réaction reste encore à démontrer puisque seuls trois époxydes ont été utilisés (Schéma 49).<sup>91</sup>



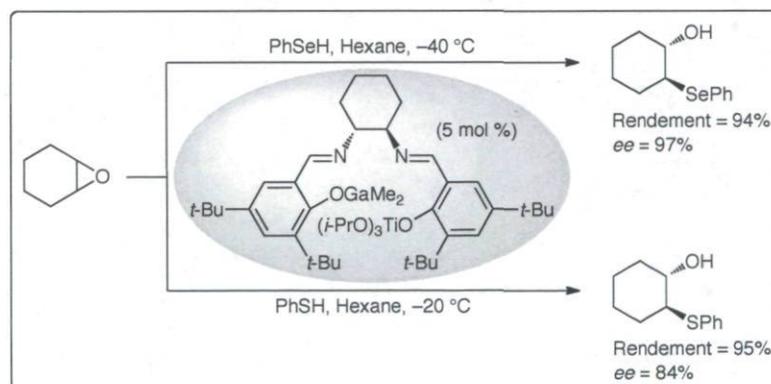
**Schéma 49.** Isocyanosilylation asymétrique catalysée par un complexe chiral de gallium

Des complexes hétérobimétalliques de gallium ont également été utilisés pour des réactions de réduction de cétones asymétriques. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant un ligand de type monothiobinaphthol (Schéma 50).<sup>92</sup>

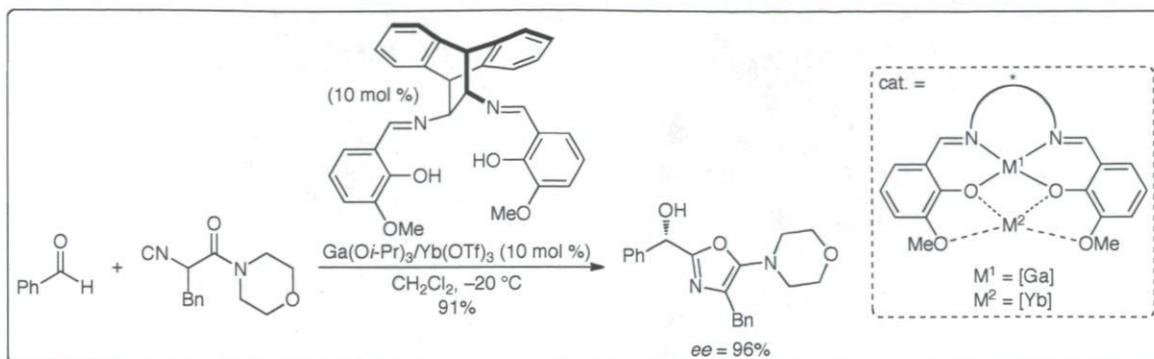


**Schéma 50.** Réduction asymétrique de cétones par un complexe hétérobimétallique de gallium

La catalyse asymétrique par des complexes chiraux Gallium–Salen a initialement été développée par Zhu pour des réactions d'ouverture d'époxydes *méso* avec des sélénols et des thiols (Schéma 51).<sup>93</sup> Les auteurs utilisent un complexe hétérobimétallique Ga/Ti et ont montré l'effet synergique de la présence des deux métaux. En 2009, Matsunaga et Shibasaki utilisent un complexe chiral hétérobimétallique Ga/Yb pour la catalyse asymétrique de l'addition d'isocyanates sur des aldéhydes (Schéma 52).<sup>94</sup>

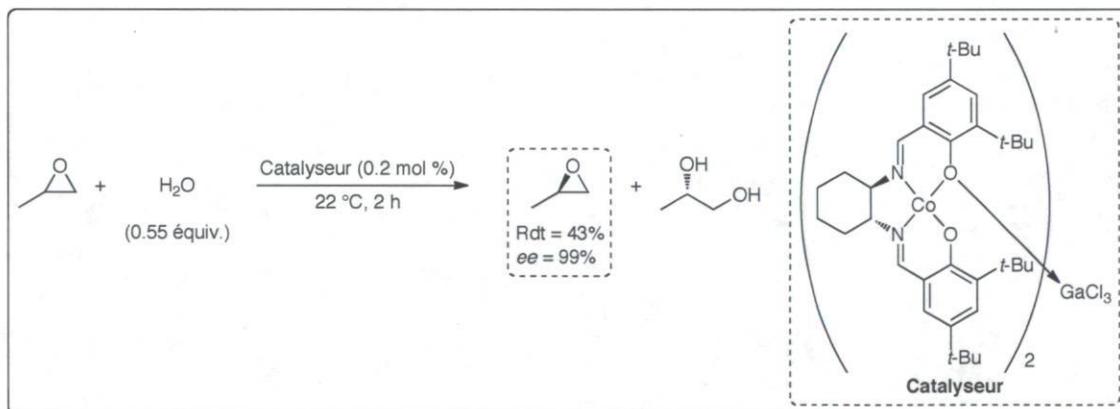


**Schéma 51.** Réactions d'ouverture d'époxydes *méso* asymétriques avec des sélénols et des thiols catalysées par un complexe hétérobimétallique Ga/Ti



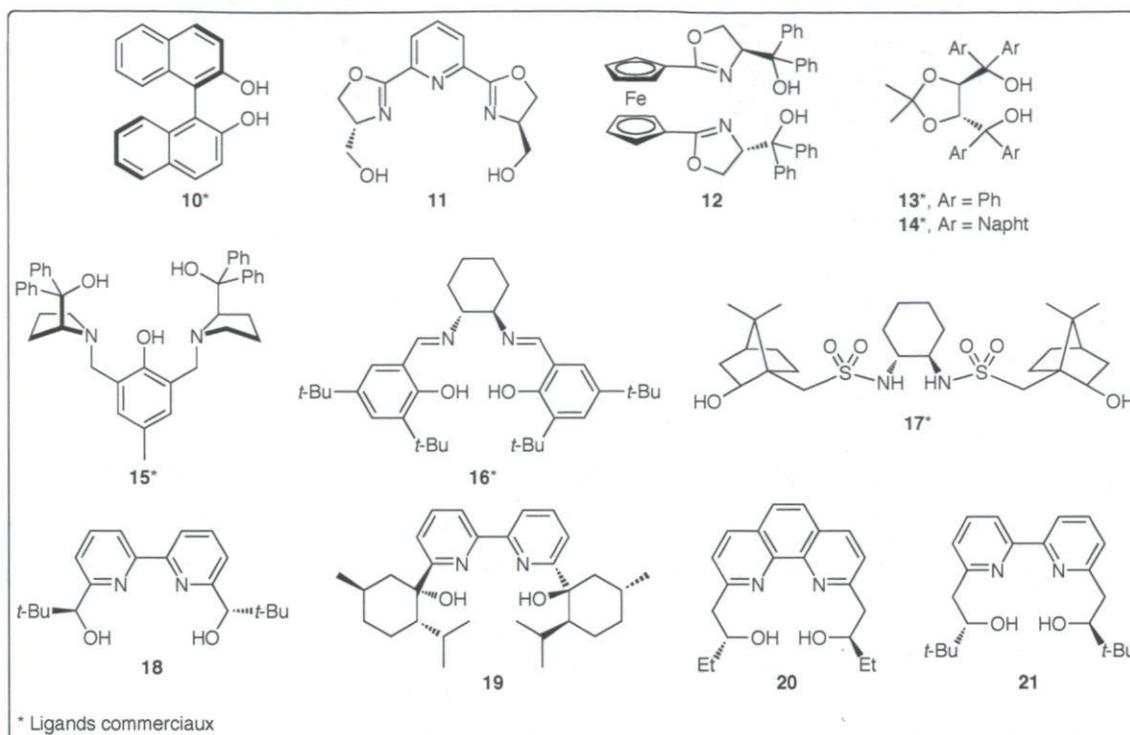
**Schéma 52.** Réaction d'addition asymétrique d'isocyanates sur des aldéhydes catalysée par un complexe hétérobimétallique Ga/Yb

Enfin, un complexe hétérobimétallique Co/Ga a été développé par Kim pour des réactions de dédoublement cinétique d'époxydes racémiques (Schéma 53).<sup>95</sup> Les auteurs montrent également l'effet synergique de la présence des deux métaux sur l'énantiosélectivité et la vitesse de la réaction.



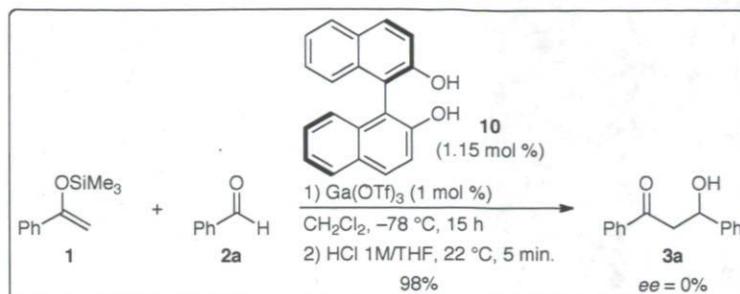
**Schéma 53.** Dédoublement cinétique d'époxyde racémique par un complexe hétérobimétallique Co/Ga

Dans le cadre de mon projet de réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalysée par des sels de gallium, les ligands qui ont été sélectionnés sont de type ligands à symétrie  $C_2$  dihydroxylés (Schéma 54). Certains de ces ligands sont commerciaux et ont été utilisés directement. D'autres ont été synthétisés et la préparation de certains d'entre eux est décrite au Chapitre 5.



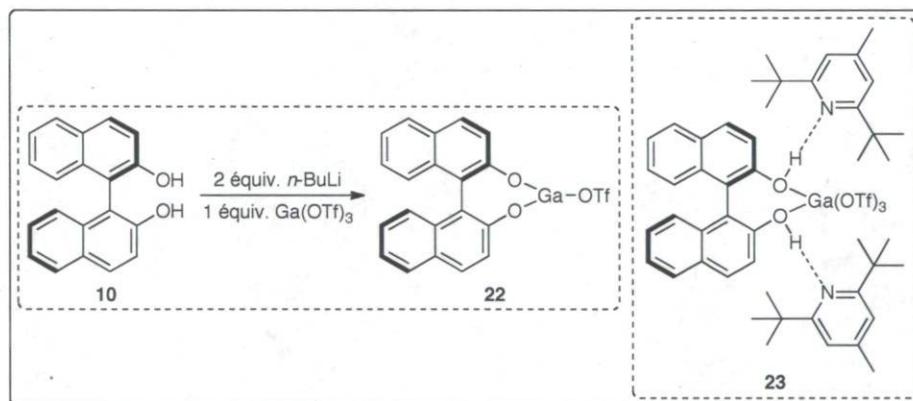
**Schéma 54.** Ligands chiraux à symétrie  $C_2$  utilisés pour la catalyse asymétrique de la réaction de Mukaiyama aldol par des sels de gallium

Le premier ligand à avoir été étudié est le (*R*)-Binol **10**. Ce ligand a été sélectionné pour les premiers tests car il s'agit d'un ligand simple qui est disponible commercialement.<sup>96</sup> Dans un premier temps, les mêmes conditions réactionnelles qui avaient été utilisées pour la réaction de Mukaiyama aldol racémique ont été employées en ajoutant le Binol (1.15 équiv.) dans le milieu réactionnel. Après hydrolyse acide de l'aldol silylé intermédiaire, le produit racémique a été obtenu avec un excellent rendement (Schéma 55). Compte tenu des résultats très similaires obtenus entre la version racémique et la version énantiosélective, nous pouvons supposer que le ligand n'interagisse pas avec le gallium dans cette réaction (comparer Schéma 55 et Tableau 1, entrée 5).



**Schéma 55.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe Binol–Ga(OTf)<sub>3</sub>

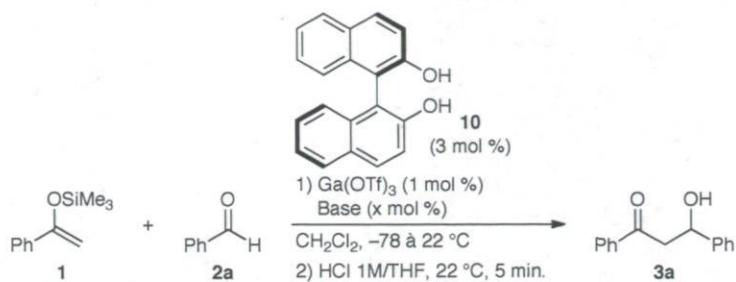
Afin de forcer la complexation entre le Binol et le gallium, nous avons décidé d'ajouter une base dans le milieu réactionnel. En fonction du  $pK_a$  de celle-ci, nous pouvons envisager soit la déprotonation complète du Binol et sa complexation de façon covalente avec le gallium, soit l'affaiblissement des liaisons oxygène-hydrogène des alcools du Binol afin de renforcer les liaisons oxygène-gallium du complexe formé (Schéma 56). Ce phénomène a déjà été mis en évidence par Kobayashi avec d'autres métaux.<sup>97</sup>



**Schéma 56.** Rôle de la base pour la formation du catalyseur chiral

Quatre bases ont été testées dans la réaction : Et<sub>3</sub>N, 2,6-di-*t*-butyl-3-méthylpyridine (DTMP), *n*-BuLi et NaH (Tableau 7). Les réactions ont été réalisées à –78 °C puis réchauffées à 22 °C car aucune conversion n'était observée à basse température. Avec la triéthylamine, aucun produit n'a été formé (entrée 1) et des rendements très faibles ont été obtenus avec les autres bases (entrées 2–4). Malheureusement, les produits formés étaient tous racémiques.

**Tableau 7.** Influence de la base pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe Binol–Ga(OTf)<sub>3</sub>

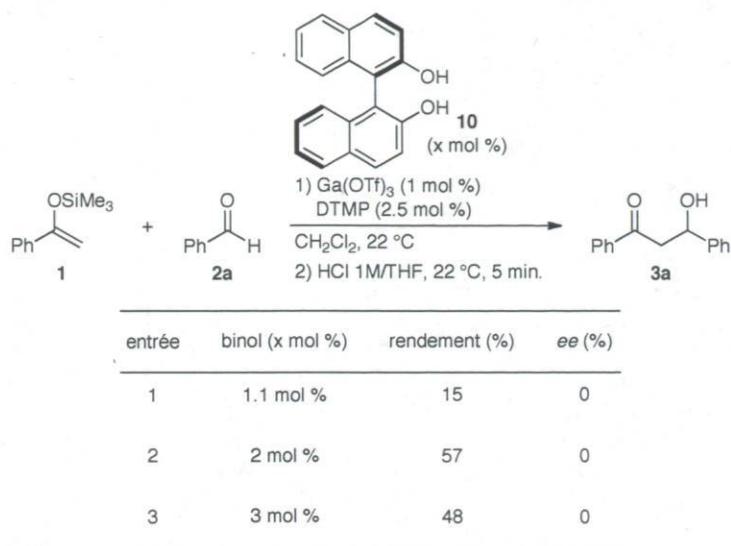


entrée	base (x mol %)	rendement (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	Et <sub>3</sub> N (2.5 mol %)	–	–
2	DTMP (3 mol %)	6	0
3	<i>n</i> -BuLi (6 mol %)	7	0
4	NaH (6 mol %)	10	0

<sup>a</sup> Binol (1.15 mol %)

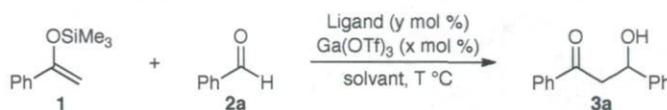
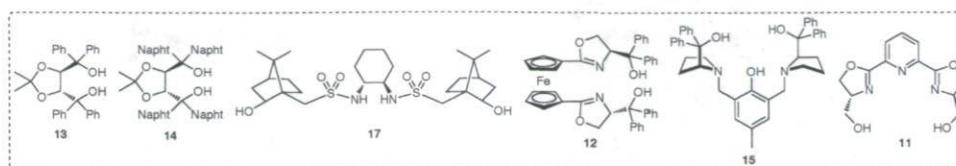
Pour terminer l'étude du Binol comme ligand chiral, l'influence du ratio ligand/métal a été examinée en présence de DTMP à 22 °C (Tableau 8). En effectuant les réactions directement à température ambiante, des rendements plus élevés ont été obtenus notamment dans le cas des ratios ligand/métal 2:1 et 3:1 (entrées 2–3). Cependant, ces essais n'ont pas permis d'obtenir d'aldols énantiométrisés.

**Tableau 8.** Influence du ratio ligand/métal pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe Binol–Ga(OTf)<sub>3</sub>



D'autres ligands ont par la suite été testés pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Ga(OTf)<sub>3</sub>. L'objectif principal de ce projet étant de trouver de nouvelles méthodes pour la synthèse en conditions aqueuses, nous souhaitions trouver un ligand qui permettrait de stabiliser le triflate de gallium afin d'éviter son hydrolyse. Divers ligands dihydroxylés ont donc été testés en conditions aqueuses (EtOH/H<sub>2</sub>O ou DME/H<sub>2</sub>O) (Tableau 9). Pour tous les ligands testés en utilisant un ratio ligand/métal 1.2:1 à 1.5:1 (entrées 1–6), on a observé une hydrolyse rapide de l'éther d'énol silylé et des aldols n'ont pu être isolés dans le cas de l'utilisation des ligands ProPhénol **15** et pyridine bisoxazoline (Pybox) **11**. Un excès énantiomérique modéré est obtenu avec le ligand **15**, cependant, les conditions réactionnelles utilisées sont très proches de celles déjà décrites dans la littérature par Li.<sup>83</sup> De façon très intéressante, nous avons pu remarquer que dans le cas des ligands **15** et **11**, l'utilisation de ratios ligand/métal 3:1 permettait d'éviter l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé (entrées 7–8). Ces ligands stabilisent donc efficacement le triflate de gallium en conditions aqueuses. Malheureusement dans ce cas, la conversion était si faible que les aldols n'ont pas pu être isolés.

**Tableau 9.** Réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses catalysée par des complexes chiraux de Ga – Influence du ligand – Éther d'énol silylé **1**



entrée	Ga(OTf) <sub>3</sub> (x mol %)	ligand (y mol %)	solvant	T (°C)	rendement (%)	ee (%)
1	10 mol %	<b>13</b> (12 mol %)	EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	0	– <sup>a</sup>	–
2	10 mol %	<b>14</b> (12 mol %)	EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	0	– <sup>a</sup>	–
3	5 mol %	<b>17</b> (6 mol %)	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	22	– <sup>a</sup>	–
4	5 mol %	<b>12</b> (6 mol %)	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	22	– <sup>a</sup>	–
5	10 mol %	<b>15</b> (12 mol %)	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	0	10 <sup>a</sup>	64
6	5 mol %	<b>11</b> (7.5 mol %)	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	0	2 <sup>a</sup>	0
7	5 mol %	<b>15</b> (15 mol %)	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	0 à 22	– <sup>b</sup>	–
8	5 mol %	<b>11</b> (15 mol %)	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	0 à 22	– <sup>b</sup>	–

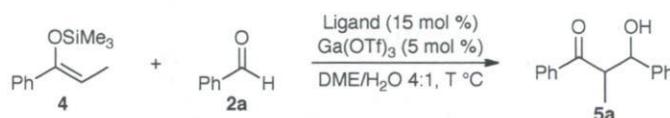
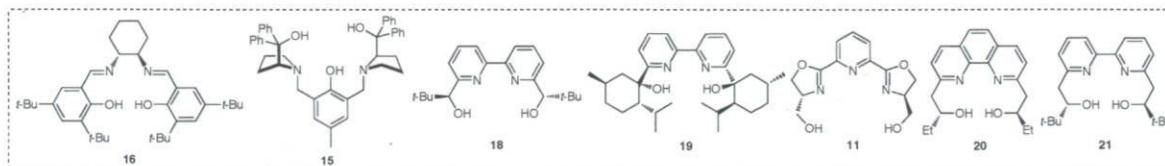
<sup>a</sup> Hydrolyse rapide de l'éther d'énol silylé (ratio ligand/Ga 1.2:1 à 1.5:1)

<sup>b</sup> Hydrolyse très lente de l'éther d'énol silylé (ratio ligand/Ga 3:1)

L'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone **4**, qui a souvent montré une meilleure stabilité et réactivité en conditions aqueuses,<sup>83</sup> a ensuite été utilisé afin d'obtenir des informations sur la diastéréosélectivité en plus de l'énantiosélectivité. Différents ligands ont été testés en conditions aqueuses. Le ratio ligand/métal a été fixé à 3:1 afin de limiter l'hydrolyse de Ga(OTf)<sub>3</sub> (Tableau 10). Un bon rendement et d'excellentes valeurs de sélectivité ont été obtenus dans le cas de l'utilisation du ligand ProPhénol **15** (entrée 2). Cependant, ces résultats sont très proches de ceux initialement rapportés par le groupe de Li (*syn/anti* = 89:11, *ee (syn)* = 87%).<sup>83</sup> Pour tous les autres ligands, des rendements très faibles ont été obtenus, principalement dû à l'hydrolyse rapide de l'éther d'énol silylé dans les conditions réactionnelles. Seul le ligand **11** montre une stabilisation très efficace contre

l'hydrolyse de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  et le rendement faible est seulement dû à un problème de conversion. Dans certains cas, des diastéréosélectivités très intéressantes sont obtenues (*syn/anti* = 93:7, entrée 6) mais les énantiosélectivités restent décevantes (*ee* < 17%).

**Tableau 10.** Réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses catalysée par des complexes chiraux de Ga – Influence du ligand – Ether d'énol silylé **4**



entrée	ligand	T (°C)	rendement (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	16	0	–	–	–
2	15	0 à 22	69	90:10	91
3	18	0	4	84:16	11
4	19	0	5	84:16	6
5	11	0 à 22	3	59:41	0
6	20	22	4	93:7	17
7	21	22	4	75:25	12

#### 1.4 Conclusions – Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par des sels de gallium

Le triflate de gallium  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  s'est révélé être un acide de Lewis très efficace pour la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective. Des diastéréosélectivités modérées à très bonnes, notamment avec les aldéhydes aromatiques, ont été obtenues en utilisant des charges catalytiques très basses (0.01 mol % – 1.0 mol %). Les aldols sont obtenus avec de bons rendements dans des conditions très douces, ce qui pourrait rendre cette nouvelle méthode très utile pour la préparation de molécules plus complexes.

La catalyse asymétrique de la réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses par des sels de gallium reste un défi majeur. La stabilisation du cation métallique est primordiale et nos études ont permis de mettre en évidence un nouveau ligand efficace pour ce rôle : le ligand Pybox **11**. Même si les rendements et les énantiosélectivités obtenues sont très faibles, d'excellentes diastéréosélectivités ont pu être atteintes (*syn/anti* jusqu'à 93:7). En plus de Ga(OTf)<sub>3</sub>, de nombreux autres triflates de métaux ont été testés dans cette réaction en conditions aqueuses avec les mêmes ligands : Al(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, In(OTf)<sub>3</sub>, Sb(OTf)<sub>3</sub>, Eu(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Pb(OTf)<sub>2</sub>, Bi(OTf)<sub>3</sub>. Cependant, aucune énantiosélectivité intéressante (*ee* < 20%) n'a pu être obtenue. D'autres ligands chiraux restent donc à être identifiés pour la stabilisation du triflate de gallium en milieu aqueux et son utilisation en catalyse asymétrique.

## B. Réaction d'allylation de Sakurai catalysée par des sels de bismuth

### 1.5 Introduction

La réaction d'allylation de Sakurai de composés carbonylés est l'une des plus importantes réactions de formation de liaisons carbone-carbone en chimie organique (Schéma 57).<sup>98</sup> La synthèse énantiosélective d'alcools homoallyliques est un objectif essentiel en synthèse asymétrique. En effet, les alcools homoallyliques énantio-enrichis sont des motifs importants présents dans de nombreux composés biologiquement actifs.<sup>99</sup> En plus des processus qui utilisent des quantités stœchiométriques de réactifs chiraux,<sup>100</sup> plusieurs méthodes catalytiques asymétriques ont été développées. Les catalyseurs chiraux utilisés sont des acides ou des bases de Lewis/Brønsted.<sup>101</sup> Pour la catalyse par acide de Lewis, des charges catalytiques de 10–20 mol % sont typiquement décrites. Cet inconvénient, combiné à l'utilisation de métaux toxiques et coûteux, réduit fortement l'intérêt de telles méthodes.



**Schéma 57.** Réaction d'allylation catalysée par un acide de Lewis MX<sub>n</sub>

Des réactions d'allylation asymétriques catalytiques utilisant des complexes chiraux de bismuth n'ont jamais été publiées, malgré l'intérêt de plus en plus marqué pour l'utilisation de catalyseurs acide de Lewis dérivés du bismuth(III) dans de nombreuses transformations organiques.<sup>85,102</sup> En effet, le faible coût et la faible toxicité des sels de bismuth en font des catalyseurs particulièrement intéressants.<sup>102a</sup>

Une méthode énantiosélective d'allylation d'aldéhydes aromatiques a été décrite par notre groupe en utilisant un allyltributylstannane et un nouveau complexe chiral Bi(OTf)<sub>3</sub>–(*R,R*)-ProPhénol **15**.<sup>103</sup>

### 1.6 Réaction d'allylation énantiosélective

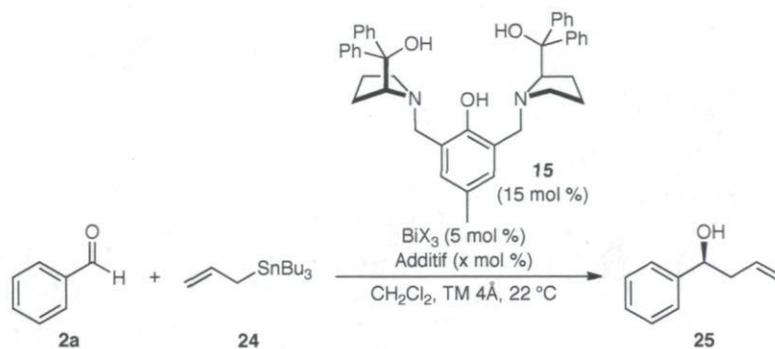
Les résultats d'optimisation et l'application de la méthode à divers aldéhydes aromatiques ont été réalisés par un étudiant au doctorat du groupe, le Dr. Zhiya Li. Pour ma part, je me suis intéressé à l'identification et la caractérisation des espèces catalytiques impliquées dans cette réaction. Ces deux parties sont présentées ci-dessous.

#### 1.6.1 Optimisation de la réaction et son application (Dr. Zhiya Li)

La réaction modèle utilisée pour l'optimisation de la réaction est l'addition d'allyltributylstannane sur le benzaldéhyde en utilisant une quantité catalytique de sel de bismuth et le ligand chiral (*R,R*)-ProPhénol **15**. Ce ligand, initialement décrit par Trost,<sup>62a,104</sup> a été utilisé dans de nombreuses réactions.<sup>83,105</sup> Le complexe chiral est préparé en mélangeant BiX<sub>3</sub> (5 mol %) et le ligand ProPhénol **15** (15 mol %) dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaire. Après 5 h 30 sous agitation, le benzaldéhyde est rajouté, suivi de l'allyltributylstannane. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 11. Des additifs, comme le 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène (éponge à protons) ou la base de Hünig, sont utilisés pour éviter toute trace d'acide triflique dans le milieu.<sup>106</sup> Un bon niveau de sélectivité est déjà atteint en absence de base (entrée 1). Cependant, l'utilisation de tels additifs permet d'améliorer l'énantiosélectivité de l'alcool homoallylique **25**, les deux bases étant aussi efficaces (entrées 2–3). Bi(OTf)<sub>3</sub> s'est révélé plus efficace que Bi(ONf)<sub>3</sub> ou BiBr<sub>3</sub> (entrées 4–7). Bi(OTf)<sub>3</sub>, utilisé avec 50 mol % de base de Hünig, permet d'atteindre la plus haute énantiosélectivité (entrées 4–5). Un meilleur

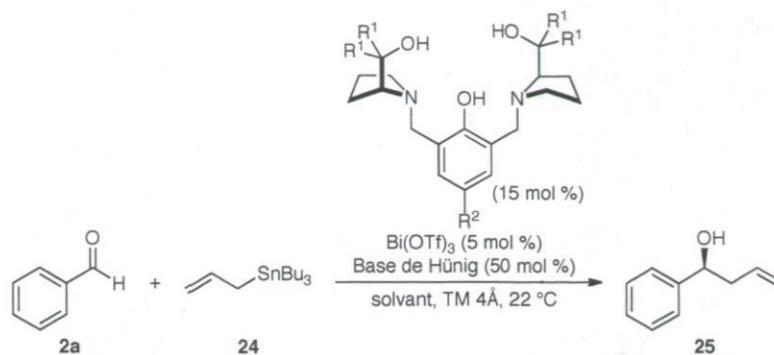
rendement et une légère amélioration de l'énantiosélectivité sont obtenus en utilisant  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  anhydre (comparer entrées 4 et 5).

**Tableau 11.** Optimisation des conditions réactionnelles – Effets du sel de bismuth et des additifs



entrée	$\text{BiX}_3$	additif (x mol %)	rendement (%)	<i>er</i>
1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	–	70	82:18
2	$\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Éponge à protons (15 mol %)	69	92:8
3	$\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Base de Hünig (15 mol %)	53	92:8
4	$\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Base de Hünig (50 mol %)	62	93:7
5	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	Base de Hünig (50 mol %)	76	94:6
6	$\text{Bi}(\text{ONf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Base de Hünig (15 mol %)	46	89:11
7	$\text{BiBr}_3$	Base de Hünig (50 mol %)	42	88:12

L'influence du solvant et de la structure du ligand a ensuite été étudiée (Tableau 12). Les réactions réalisées dans le THF, le toluène ou sans solvant ne sont pas aussi efficaces que celles effectuées dans le dichlorométhane (entrées 1–4). Avec les meilleures conditions dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mais en utilisant différents ligands ProPhénol, les alcools homoallyliques correspondants sont systématiquement obtenus avec une légère baisse de l'énantiosélectivité (entrées 5–7). De plus, de moins bonnes sélectivités sont obtenues avec des ratios ligand/métal 1:1 et 2:1 par rapport au ratio 3:1.<sup>107</sup>

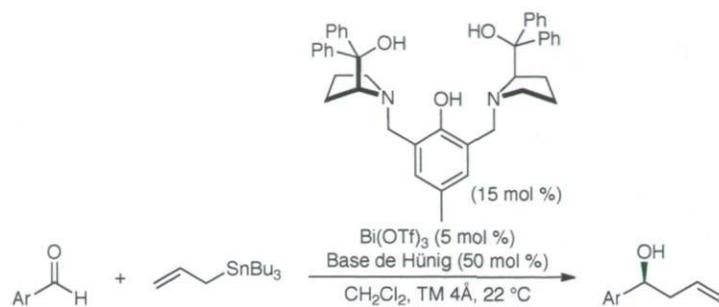
**Tableau 12.** Optimisation des conditions réactionnelles – Effet du solvant et du ligand

entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	solvant	rendement (%)	<i>er</i>
1	Ph	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	76	94:6
2	Ph	Me	THF	55	85:15
3	Ph	Me	PhMe	5	77:23
4 <sup>a</sup>	Ph	Me	–	47	81:19
5	1-Naphthyl	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	90:10
6	Ph	F	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	61	91:9
7	Ph	<i>t</i> -Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82	93:7

<sup>a</sup> Additif = Éponge à protons

Les conditions optimales développées ont ensuite été appliquées à différents aldéhydes aromatiques (Tableau 13). Les alcools homoallyliques correspondants sont généralement obtenus avec de bons rendements et de hautes énantiosélectivités (93:4 à 96:4 *er*). Les naphthyl carboxaldéhydes se sont avérés être de bons électrophiles pour cette réaction (entrées 7–9). Les conditions réactionnelles ont également été appliquées à un aldéhyde hétéroaromatique, le 2-thionyl carboxaldéhyde (entrée 10). L'alcool homoallylique est obtenu avec un rendement un peu plus faible mais avec une très bonne énantiosélectivité.

**Tableau 13.** Réaction d'allylation énantiosélective d'aldéhydes aromatiques catalysée par un complexe chiral de bismuth



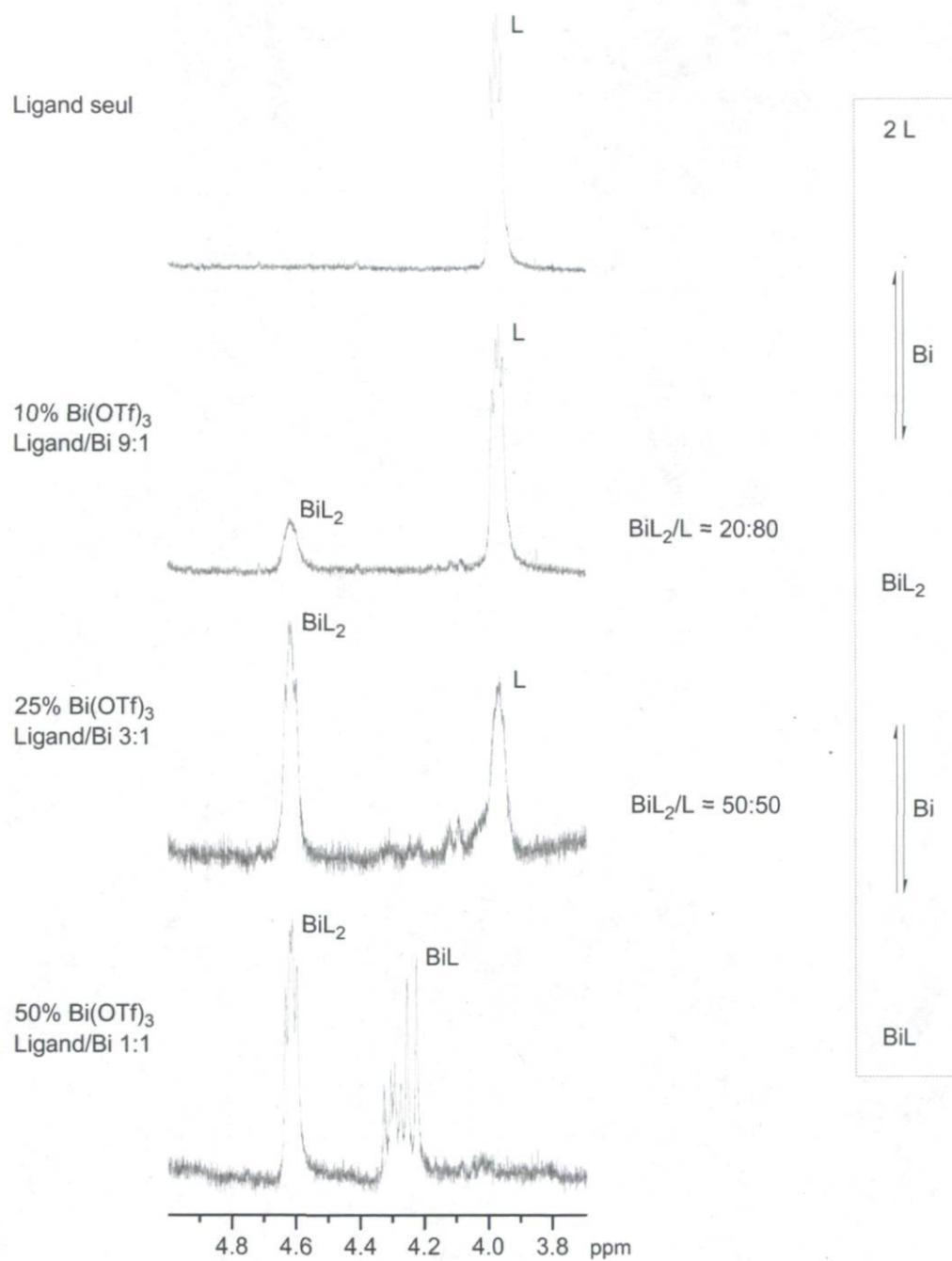
entrée	Ar	rendement (%)	<i>er</i>
1	Ph	76	94:6
2	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	69	95:5
3	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	93:7
4	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	93:7
5	4- <i>n</i> -BuO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54	94:6
6	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	94:6
7	1-Naphthyl	84	96:4
8	2-Naphthyl	78	94:6
9	4-Methyl-1-naphthyl	79	95:5
10	2-Thionyl	65	95:5

### 1.6.2 Identification et caractérisation des espèces catalytiques (Baptiste Plancq)

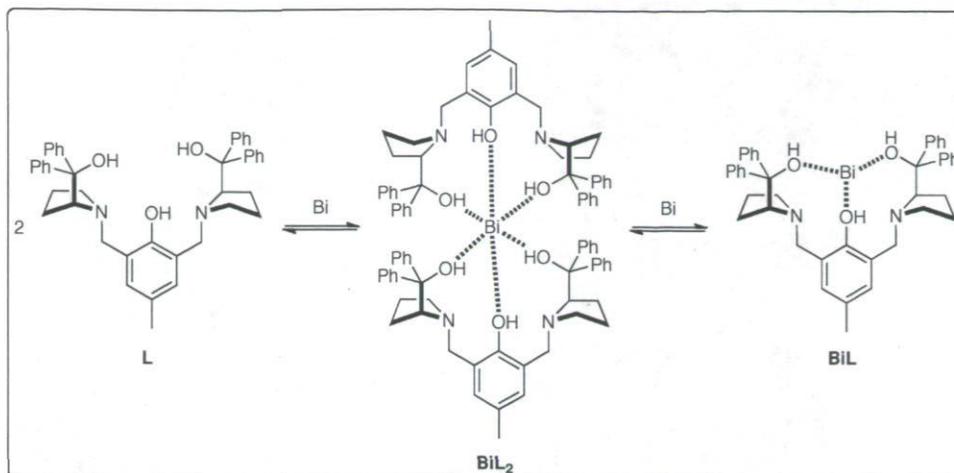
De nombreux efforts de caractérisation ont été menés afin d'avoir une meilleure compréhension des espèces catalytiques impliquées dans la réaction. Dans un premier temps, de nombreux essais de cristallisation ont été réalisés (environ 75 essais). Nous avons fait varier successivement différents paramètres : le sel de bismuth, le solvant, le ratio ligand/Bi et les conditions de cristallisation (par refroidissement, par évaporation lente, par diffusion). Malheureusement, aucun de ces essais n'a permis d'obtenir de cristaux du complexe ligand-Bi pouvant être analysés par diffraction des rayons X.

Nous nous sommes alors intéressés à d'autres techniques de caractérisation : la RMN du proton et la spectrométrie de masse. Après de nombreux essais infructueux, des protocoles ont pu être mis au point afin d'obtenir les premiers résultats exploitables.

Les analyses RMN ont été réalisées dans du DMSO deutéré sec (DMSO 99.9% D, <50 ppm d'eau). Des solutions stock de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  et de ligand ProPhénol fraîchement préparées ont été utilisées. Dans un premier temps, le spectre RMN  $^1\text{H}$  du ligand seul est mesuré puis des volumes précis de solution stock de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  sont ajoutés successivement afin d'obtenir les spectres RMN  $^1\text{H}$  correspondant à différents ratios ligand/Bi (Figure 2). Lors de l'ajout successif de bismuth, de nouvelles espèces apparaissent. Sur le spectre RMN, de nombreux signaux se superposent, rendant l'interprétation souvent très difficile. Cependant, la zone comprise entre 3.7 et 5.0 ppm reste relativement claire et interprétable. Nous nous sommes donc focalisés sur cette partie du spectre pour notre analyse. Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du ligand seul, le signal à  $\delta = 4.0$  ppm correspond à deux des quatre protons benzyliques diastéréotopiques du ligand. Lorsque 10% de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  est ajouté à la solution de ligand **15** (ligand/Bi 9:1), un nouveau signal à  $\delta = 4.6$  ppm apparaît. Ce déblindage important des protons benzyliques suggère une forte interaction entre le bismuth et le ligand. Les intégrations relatives entre ce nouveau signal et celui du ligand sont proportionnellement reliées à la quantité de bismuth introduite (avec un ratio 2:1). En effet, lorsque 10% de Bi est ajouté, le nouveau signal est présent à 20%. À 25% de Bi, le signal atteint 50% et celui-ci disparaît complètement lorsque le pourcentage de Bi est de 50%. Ces résultats indiquent que 2 équivalents de ligand (L) et 1 équivalent de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  forment un complexe  $\text{BiL}_2$ . En ajoutant plus de bismuth au mélange contenant 25%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  (ligand/Bi 3:1), on remarque l'apparition d'un autre signal à  $\delta = 4.3$  ppm. Ce signal correspondrait à un complexe  $\text{BiL}$ . En effet, en supposant qu'il existe un équilibre entre une forme  $\text{BiL}_2$  et  $\text{BiL}$ , et selon le principe de Le Chatelier, celui-ci serait déplacé vers la formation de  $\text{BiL}$  en augmentant la concentration en Bi (Schéma 58).

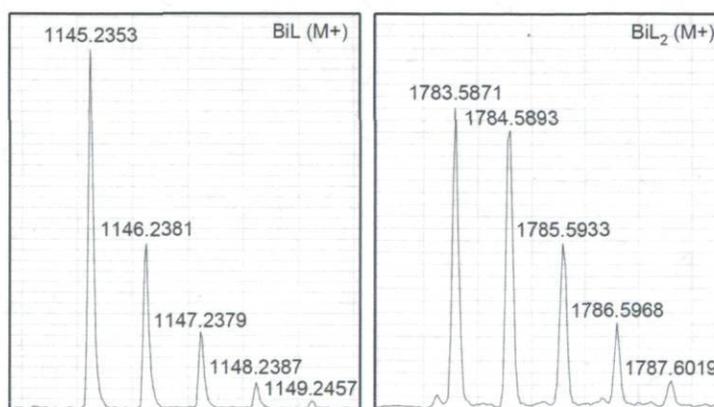


**Figure 2.** Analyses RMN <sup>1</sup>H de différents ratios ligand/Bi



**Schéma 58.** Hypothèse d'équilibre entre les complexes BiL et BiL<sub>2</sub>

L'hypothèse de la présence des complexes BiL<sub>2</sub> et BiL est appuyée par des preuves spectrométriques. En effet, le mélange contenant 50% Bi(OTf)<sub>3</sub> a été analysé par spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) et les complexes BiL et BiL<sub>2</sub> ont pu être observés en tant que complexes mono-cationiques ayant perdu un contre-ion triflate (Figure 3).<sup>108</sup> Les résultats RMN nous ont également permis de corroborer les résultats obtenus pour la réaction d'allylation énantiosélective en terme de ratio ligand/Bi. En effet, les meilleures énantiosélectivités sont obtenues avec un ratio ligand/Bi 3:1 (25% Bi(OTf)<sub>3</sub>) qui correspond à la présence du complexe BiL<sub>2</sub> uniquement. En augmentant la quantité de bismuth, nous observons l'apparition du complexe BiL qui semble néfaste pour la sélectivité (**15**/ Bi(OTf)<sub>3</sub> = 1:1 ; *er* = 76:24)<sup>107</sup>



**Figure 3.** Analyse HRMS des complexes BiL et BiL<sub>2</sub>

### 1.7 Conclusions – Réaction d'allylation de Sakurai catalysée par des sels de bismuth

Une réaction d'allylation énantiosélective catalytique a été développée en utilisant un complexe chiral  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ –(*R,R*)-ProPhénol. Il s'agit du premier exemple d'allylation d'aldéhyde catalysée par un complexe chiral de bismuth(III). De hautes énantiosélectivités et de bons rendements ont été obtenus avec des aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques. Les conditions développées ont également été appliquées à des aldéhydes aliphatiques et des résultats non optimisés très prometteurs ont été obtenus.<sup>109</sup> La méthode développée a l'avantage d'utiliser une faible charge catalytique d'un acide de Lewis non toxique. De plus, l'acide de Lewis et le ligand sont disponibles commercialement et le ligand est facilement recyclable. Les premières preuves de structure du pré-catalyseur impliqué dans ces réactions ont été présentées. Les données RMN  $^1\text{H}$  et HRMS suggèrent la formation d'un complexe formé de deux ligands et d'un bismuth. C'est avec ce complexe que les meilleures sélectivités sont atteintes. Ces études ont également permis de proposer une explication aux meilleurs résultats obtenus avec des ratios ligand/Bi 3:1 grâce à des principes simples. Des tentatives de cristallisation du complexe sont toujours en cours afin de conforter la structure du pré-catalyseur proposé.

**Chapitre 2 : Utilisation de diamines chirales à symétrie  $C_2$  pour les réactions énantiosélectives de Mukaiyama aldol et de Henry**

## Chapitre 2 : Utilisation de diamines chirales à symétrie $C_2$ pour les réactions énantiosélectives de Mukaiyama aldol et de Henry

### 2.1 Introduction

Au cours de mon doctorat, de nombreux ligands chiraux ont été synthétisés et testés en catalyse asymétrique. Même si certains ligands chiraux ont été préparés en 5 ou 6 étapes, nous avons privilégié des synthèses courtes (2 à 3 étapes), et si possible convergentes. Ainsi, il a été possible d'obtenir rapidement une grande bibliothèque de ligands chiraux. Les diamines chirales à symétrie  $C_2$  sont représentatives des ligands pouvant être préparés très rapidement de façon convergente (Schéma 59). La première étape de la synthèse consiste au dédoublement de la cyclohexanediamine racémique par l'acide tartrique.<sup>110</sup> Le sel de tartrate est obtenu avec un excellent rendement (rendement théorique max. = 50%). Cette réaction peut être effectuée sur grosse quantité et il est facile d'obtenir plusieurs grammes de sel de tartrate énantiopur. Plusieurs aldéhydes peuvent ensuite réagir avec le sel de tartrate pour donner, par amination réductrice, une grande variété de diamines chirales.

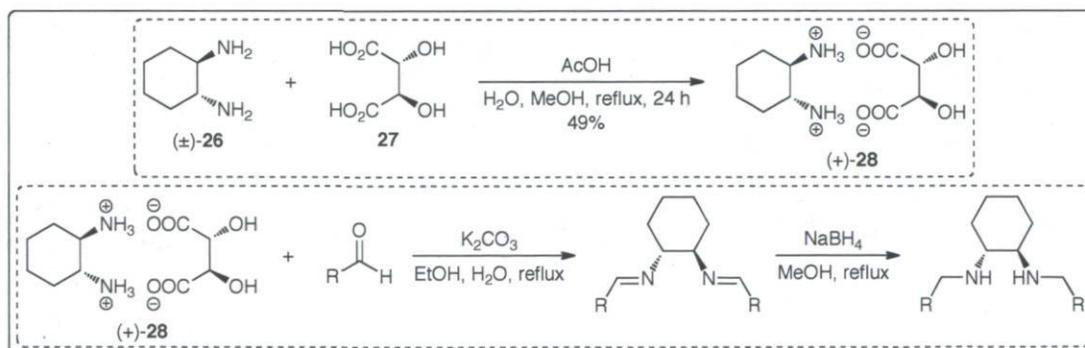
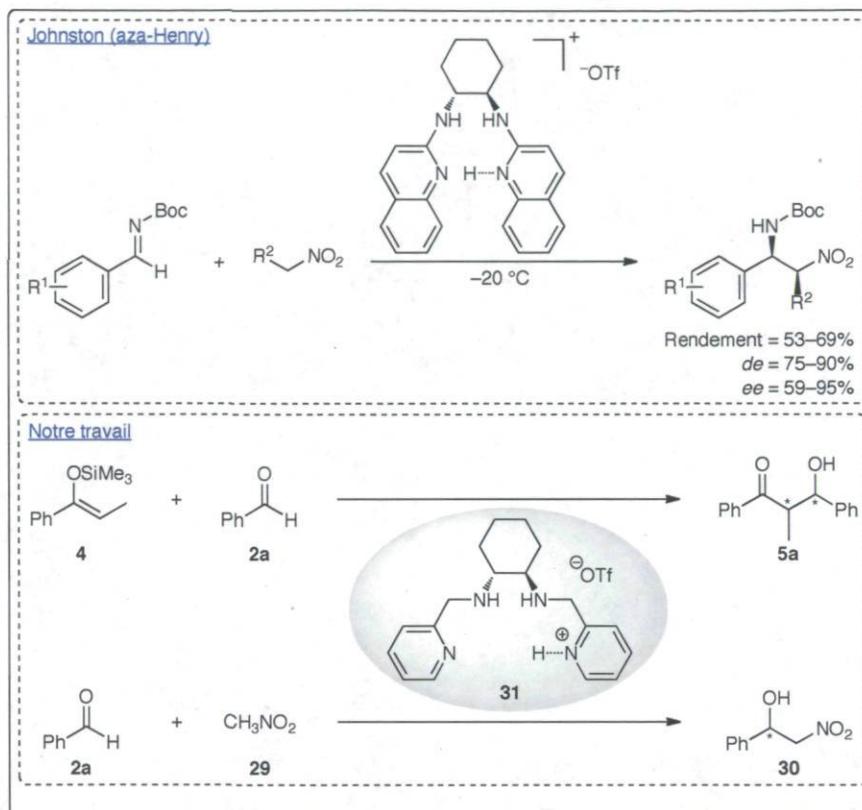


Schéma 59. Synthèse de diamines chirales à symétrie  $C_2$

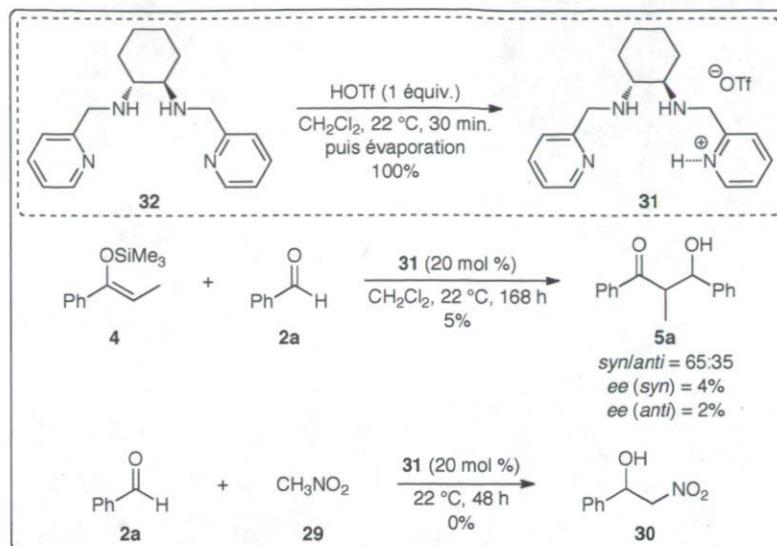
Le premier ligand synthétisé, possédant des groupements pyridyles, avait initialement été préparé pour un projet d'organocatalyse par acide de Brønsted. En effet, en

s'appuyant sur des travaux de Johnston,<sup>111</sup> nous souhaitons développer un nouveau catalyseur acide de Brønsted chiral pour son utilisation en réaction de Mukaiyama aldol ou de Henry (Schéma 60).



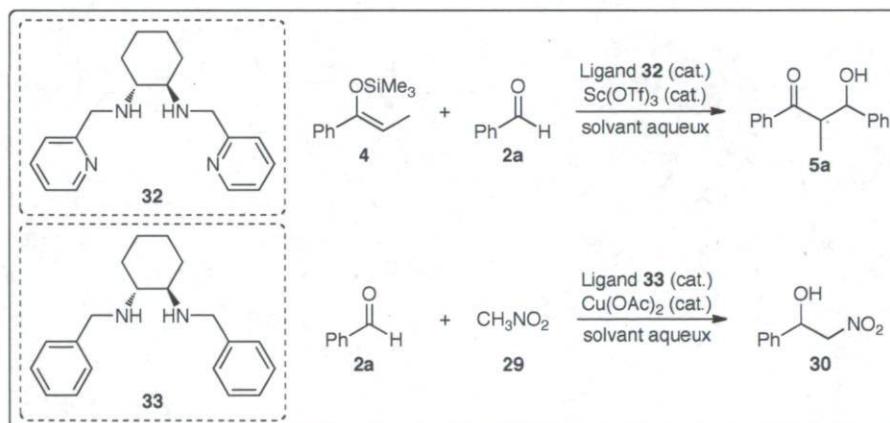
**Schéma 60.** Catalyse de la réaction de Mukaiyama aldol et de Henry par acide de Brønsted chiral

Le catalyseur **31** a facilement été préparé par protonation du ligand **32** avec un équivalent d'acide triflique (Schéma 61). Il a ensuite été testé comme organo-catalyseur pour la réaction de Mukaiyama aldol et de Henry. Cependant, même avec des charges catalytiques élevées (20 mol %), les conversions sont très faibles et aucune énantiosélectivité n'est observée pour ces deux réactions (Schéma 61).



**Sch\u00e9ma 61.** Catalyse de la r\u00e9action de Mukaiyama aldol et de Henry par l'acide de Br\u00f4nsted chiral **31**

Le ligand **32** non protonn\u00e9 et son d\u00e9riv\u00e9 ph\u00e9nyle **33** ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 test\u00e9s en catalyse organom\u00e9tallique et des r\u00e9sultats prometteurs ont \u00e9t\u00e9 obtenus pour la r\u00e9action de Mukaiyama aldol et de Henry (Sch\u00e9ma 62).



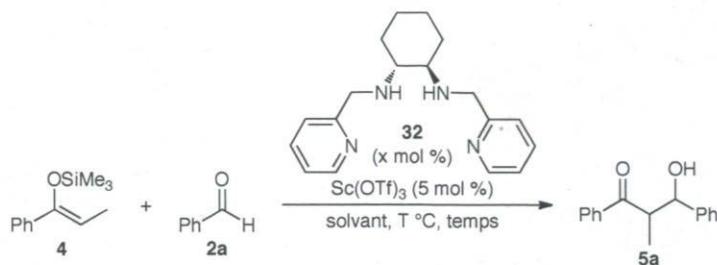
**Sch\u00e9ma 62.** Ligands chiraux de type diamine utilis\u00e9s pour la catalyse asym\u00e9trique de la r\u00e9action de Mukaiyama aldol et de Henry

## 2.2 Réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalysée par le triflate de scandium

Notre intérêt pour la réaction de Mukaiyama aldol nous a poussé à tester le nouveau ligand **32** synthétisé avec différents sels métalliques. Différents triflates de métaux ont donc été complexés au ligand chiral diamine **32** et testés dans la réaction modèle de Mukaiyama aldol entre l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone et le benzaldéhyde. En conditions aqueuses (DME/H<sub>2</sub>O 4:1) et avec un ratio ligand/métal 3:1, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Pb(OTf)<sub>2</sub>, Sb(OTf)<sub>3</sub>, Al(OTf)<sub>3</sub> et Fe(OTf)<sub>2</sub> sont totalement inefficaces puisqu'aucune conversion n'est observée. Avec Eu(OTf)<sub>3</sub> et Zn(OTf)<sub>2</sub>, de faibles quantités d'aldol sont isolés après six jours de réaction (rendements 21 et 8% respectivement), mais avec des énantiosélectivités très basses (12 et 2% respectivement). Lorsque, dans les mêmes conditions, le triflate de scandium Sc(OTf)<sub>3</sub> est utilisé, un excellent rendement (90%) est obtenu après 5 jours de réaction (Tableau 14, entrée 1). La diastéréosélectivité (*syn/anti* = 60:40) et l'énantiosélectivité (*er (syn)* = 66:34) sont modérées mais nous avons tout de même décidé d'optimiser les conditions réactionnelles. Dans un premier temps, le ratio ligand/métal a été maintenu à 3:1 et différents solvants et températures ont été testés. L'effet du ratio a ensuite été étudié avec le solvant optimal (Tableau 14).

Lorsque la réaction est réalisée en conditions anhydres (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> distillé), aucune conversion n'est observée et les produits de départ sont récupérés intacts (entrée 2). Cette expérience nous montre clairement l'importance de l'eau dans ces réactions. L'éthanol a ensuite été testé comme co-solvant de la réaction (entrée 3). Même si un bon rendement en aldol est obtenu, aucune sélectivité n'est observée. Le THF fournit des résultats très similaires à ceux obtenus avec le DME (entrée 4). Le temps de réaction et la diastéréosélectivité sont même très légèrement améliorés. Lorsque la réaction est effectuée à plus basse température (-20 °C), l'aldol **5a** n'est pas formé et les produits de départ sont récupérés intacts. Le ratio ligand/métal a ensuite été étudié (entrées 6-7). Lorsque des ratios ligand/métal 1.2:1 ou 2:1 sont utilisés, l'aldol **5a** est obtenu avec d'excellents rendements et des temps réactionnels beaucoup plus courts (24 h). Cependant, des énantiosélectivités plus basses sont également obtenues.

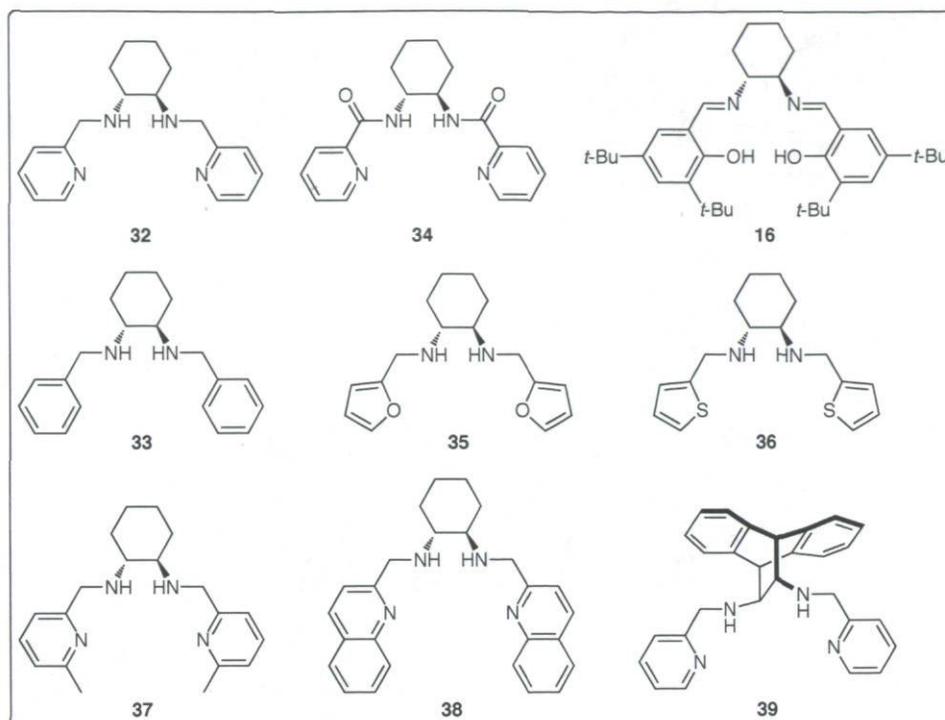
**Tableau 14.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par **32**/Sc(OTf)<sub>3</sub> – Optimisation des conditions réactionnelles



entrée	solvant	ligand (x mol %)	T (°C)	temps (h)	rendement (%)	syn/anti	ee (syn)* (%)
1	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	15 mol %	22	120	90	60:40	32
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15 mol %	22	48	–	–	–
3	EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	15 mol %	22	96	79	46:54	2
4	THF/H <sub>2</sub> O 4:1	15 mol %	22	96	93	63:37	32
5	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	15 mol %	-20	72	–	–	–
6	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	6 mol %	22	24	92	55:45	6
7	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	10 mol %	22	24	97	60:40	24

\* ee (anti) < 5% pour toutes les entrées

Des modifications structurales du ligand ont donc ensuite été envisagées. Différents ligands ont été préparés et testés dans cette réaction (Schéma 63). Des variations ont été effectuées au niveau de la partie diamine en utilisant les ligands commerciaux diamide **34** et Salen **16**. Les ligands **33–36** ont été préparés afin d'étudier l'influence des groupes pyridyles sur la sélectivité de la réaction. Des ligands avec des groupes pyridyles substitués (**37–38**) ont également été synthétisés. Enfin, le motif cyclohexanediamine a été remplacé par un motif bicyclo-diamine (ligand **39**).

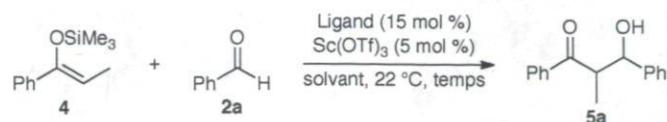


**Schéma 63.** Ligands chiraux utilisés pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$

Ces ligands ont été testés pour la réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalysée par  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  en conditions aqueuses ( $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ) (Tableau 15)

Avec les ligands diamide **34** et Salen **16**, la réaction est très efficace et le produit est formé avec d'excellents rendements après 2 h. Malheureusement, aucune énantiosélectivité n'est obtenue (entrées 2–3). Le fait de remplacer les groupements pyridyles du ligand par d'autres fonctionnalités (phényle, furyle, thiényle) présente un effet négatif pour la sélectivité de la réaction (entrées 4–6). Les azotes des pyridines jouent donc certainement un rôle très important dans la complexation du triflate de scandium.

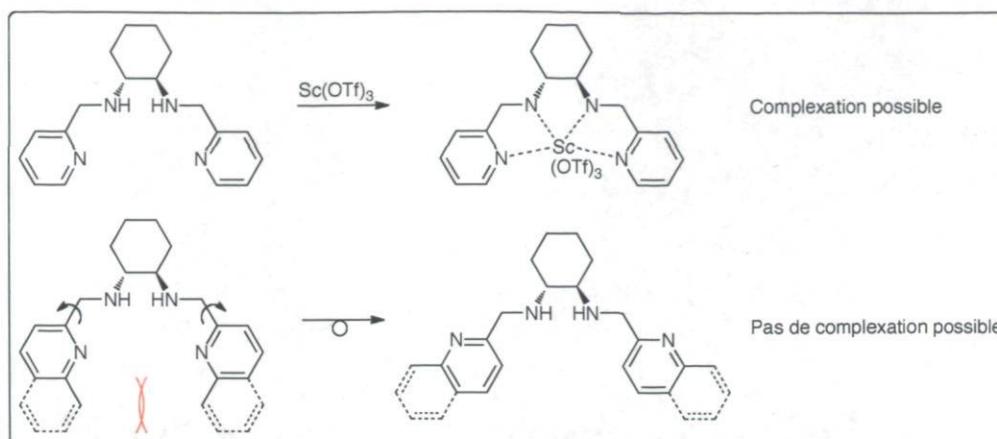
**Tableau 15.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Sc(OTf)<sub>3</sub> – Optimisation du ligand



entrée	solvant	ligand	temps (h)	rendement (%)	syn/anti	ee (syn)* (%)
1	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>32</b>	120	90	60:40	32
2	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>34</b>	2	99	55:45	1
3	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>16</b>	2	90	55:45	0
4	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>33</b>	96	72	56:44	2
5	THF/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>35</b>	24	90	61:39	0
6	THF/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>36</b>	24	94	60:40	0
7	THF/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>37</b>	144	40	59:41	4
8	THF/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>38</b>	84	53	60:40	2
9	THF/H <sub>2</sub> O 4:1	<b>39</b>	48	67	61:39	2

\* ee (anti) < 5% pour toutes les entrées

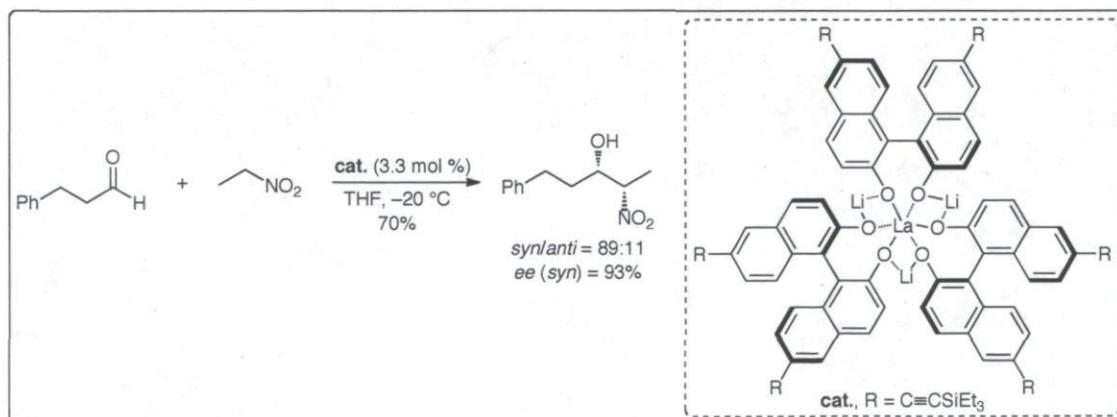
Des pyridines substituées ont été testées, mais elles s'avèrent très peu efficaces (entrées 7–8). Probablement, à cause d'interactions stériques liées à la présence des substituants, les cycles pyridyles s'orientent différemment, empêchant ainsi la complexation entre les azotes des pyridines et le scandium (Schéma 64). En remplaçant le motif cyclohexanediamine par une structure bicyclique (ligand **39**), l'aldol **5a** racémique est obtenu.



**Schéma 64.** Complexation de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  avec les ligands **32**, **37** et **38**

### 2.3 Réaction de Henry asymétrique catalysée par l'acétate de cuivre

La réaction entre un composé carbonylé et un nitroalkane, connu sous le nom de réaction de Henry,<sup>112</sup> est une réaction de formation de liaison carbone-carbone fondamentale en chimie organique. Au cours des dernières années, de nombreux efforts ont été menés afin de développer des versions énantiosélectives efficaces de cette réaction. Le pionnier dans ce domaine est certainement Shibasaki qui a publié une série de papiers qui montrent que des complexes terres-rares–lithium–Binol peuvent être utilisés comme catalyseurs pour la réaction asymétrique de Henry (Schéma 65).<sup>87,113</sup>

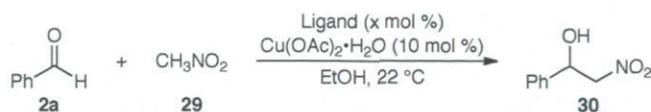
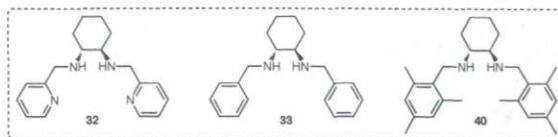


**Schéma 65.** Exemple de catalyse énantiosélective de la réaction de Henry – Shibasaki

Avec les ligands diamines synthétisés, nous souhaitons développer une version énantiosélective de la réaction de Henry. Compte tenu de la grande affinité du cuivre avec les ligands azotés, nous avons décidé d'explorer la catalyse de la réaction de Henry par des sels de cuivre. Lorsque nous avons débuté ces recherches, il existait peu de rapports dans la littérature sur la réaction asymétrique de Henry catalysée par des sels de cuivre. Les premiers systèmes intéressants ont été développés par Jørgensen<sup>114</sup> et Evans.<sup>115</sup> Ils utilisent les ligands de type bisoxazoline (Box) complexés avec le triflate ou l'acétate de cuivre. Quelques exemples de ligands diamines ont également été rapportés, notamment par Arai,<sup>116</sup> Maheswaran,<sup>117</sup> Feng,<sup>118</sup> Bandini et Umani-Ronchi.<sup>119</sup>

Basé sur ces précédents de la littérature, l'acétate de cuivre a été choisi comme acide de Lewis. Compte tenu de la grande affinité du cuivre avec les ligands azotés, le ligand diamine possédant des groupements pyridyles **32** a été sélectionné pour les premiers tests catalytiques. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 16. Les premiers résultats obtenus avec le ligand **32**, pour différents ratios ligand/métal (1.2:1, 2:1 et 3:1) sont assez décevants (entrées 1–3). Le produit est obtenu avec des rendements modérés à bons mais sans aucune énantiosélectivité. Comme dans le cas de la réaction de Mukaiyama aldol, nous souhaitons voir l'influence des groupements pyridyles pour la complexation du cuivre. Le ligand **33** a donc été testé et nous avons eu la surprise d'obtenir de bonnes énantiosélectivités avec ce ligand (entrées 4–5). Le ratio ligand/métal semble important pour ces réactions et l'énantiosélectivité maximum est obtenu avec un ratio 1.2:1. Un ligand plus encombré a été testé (ligand **40**) mais il n'a pas permis d'améliorer les résultats obtenus avec le ligand **33**.

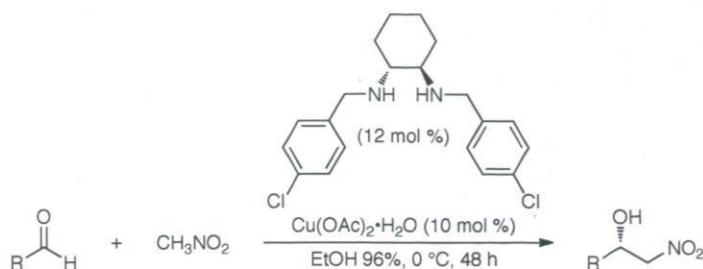
**Tableau 16.** Réaction de Henry catalysée par des complexes chiraux de cuivre – Optimisation du ligand



entrée	ligand (x mol %)	rendement (%)	ee (%)
1	<b>32</b> (12 mol %)	75	1
2	<b>32</b> (20 mol %)	69	2
3	<b>32</b> (30 mol %)	60	2
4	<b>33</b> (12 mol %)	58	62
5	<b>33</b> (30 mol %)	46	42
6	<b>40</b> (12 mol %)	80	42
7	<b>40</b> (30 mol %)	60	14

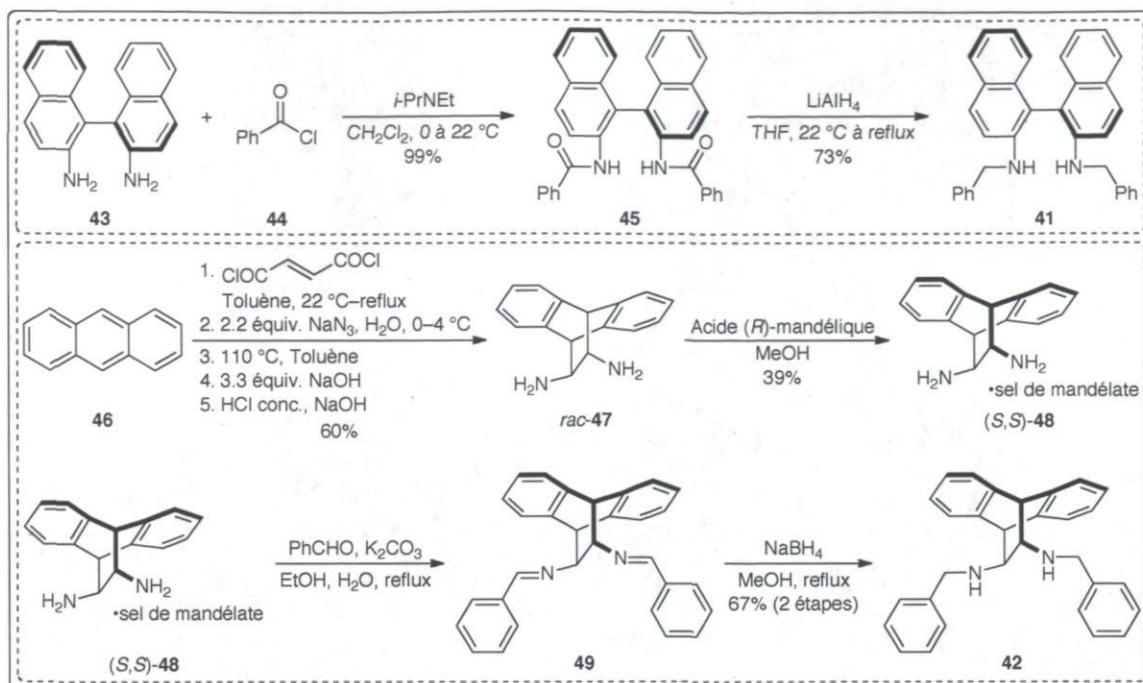
À ce stade du projet, la synthèse d'un grand nombre de nouveaux ligand a été envisagée, principalement, des ligands possédant des groupements électro-attracteurs ou donneurs sur les cycles aromatiques (Cl, Br, OMe, ...). Cependant, dans le même temps, un groupe de recherche a publié des résultats très similaires sur le même projet.<sup>120</sup> Dans leur cas, un ligand substitué par un groupement chloro s'est avéré efficace pour la transformation étudiée (Tableau 17).

**Tableau 17.** Réaction de Henry catalysée par un complexe chiral de cuivre – Littérature



entée	R	rendement (%)	ee (%)
1	Ph	95	91
2	<i>p</i> -PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	83
3	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	83
4	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	82
5	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	81
6	2-Naphthyl	89	80
7	1-Naphthyl	91	86
8	<i>o</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	83
9	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	87
10	PhCH=CH	77	94
11	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	65	85
12	2-Furyl	64	79
13	<i>t</i> -Bu	67	92

Après la découverte de cette nouvelle publication, quelques essais supplémentaires ont tout de même été réalisés en modifiant la partie cyclohexanediamine du ligand. Dans un premier temps, le ligand **41** à chiralité axiale et la diamine bicyclique **42** ont été préparés (Schéma 66). Le ligand **41** a été préparé selon des modes opératoires connus de la littérature faisant intervenir la réduction de l'amide intermédiaire par LiAlH<sub>4</sub>.<sup>121</sup> La diamine bicyclique **47** *trans* a été obtenu au départ de l'anthracène par réaction de Diels-Alder suivi d'un réarrangement de Curtius en un pot. Elle est obtenue énantiomériquement pure après dédoublement par l'acide mandélique.<sup>122</sup> Un mode opératoire similaire à celui développé avec la cyclohexanediamine a permis d'obtenir le ligand **42** par amination réductrice.



**Schéma 66.** Synthèse des ligands **41** et **42**

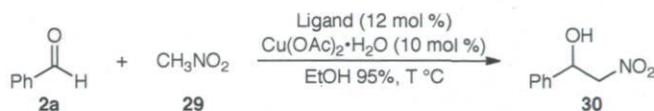
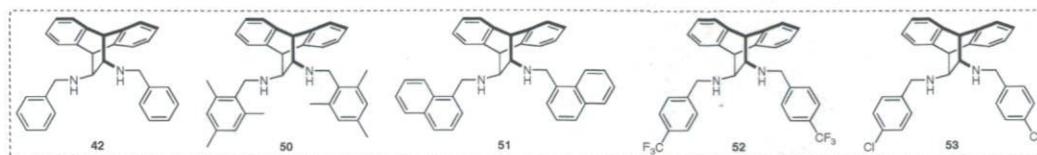
Ces deux nouveaux ligands ont été testés dans la réaction de Henry (Tableau 18). Le ligand **41** à chiralité axiale a été utilisé dans 2 solvants différents : EtOH et MeOH distillés. Dans ces 2 cas, le produit racémique a été obtenu avec des rendements faibles (entrées 1–2). Lorsque le ligand **42** est utilisé dans les meilleures conditions décrites précédemment, le produit est obtenu avec un rendement acceptable et une bonne énantiosélectivité (entrée 3). Des résultats similaires sont obtenus en utilisant de l'éthanol non sec comme solvant (azéotrope à 95%) (entrée 4). En baissant la température à 0 °C, une très légère amélioration de l'énantiosélectivité est observée, accompagnée cependant par une chute de rendement (entrée 5). Malgré l'utilisation d'une charge catalytique et d'une température plus basses, l'utilisation d'isopropanol comme solvant permet d'obtenir le produit souhaité avec des rendements similaires à ceux obtenus précédemment. Une nette amélioration de l'énantiosélectivité est même observée dans ces conditions (entrée 6). À plus basse température (–22 °C), la réaction fonctionne toujours. Cependant, comme précédemment, l'énantiosélectivité n'est que très faiblement améliorée, et une chute du rendement est observée (entrée 7).

**Tableau 18.** Réaction de Henry catalysée par des complexes chiraux de cuivre – Nouveaux ligands

entrée	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (x mol %)	ligand (y mol %)	solvant	T (°C)	rendement (%)	ee (%)
1	10 mol %	<b>41</b> (12 mol %)	EtOH dist.	22	12	2
2	10 mol %	<b>41</b> (12 mol %)	MeOH dist.	22	30	2
3	10 mol %	<b>42</b> (12 mol %)	EtOH abs.	22	58	64
4	10 mol %	<b>42</b> (12 mol %)	EtOH 95%	22	60	64
5	10 mol %	<b>42</b> (12 mol %)	EtOH 95%	0	66	
6	5 mol %	<b>42</b> (6 mol %)	<i>i</i> -PrOH	0	60	74
7	10 mol %	<b>42</b> (12 mol %)	<i>i</i> -PrOH	-22	44	76

Le mode opératoire utilisé pour la synthèse du ligand **42** a été appliqué à la préparation de nouvelles diamines bicycliques. Celles-ci ont ensuite été testées dans la réaction de Henry. L'influence de certains effets stériques et électroniques a été étudiée (Tableau 19). Les résultats obtenus avec le ligand **42** ont été retranscrits à des fins de comparaison (entrées 1–2). Une réactivité similaire et une légère amélioration de l'énantiosélectivité sont observées avec le ligand **50** (comparer entrées 2 et 3). À ce stade, il est encore difficile de dire si l'amélioration de l'énantiosélectivité est due à des effets stériques liés à la présence des groupements méthyles sur les cycles aromatiques ou à des effets électroniques (effets électro-donneurs des méthyles). D'autres expériences contrôles devraient être réalisées pour répondre à ces questions. Pour les autres ligands, les énantiomères sont inférieures à celles obtenues avec les ligands **42** ou **50**.

**Tableau 19.** Réaction de Henry catalysée par des complexes chiraux de cuivre – Ligands Bicyclodiamines



entrée	ligand	T (°C)	rendement (%)	ee (%)
1	42	22	60	64
2	42	0	40	66
3	50	0	38	72
4	51	22	48	58
5	52	0	18	36
6	53	22	20	50

## 2.4 Conclusions

Les ligands diamines à symétrie  $C_2$ , comme ceux utilisés pour les réactions de Mukaiyama aldol et de Henry, présentent comme avantage leur préparation facile et rapide. Dans le cas de la réaction de Mukaiyama aldol, l'énantiosélectivité de la réaction semble très sensible aux légères modifications structurales du ligand. Un réglage très fin des propriétés électroniques et stériques des ligands utilisés est nécessaire pour atteindre de meilleures sélectivités. Pour la réaction de Henry, de bons excès ont pu être atteints (jusqu'à 72% *ee*) dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement : utilisation d'un sel de cuivre peu toxique dans un solvant vert non distillé, l'éthanol ou l'isopropanol. Nous avons pu identifier les paramètres qui pourraient encore être optimisés afin d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction. L'utilisation de l'isopropanol (ou autres alcools) comme solvant devrait être davantage étudiée. L'utilisation de groupes électrodonneurs sur les cycles aromatiques des ligands est une piste à explorer. L'optimisation de

la réaction n'a pas été poursuivie davantage pour deux raisons : i) un groupe de recherche a publié des résultats très similaires sur le même projet ; ii) dans le même temps, de meilleures énantiosélectivités ont été obtenues dans d'autres projets (Chapitres 3 et 4). De plus, depuis 2007, ce domaine de recherche est en expansion très rapide et de nombreuses nouvelles méthodes efficaces ont vu le jour.<sup>123</sup>

**Chapitre 3 : Réaction de Mukaiyama aldol  
énantiosélective catalysée par des sels de  
fer(II) en conditions aqueuses**

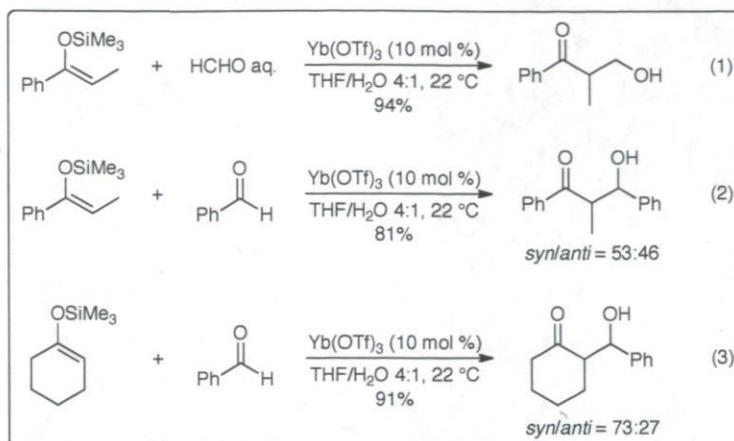
## Chapitre 3 : Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective catalysée par des sels de fer(II) en conditions aqueuses

### 3.1 Introduction

Notre désir de développer de nouvelles méthodologies de synthèse en accord avec les principes de la chimie verte nous a poussés à nous pencher sur l'utilisation d'acides de Lewis respectueux de l'environnement. Le fer est l'un des métaux les plus abondants sur terre. Comparé avec d'autres métaux, il est peu coûteux et non toxique. L'utilisation d'acides de Lewis dérivés du fer était donc un objectif majeur de ma thèse de doctorat. Des sels de fer ont été utilisés comme catalyseurs dans de nombreuses transformations organiques.<sup>124</sup> Ceux-ci peuvent être utilisés comme acides de Lewis hydrocompatibles car non hydrolysables en présence d'eau. Les premiers complexes chiraux à base de fer ont donc été testés dans la réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses.

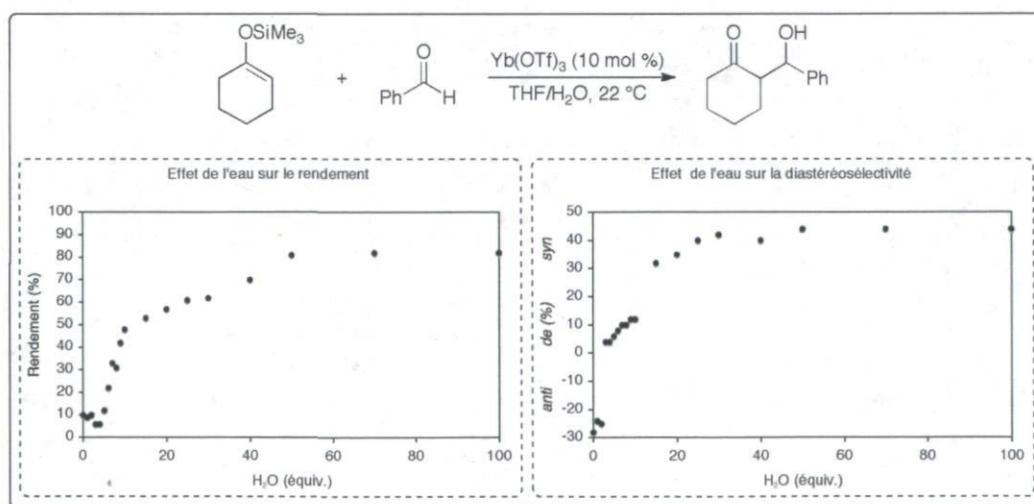
### 3.2 Réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses – Précédents

Avec la découverte d'acides de Lewis stables en conditions aqueuses, les premiers exemples de réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses sont apparus au début des années 90. Kobayashi a sans doute été le pionnier dans ce domaine. En 1991, il décrit une réaction d'hydroxyméthylation au départ d'éthers d'énols silylés et de formaldéhyde aqueux.<sup>125</sup> Il montre que le triflate d'ytterbium  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  peut être utilisé comme catalyseur acide de Lewis en conditions aqueuses (THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ). De très bons rendements (77–94%) sont obtenus en utilisant divers éthers d'énols silylés (Schéma 67, eq. 1). Les mêmes conditions réactionnelles sont ensuite reprises pour la réaction de Mukaiyama aldol.<sup>126</sup> Divers éthers d'énols silylés et aldéhydes sont utilisés et les aldols correspondants sont obtenus avec de bons rendements et des diastéréosélectivités modérées (Schéma 67, eq. 2 et 3).



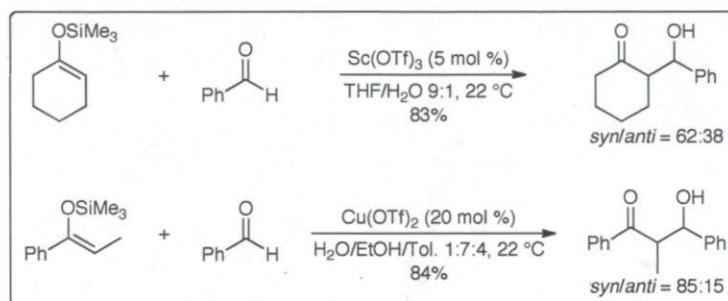
**Schéma 67.** Réactions d'hydroxyméthylation et de Mukaiyama aldol catalysées par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  en conditions aqueuses

Kobayashi montre ensuite que  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  n'est pas simplement un acide de Lewis stable en conditions aqueuses, mais il est également activé par l'eau.<sup>127</sup> La présence d'eau joue un rôle très important sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction (Figure 4). Grâce à sa stabilité,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  peut facilement être récupéré à la fin de la réaction et être réutilisé.<sup>128</sup> La plupart des triflates de lanthanides se sont avérés très efficaces pour la catalyse de la réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses.



**Figure 4.** Effet de l'eau sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$

Après les triflates de lanthanides, Kobayashi a également décrit l'utilisation de triflates de scandium<sup>129</sup> et de cuivre<sup>130</sup> comme acide de Lewis stables en présence d'eau pouvant être utilisés comme catalyseur pour la réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses (Schéma 68). De meilleures diastéréosélectivités sont obtenues avec le cuivre dans un mélange ternaire H<sub>2</sub>O/EtOH/Toluène. Des rendements modérés à excellents (57–95%) sont obtenus en utilisant différents aldéhydes (aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques).



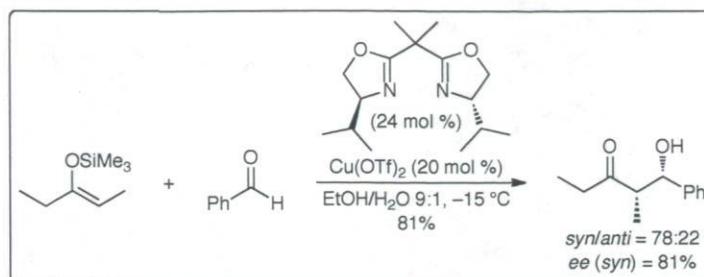
**Schéma 68.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Sc(OTf)<sub>3</sub> et Cu(OTf)<sub>2</sub> en conditions aqueuses

Enfin, les acides de Lewis stables en conditions aqueuses pouvant être utilisés pour la réaction de Mukaiyama aldol ont été identifiés grâce au criblage systématique de nombreux sels métalliques.<sup>18b</sup> Les métaux ayant permis d'obtenir les aldols avec des rendements supérieurs à 50% ont été identifiés : Fe(II), Cu(II), Zn(II), In(III), Pb(II) ainsi que les terres-rares (Sc(III), Y(III), Ln(III)).

Après la découverte de ces acides de Lewis stables en présence d'eau et pouvant être utilisés pour la catalyse de la réaction de Mukaiyama aldol non asymétrique, les recherches se sont poursuivies afin de développer une version énantiosélective de cette réaction en conditions aqueuses.

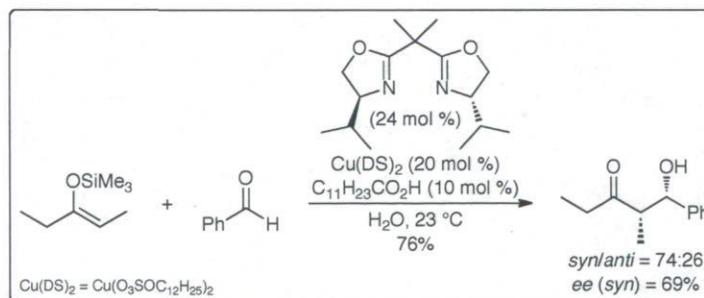
Le premier exemple a été décrit à la fin des années 90 par Kobayashi. Il utilise un complexe chiral Cu(OTf)<sub>2</sub>-bisoxazoline pour catalyser la réaction dans un mélange éthanol-eau (Schéma 69).<sup>131</sup> Lorsqu'il utilise des aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques, les aldols sont obtenus avec des diastéréosélectivités modérées et de

bons excès énantiomériques (75–81% *ee*). Des énantiosélectivités plus basses sont obtenues avec des aldéhydes aliphatiques (environ 60% *ee*).



**Schéma 69.** Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique en conditions aqueuses

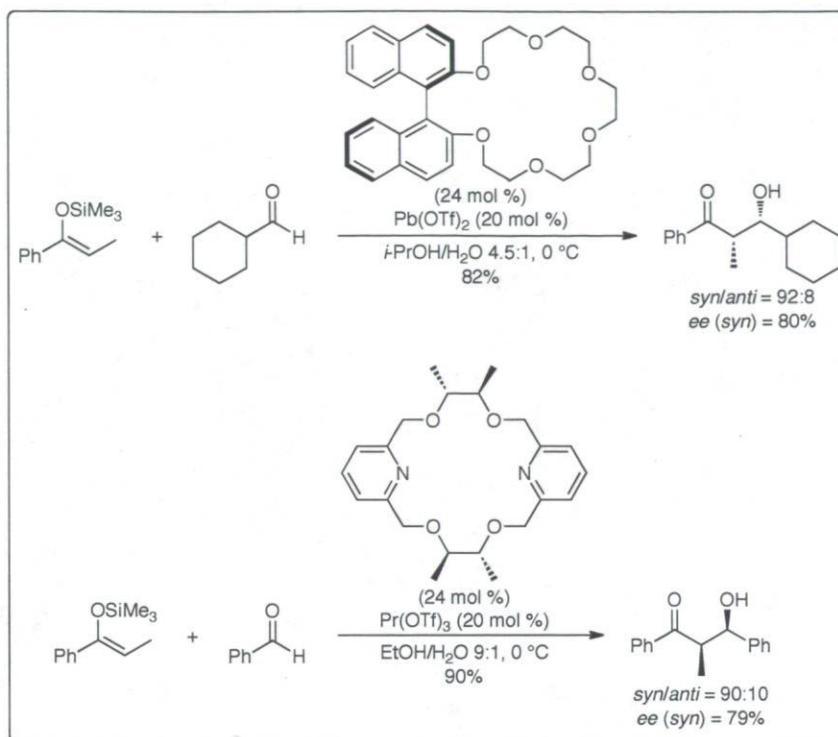
La même année, Kobayashi décrit également la première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique réalisée dans l'eau pure.<sup>132</sup> Pour cela, il utilise un catalyseur à base de cuivre de type LASC (“*Lewis Acid Surfactant Combined*”). Ces nouveaux catalyseurs agissent à la fois comme acide de Lewis pour activer les molécules et comme surfactant pour former des émulsions dans l'eau. Kobayashi rapporte seulement trois exemples d'aldolisation en utilisant cette méthodologie et des énantiosélectivités modérées sont obtenues (56–69% *ee*) (Schéma 70).



**Schéma 70.** Première réaction de Mukaiyama aldol asymétrique réalisée dans l'eau pure

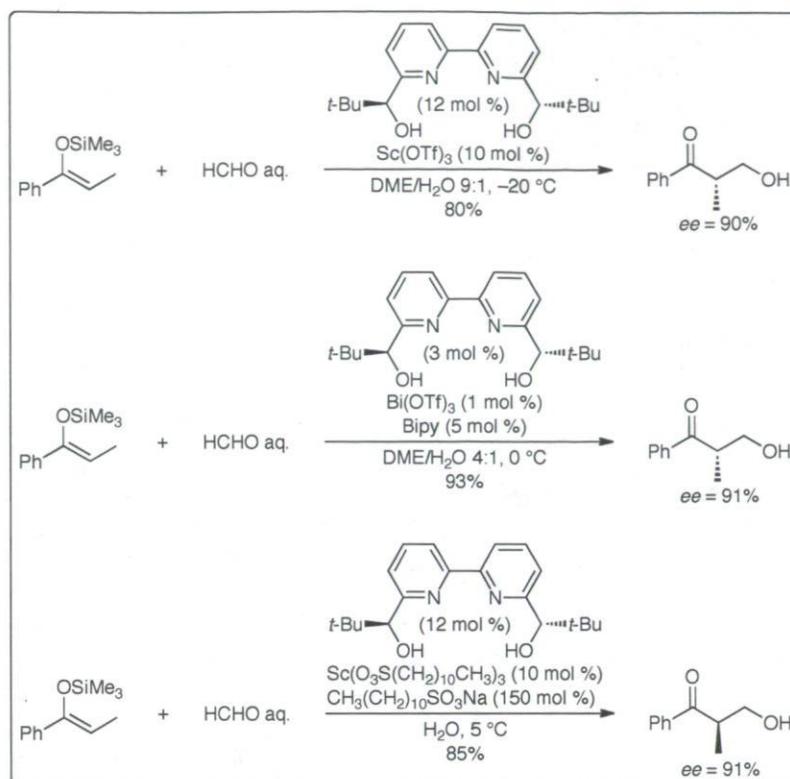
Au début des années 2000, d'autres acides de Lewis qui avaient été identifiés comme hydrocompatibles ont été utilisés avec des ligands couronnes. C'est par exemples le cas du plomb Pb<sup>133</sup> et du praséodyme Pr.<sup>134</sup> Ces méthodologies ont permis d'obtenir les aldols avec de très bonnes diastéréosélectivités (généralement autour de 90:10) et de bonnes

énantiosélectivités (Schéma 71). Une corrélation entre la taille du cation métallique et le diamètre de la cavité du ligand a pu être démontrée.



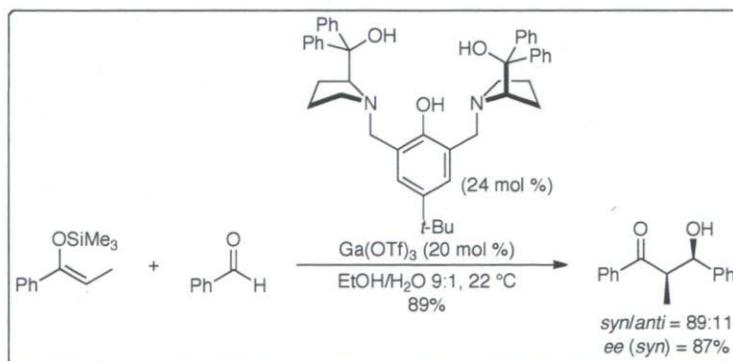
**Schéma 71.** Utilisation de ligands couronnes pour la catalyse asymétrique de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses

Ces nouvelles méthodes ont pu être appliquées à des réactions d'hydroxyméthylation. La possibilité d'utiliser directement une solution aqueuse de formaldéhyde commerciale est un grand avantage. Le scandium et le bismuth ont été utilisés pour ces réactions complexés par un ligand chiral de type bipyridine (Schéma 72). Dans le cas de la catalyse au scandium, des conditions solvant organique/eau<sup>135</sup> et eau pure (utilisation de LASC)<sup>136</sup> ont été développées. Le bismuth, qui est un acide de Lewis hydrolysable, a pu être stabilisé grâce à la présence du ligand chiral basique.<sup>85</sup> Dans les deux cas, d'excellentes énantiosélectivités ont été obtenues.



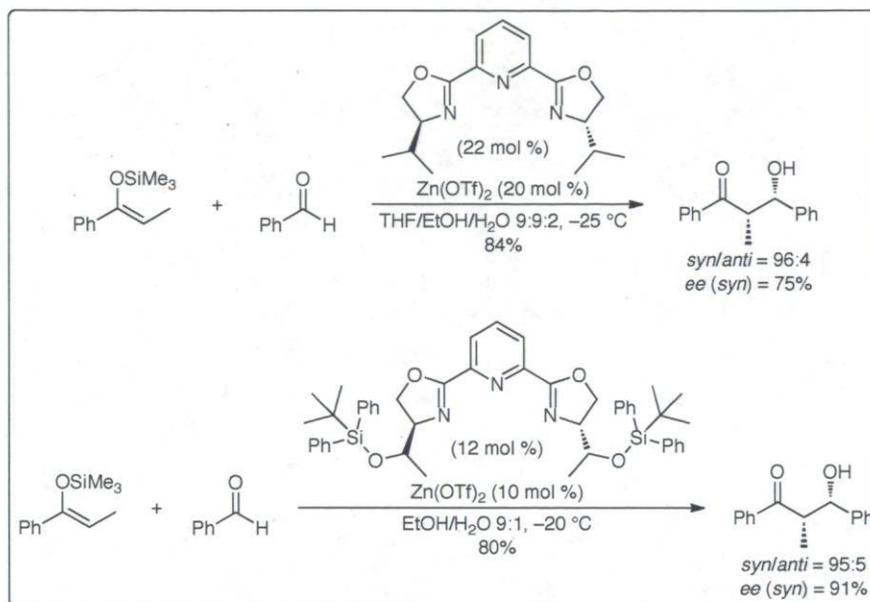
**Schéma 72.** Réactions d'hydroxyméthylation asymétriques en conditions aqueuses

Tout comme le bismuth, le gallium est également un acide de Lewis hydrolysé par l'eau mais pouvant être stabilisé par des ligands basiques. Le groupe de Li a ainsi publié une réaction de Mukaiyama aldol catalysée par des sels de gallium en conditions aqueuses.<sup>83</sup> L'utilisation du ligand de type ProPhénol permet de stabiliser le gallium et d'obtenir les aldols avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (Schéma 73).



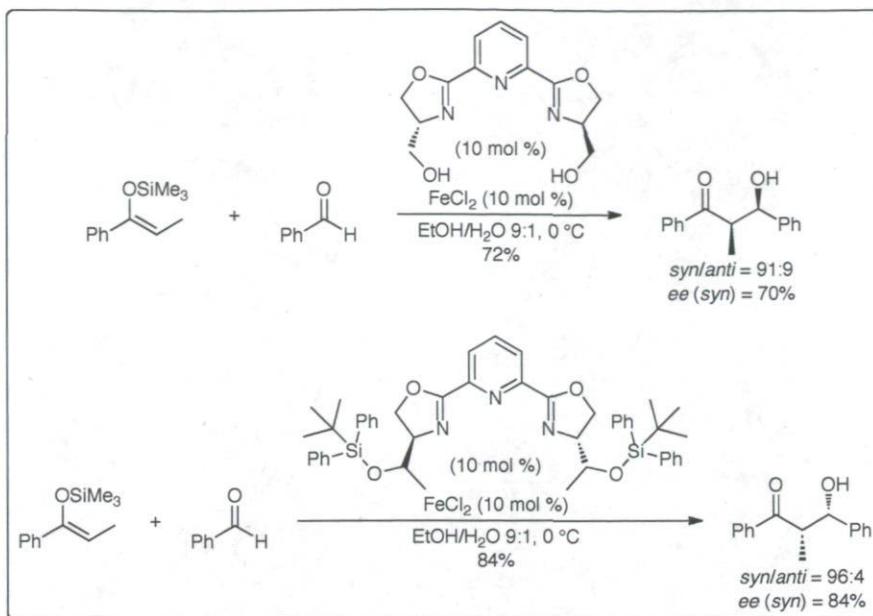
**Schéma 73.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Ga(OTf)<sub>3</sub> en conditions aqueuses

Le triflate de zinc  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  a également été utilisé comme acide de Lewis hydrocompatible avec des ligands de type pyridine bisoxazoline. D'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues (Schéma 74). En utilisant le ligand chiral Pybox possédant des groupements isopropyles, des énantiosélectivités modérées ont été observées.<sup>137</sup> Des modifications structurales du ligand et des conditions réactionnelles ont permis d'atteindre d'excellentes énantiosélectivités.<sup>138</sup>



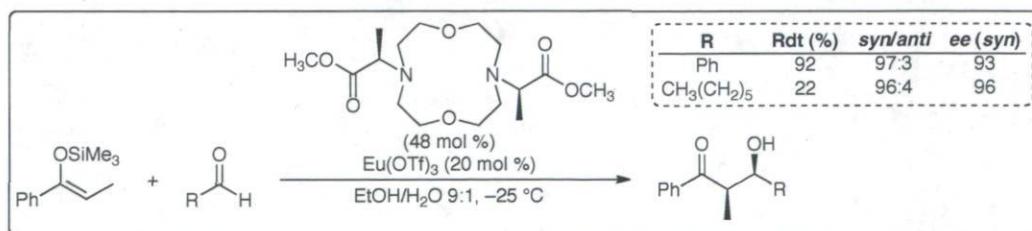
**Schéma 74.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  en conditions aqueuses

Des ligands pyridine bisoxazolines ont également été utilisés avec des sels de fer. Les diastéréosélectivités obtenues sont excellentes (Schéma 75). Avec le ligand Pybox dihydroxylé,<sup>139</sup> des énantiosélectivités modérées sont observées avec les aldéhydes aromatiques (70–75% *ee*). Avec le cinnamaldéhyde ou un aldéhyde aliphatique, une chute de l'énantiosélectivité est observée (44% et 23% *ee* respectivement). Avec le ligand Pybox silylé,<sup>138</sup> de meilleures énantiosélectivités sont obtenues : aldéhydes aromatiques (74–92% *ee*), cinnamaldéhyde (64% *ee*), 3-phénylpropanal (60% *ee*).



**Schéma 75.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{FeCl}_2$  en conditions aqueuses

Enfin, les meilleures diastéréo- et énantiosélectivités obtenues pour une réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses ont été publiées en 2010 par le groupe d'Allen.<sup>140</sup> Il utilise un complexe chiral d'euprium pour catalyser la réaction. L'intérêt de la méthode réside dans le fait que les mêmes niveaux de sélectivités sont obtenus avec des aldéhydes aromatiques et aliphatiques (Schéma 76). La méthode présente cependant quelques désavantages : des charges catalytiques élevées (20 mol %) et des temps de réaction longs (7 jours) sont nécessaires. Les aldéhydes aliphatiques sont obtenus avec des rendements faibles (12–32%).



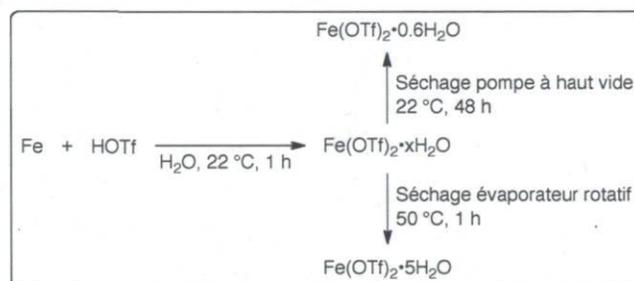
**Schéma 76.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  en conditions aqueuses

À la vue des résultats de la littérature pour la réaction de Mukaiyama aldol en conditions aqueuses, il y avait clairement lieu de développer une méthode qui soit à la fois

très générale vis-à-vis des aldéhydes utilisés (aromatiques et aliphatiques) mais également très efficace en termes de réactivité et de sélectivité. La catalyse par des sels de fer nous a paru un objectif essentiel pour le développement de nouvelles méthodes utilisant des catalyseurs peu coûteux et plus respectueux de l'environnement.

### 3.3 Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective en conditions aqueuses catalysée par des sels de fer(II)

Au laboratoire, le triflate de fer a été synthétisé quantitativement au départ de fer métallique et d'acide triflique (Schéma 77). Après évaporation de l'eau, une poudre blanche est obtenue. Des analyses thermo-gravimétriques nous ont permis de confirmer le degré d'hydratation des sels de fer préparés :  $\text{Fe}(\text{OTf})_2 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{Fe}(\text{OTf})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (voir analyses ATG en annexes).

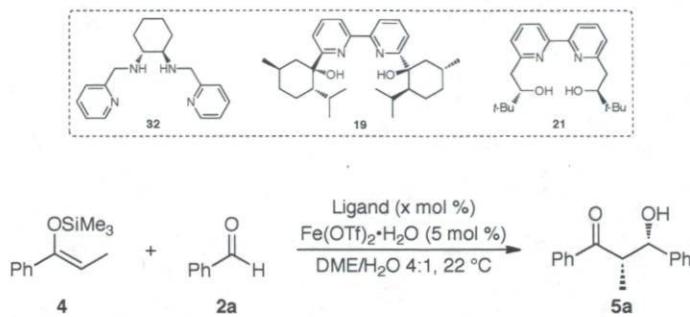


**Schéma 77.** Préparation de  $\text{Fe}(\text{OTf})_2$  et détermination du degré d'hydratation par ATG

Le fer est un métal azaphile.<sup>86</sup> C'est pour cela que dans un premier temps, les ligands chiraux azotés **32**, **19** et **21** ont été sélectionnés pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{Fe}(\text{OTf})_2$  en conditions aqueuses (Tableau 20). Lorsqu'un ratio ligand **32**/Fe 3:1 est utilisé, aucune conversion n'est observée et les produits de départ sont récupérés intacts (entrée 1). En baissant le ratio à 1.2:1, l'aldol est isolé avec un rendement faible. La diastéréosélectivité est excellente mais aucune énantiosélectivité n'est observée (entrée 2). La réaction est efficace avec le ligand **19**, mais une énantiosélectivité très basse est obtenue (entrée 3). Même si le processus reste faiblement énantiosélectif ( $ee = 16\%$ ), d'excellents rendements et diastéréosélectivités sont atteints avec la bipyridine **21** en conditions aqueuses (entrées 4–5). Les rendements et les sélectivités faibles obtenues en

utilisant le dichlorométhane sec comme solvant démontre l'importance de l'eau dans ces réactions (entrée 6).

**Tableau 20.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par  $\text{Fe}(\text{OTf})_2$  en conditions aqueuses – Premiers ligands testés

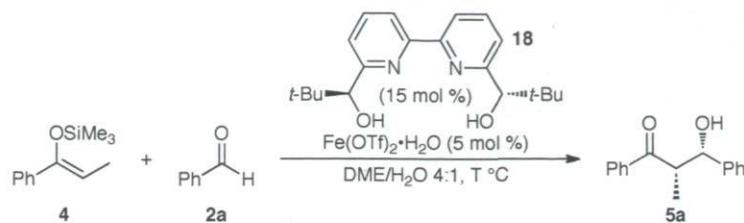


entrée	ligand (x mol %)	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)
1	<b>32</b> (15 mol %)	–	–	–
2	<b>32</b> (6 mol %)	24	92:8	0
3	<b>19</b> (15 mol %)	83	81:19	6
4	<b>21</b> (15 mol %)	80	95:5	16
5 <sup>a</sup>	<b>21</b> (15 mol %)	94	96:4	16
6 <sup>b</sup>	<b>21</b> (10 mol %)	6	68:32	0

<sup>a</sup> Réaction à 0 °C. <sup>b</sup> Solvant =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Même si les énantiosélectivités obtenues sont très faibles, ces premiers résultats restent encourageants car compatibles avec notre volonté de développer des synthèses plus vertes en utilisant notamment l'eau comme solvant pour les réactions. Les résultats prometteurs obtenus avec le ligand **21** nous ont motivé à tester le ligand bipyridine développé par Bolm **18** (Tableau 21).<sup>141</sup>

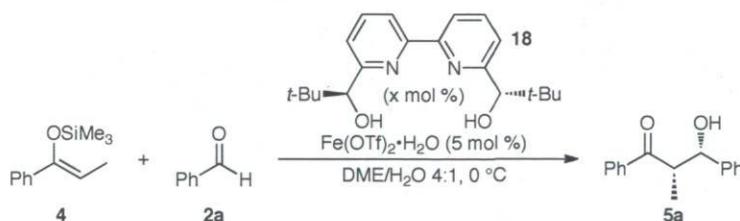
**Tableau 21.** Réaction de Mukaiyama aldol catalysée par Fe(OTf)<sub>2</sub> en conditions aqueuses – Ligand Bolm 18



entrée	T (°C)	rendement (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee (syn)</i> (%)
1	22	99	94:6	88
2	0	94	96:4	92

À température ambiante et à 0 °C, d'excellents rendements et sélectivités ont été obtenus avec ce ligand. Afin d'améliorer encore ces résultats, un processus d'optimisation systématique a été réalisé. Dans un premier temps, le ratio ligand/métal a été étudié dans les conditions réactionnelles décrites précédemment (Tableau 22).

**Tableau 22.** Optimisation des conditions réactionnelles – Ratio ligand/métal

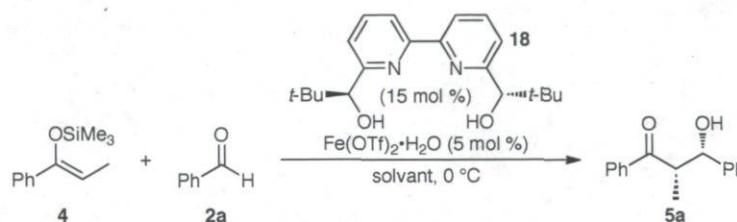


entrée	ligand (x mol %)	rendement (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee (syn)</i> (%)
1	6 mol %	76	93:7	58
2	10 mol %	96	96:4	90
3	15 mol %	94	96:4	92
4	20 mol %	98	96:4	92

Avec un ratio ligand/métal 1.2:1, une baisse de rendement (hydrolyse partielle de l'éther d'énol silylé) et une chute de l'énantiosélectivité sont observées (entrés 1). Les

ratios ligand/métal 4:1, 3:1 et 2:1 fournissent des résultats très similaires (entrées 2–4). Des rendements pratiquement quantitatifs sont obtenus et d'excellentes diastéréosélectivités sont atteintes (96:4). L'énantiosélectivité maximale est obtenue à partir du ratio 1:3. C'est donc ce ratio qui a été choisi dans un premier temps pour poursuivre le processus d'optimisation. Pour cela, différents co-solvants organiques miscibles à l'eau ont été testés. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 23.

**Tableau 23.** Optimisation des conditions réactionnelles – Co-solvant organique

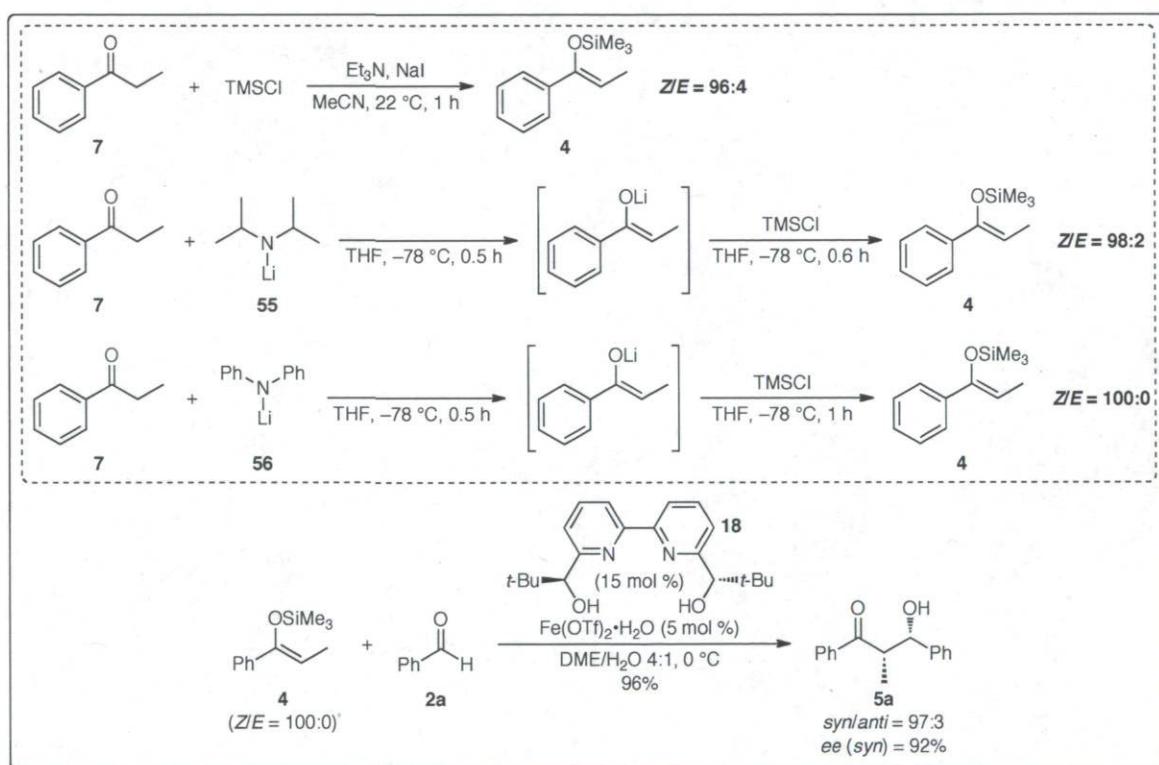


entrée	solvant	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)
1	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	94	96:4	92
2	THF/H <sub>2</sub> O 4:1	93	94:6	42
3	Dioxane/H <sub>2</sub> O 4:1	76	91:9	52
4	EtOH 95%	89	95:5	82
5	MeOH/H <sub>2</sub> O 9:1	92	95:5	88
6	<i>i</i> -PrOH/H <sub>2</sub> O 9:1	92	95:5	90
7	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O 9:1	76	95:5	80
8	<i>n</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O 9:1	85	95:5	82
9	Ethylène glycol/H <sub>2</sub> O 9:1	Traces	–	–
10	Diéthylène glycol/H <sub>2</sub> O 9:1	Traces	–	–

Parmi tous les solvants testés, le DME a permis d'atteindre les meilleures sélectivités (*syn/anti* = 96:4, *ee (syn)* = 92%) (entrée 1). Le THF et le dioxane se sont avérés beaucoup moins sélectifs (entrée 2–3). De bonnes à excellentes sélectivités ont été obtenues avec les alcools ; l'isopropanol étant le meilleur candidat (entrées 4–8). Des

problèmes de solubilité avec l'éthylène ou le diéthylène glycol sont certainement responsables des très faibles conversions obtenues avec ces solvants (entrées 9–10).

Nous nous sommes ensuite concentrés sur la pureté stéréochimique de l'éther d'énol silylé de départ. En effet, celui-ci a été préparé selon une méthode classique de la littérature et le stéréoisomère *Z* majoritaire a été obtenu à 96%. Compte tenu des hauts niveaux de sélectivités obtenus pour la réaction de Mukaiyama aldol, il nous a semblé nécessaire de tester un éther d'énol silylé à plus haute pureté stéréochimique. Le Schéma 78 présente les différentes méthodes utilisées pour la synthèse de l'éther d'énol silylé.



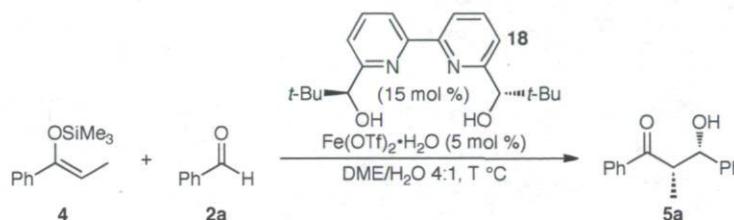
**Schéma 78.** Synthèse de l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone – Test catalytique

Les deux premières méthodes sont des méthodes très classiques utilisées pour la préparation d'éthers d'énols silylés.<sup>82,142</sup> Elles permettent d'obtenir d'excellentes sélectivités *Z*. L'utilisation de diphenylamidure est moins fréquente.<sup>143</sup> Cependant cette méthode permet d'atteindre une sélectivité complète. L'éther d'énol silylé stéréochimiquement pur a été utilisé dans les meilleures conditions décrites précédemment.

Même si l'énantiosélectivité reste identique, une très légère amélioration de la diastéréosélectivité est observée (96:4 à 97:3).

Lors des premiers tests catalytiques, nous avons observé une amélioration de l'énantiosélectivité en baissant la température de 22 à 0 °C. L'effet de la température a été davantage étudiée (Tableau 24).

**Tableau 24.** Optimisation des conditions réactionnelles – Température

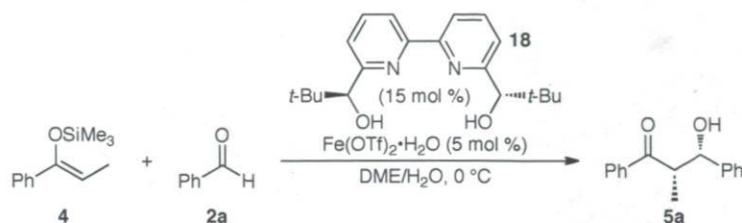


entrée	T (°C)	temps (h)	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)
1	22	4	99	94:6	88
2	0	18	96	97:3	92
3	-20	144	92	97.5:2.5	96
4 <sup>a</sup>	-35	192	61	98:2	96

<sup>a</sup> Conversion = 70%

Les résultats obtenus montrent clairement que la diminution de la température influence la sélectivité de la réaction. D'excellentes énantiosélectivités sont atteintes à -20 ou -35 °C. Cependant, des temps de réaction très longs sont nécessaires (6–8 jours). Avec la volonté de développer des conditions réactionnelles très efficaces qui pourraient s'appliquer à une large gamme de substrats, 0 °C a été conservée comme température idéale (temps de réaction < 24 h). De plus, le 6<sup>ème</sup> principe de la chimie verte – réduction de la dépense énergétique – vise à éviter l'utilisation prolongée de basses températures.

Jusqu'à présent, le DME s'est avéré être le meilleur co-solvant pour la réaction. Son rôle principal est de solubiliser les espèces organiques non solubles dans l'eau. Nous avons étudié l'influence du ratio DME/H<sub>2</sub>O sur l'efficacité de la réaction (Tableau 25).

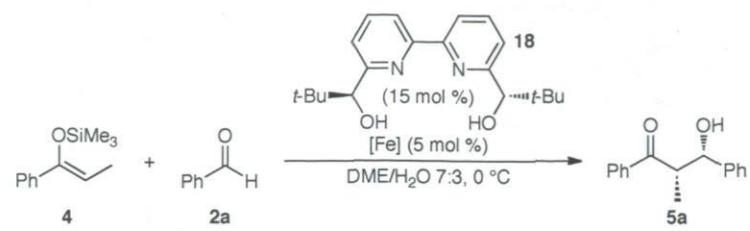
**Tableau 25.** Optimisation des conditions réactionnelles – Ratio DME/H<sub>2</sub>O

entrée	DME/H <sub>2</sub> O	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)
1	9:1	96	97:3	88
2	8:2	96	97:3	92
3	7:3	97	97:3	94
4	6:4	89	96:4	90
5	5:5	96	96:4	92
6	<5:5	problème de solubilité – précipitation		

Temps de réaction < 24 h (entrées 1-3)  
Temps de réaction > 24 h (entrées 4-5)

D'excellentes énantiosélectivités ont été obtenues lors de cette étude, avec notamment les meilleurs résultats atteints pour un ratio DME/H<sub>2</sub>O 7:3 (entrée 3). Ce ratio semble idéal puisqu'il permet de former l'aldol **5a** après un temps de réaction court (20 h). Lorsqu'on augmente le pourcentage d'eau, des temps réactionnels plus longs sont nécessaires (36–48 h). Lorsqu'on met plus d'eau que de DME, on commence à observer des problèmes de solubilité et la précipitation des espèces organiques. Le ratio DME/H<sub>2</sub>O 7:3 a donc été sélectionné pour la suite des travaux.

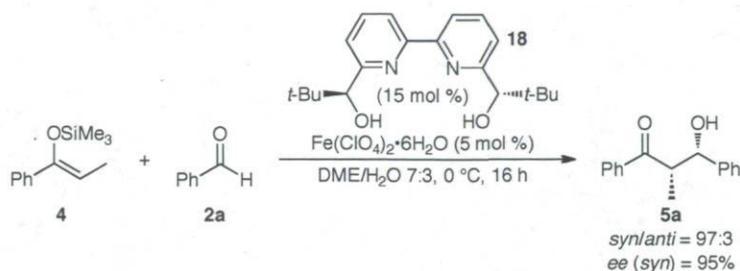
Enfin, différents sels de fer ont également été testés. Les effets des contre-ions et du degré d'oxydation du fer (II ou III) ont été étudiés (Tableau 26).

**Tableau 26.** Optimisation des conditions réactionnelles – Sel de fer


entrée	[Fe]	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)	entrée	[Fe]	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)
1	Fe(OTf) <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O	97	97:3	94	7	Fe(OTf) <sub>2</sub> •5H <sub>2</sub> O	98	97:3	94
2	FeCl <sub>2</sub>	79	85:15	6	8	Fe(OTf) <sub>2</sub> •MeCN	98	96:4	84
3	FeSO <sub>4</sub> •7H <sub>2</sub> O	76	88:12	2	9	Fe(ONf) <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O	98	97:3	94
4	Fe(OAc) <sub>2</sub>	6	52:48	2	10	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> •6H <sub>2</sub> O	97	97:3	95
5	Fe(OTf) <sub>3</sub>	7	73:27	8	11	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	89	95:5	80
6	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> •9H <sub>2</sub> O	–	–	–	12	Fe(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> •6H <sub>2</sub> O	94	96:4	86

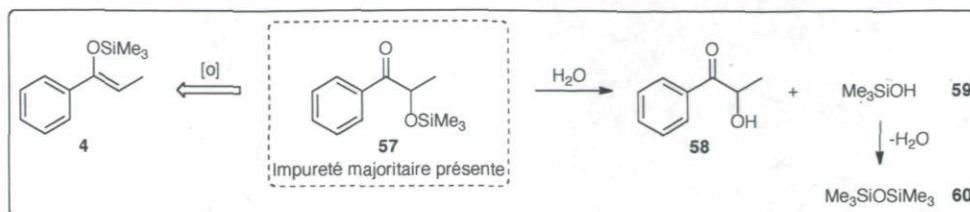
Grâce au caractère fortement électro-attracteur des contre-ions triflates TfO<sup>-</sup>, l'aldol **5a** est obtenu avec d'excellentes sélectivités (entrée 1). Lorsque des contre-ions moins électro-attracteurs sont utilisés (Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, AcO<sup>-</sup>), l'énantiosélectivité chute de manière importante (entrées 2–4). L'utilisation de sels de fer(III), même sous forme de triflate, est néfaste pour la réactivité et la sélectivité (entrées 5–6). L'utilisation d'un sel de fer cationique semble donc nécessaire afin d'atteindre les meilleurs résultats. Afin de vérifier cette hypothèse, d'autres sels de fers cationiques ont été testés. Tout d'abord, le degré d'hydratation du triflate de fer a été étudié. Fe(OTf)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O et Fe(OTf)<sub>2</sub>•5H<sub>2</sub>O fournissent des résultats similaires (entrées 1 et 7). Une perte non négligeable d'énantiosélectivité est observée avec Fe(OTf)<sub>2</sub>•MeCN (entrée 8). Le nonaflate de fer Fe(ONf)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O est également efficace mais le coût de l'acide nonafluorique le rend moins intéressant (entrée 9). Une légère amélioration de l'énantiosélectivité est observée avec le perchlorate de fer Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (entrée 10). Enfin Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub> et Fe(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> fournissent l'aldol **5a** avec une légère perte d'énantiosélectivité.

À ce stade du projet, il nous semblait que le processus d'optimisation avait permis d'identifier des conditions réactionnelles très efficaces pour la réaction de Mukaiyama aldol asymétrique catalysée par des sels de fer en conditions aqueuses. Les conditions optimales développées sont résumées par le Schéma 79.



### Schéma 79. Premier système catalytique efficace optimisé

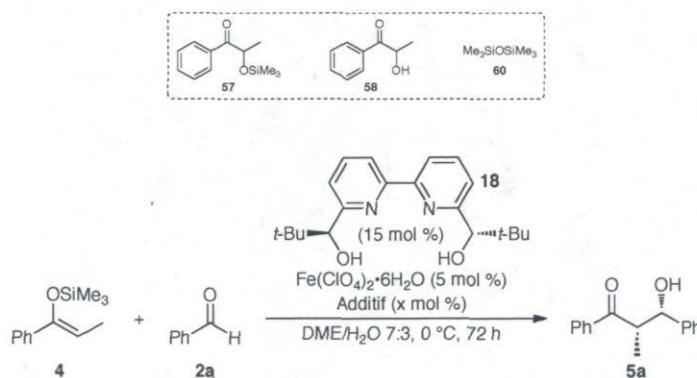
Un grand nombre d'aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques ont été testés dans ces conditions réactionnelles et ont fourni de très bonnes sélectivités. Cependant, des problèmes de reproductibilité sont apparus progressivement sans que l'on soit capable, au début, de les expliquer. Un grand nombre d'expériences contrôle ont été réalisées et, en faisant varier chaque paramètre indépendamment les uns des autres, nous avons pu identifier la source du problème comme étant un lot d'éther d'énol silylé contaminé. Cependant, c'est avec ce lot contaminé que les meilleurs résultats étaient obtenus. Lorsque l'éther d'énol silylé fraîchement purifié était utilisé, de moins bonnes sélectivités étaient obtenues. L'analyse RMN <sup>1</sup>H de l'éther d'énol silylé a révélé la présence de l' $\alpha$ -silyloxypropiophénone **57** comme impureté majoritaire (Schéma 80). Cette impureté peut être formée par oxydation de l'éther d'énol silylé. Généralement, des oxydants forts ont été décrits pour accomplir cette transformation,<sup>144</sup> mais l'oxygène atmosphérique peut également être utilisé.<sup>145</sup> Dans les conditions aqueuses réactionnelles, l' $\alpha$ -silyloxypropiophénone **57** est hydrolysé rapidement en  $\alpha$ -hydroxypropiophénone **58** et triméthylsilanol **59** (qui dimérise facilement sous forme d'hexaméthylidisiloxane **60**) (Schéma 80).



**Schéma 80.** Identification de l'impureté présente et analyse des produits secondaires formés

Afin d'identifier l'espèce responsable des variations de sélectivités, les produits **57** et **58** ont été synthétisés et testés comme additifs pour la réaction de Mukaiyama aldol. L'effet du siloxane **60** a également été étudié (Tableau 27). La réaction contrôle (sans additifs), ainsi que toutes les réactions de ce tableau ont été réalisées dans des conditions très strictes pour éviter la présence d'oxygène dans le milieu. La précomplexation a été réalisée dans du DME fraîchement distillé et dégazé. L'eau a également été dégazée, l'éther d'énol silylé a été repurifié et le benzaldéhyde redistillé. Toutes les réactions ont été réalisées sous atmosphère d'argon.

**Tableau 27.** Optimisation des conditions réactionnelles – Additifs

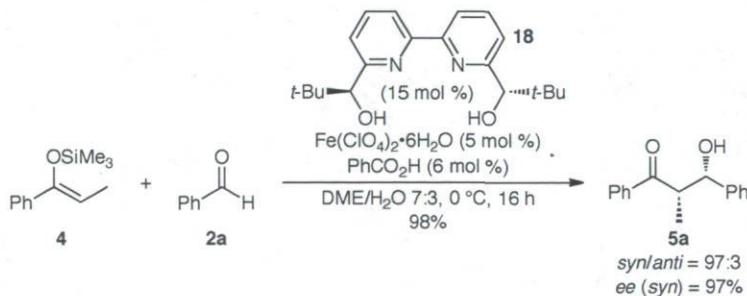


entrée	additif	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)
1	–	44	76:24	8
2	<b>58</b> (10 mol %)	49	76:24	4
3	<b>60</b> (10 mol %)	82	88:12	50
4	<b>57</b> (10 mol %)	78	87:13	44
5	<b>58</b> (10 mol %) <b>60</b> (5 mol %)	64	85:15	34

Lorsque la réaction est réalisée sans additif (entrée 1), un rendement faible, une diastéréosélectivité modérée et une énantiosélectivité presque nulle sont obtenus. Des résultats similaires sont observés en utilisant l' $\alpha$ -hydroxypropioiphénone **58** comme additif (entrée 2). Le siloxane **60** semble jouer un rôle important sur le rendement et les sélectivités (entrée 3). Cependant, les valeurs obtenues restent très inférieures à celles déjà rapportées. L'utilisation de l' $\alpha$ -silyloxypropioiphénone **57** ou du mélange  $\alpha$ -hydroxypropioiphénone **58**-siloxane **60** confirme l'influence d'un dérivé silylé, silanol et/ou siloxane (entrées 4-5).

Grâce à la synthèse de l' $\alpha$ -silyloxypropioiphénone **57**, nous disposons du spectre RMN  $^1\text{H}$  de ce produit pur. Ce spectre a été comparé avec celui de l'éther d'énol silylé contaminé et nous avons pu détecter la présence d'une deuxième impureté minoritaire. Les signaux de cette impureté étaient en grande partie masqués par ceux de l'éther d'énol silylé **4** et de l' $\alpha$ -silyloxypropioiphénone **57**. Cependant, grâce à une analyse minutieuse du spectre, l'impureté a pu être identifiée comme étant de l'acide benzoïque. Sa formation s'explique par une suroxydation de l' $\alpha$ -silyloxypropioiphénone **57** (clivage oxydatif).<sup>146</sup>

L'acide benzoïque a donc été testé comme additif dans la réaction de Mukaiyama aldol (Schéma 81).



**Schéma 81.** Optimisation des conditions réactionnelles – Acide benzoïque

Dans ces conditions, nous avons retrouvé les valeurs de rendement et de sélectivités obtenues précédemment. L'acide benzoïque joue un rôle très important dans cette réaction. Il permet à la fois d'obtenir rapidement le produit avec des rendements très élevés mais aussi d'atteindre d'excellentes sélectivités. Cependant, ces derniers résultats remettent en question une partie du processus d'optimisation précédemment décrit. Les principaux

points d'optimisation ont donc été revus afin de prendre en compte les nouveaux résultats obtenus avec l'acide benzoïque (Tableau 28).

**Tableau 28.** Retour sur les principaux points d'optimisation

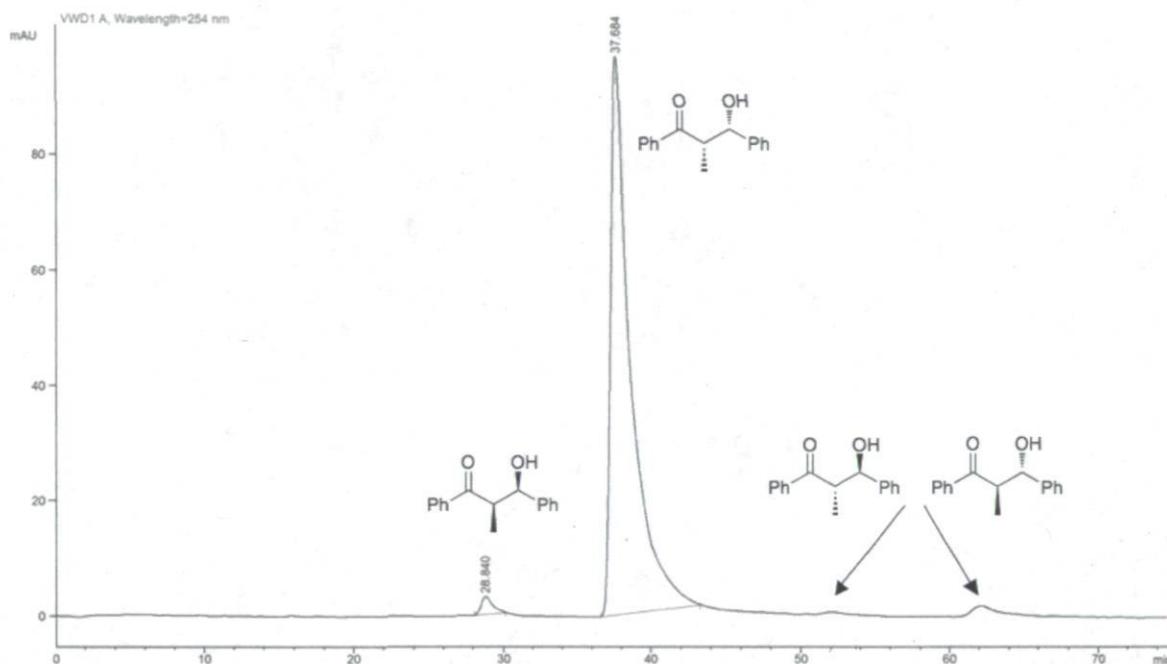
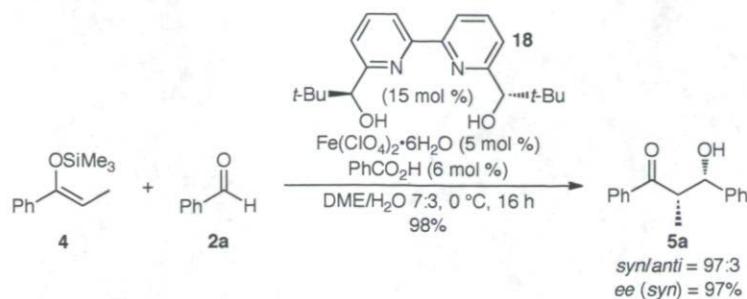
$\text{4} + \text{2a} \xrightarrow[\text{solvant, } 0\text{ }^\circ\text{C}]{\text{FeX}_n \text{ (5 mol \%), Additif (6 mol \%), 18}$ 
 $\text{5a}$

entrée	xx/Fe	FeX <sub>n</sub> additif	solvant	temps (h)	rendement (%)	syn/anti	ee (syn) (%)
1	3:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> -	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	72	44	76:24	8
2	3:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PhCO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	16	98	97:3	97
3	3:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	16	99	95:5	88
4	3:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	16	-	-	-
5	2:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PhCO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	16	99	96:4	94
6	1.2:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PhCO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	16	99	96:4	92
7	3:1	Fe(OTf) <sub>2</sub> PhCO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	36	98	97:3	97
8	3:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PhCO <sub>2</sub> H	EtOH/H <sub>2</sub> O 7:3	16	99	96:4	94
Expériences contrôles :							
9	3:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> PhCO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	16	25	90:10	52
10	-	- PhCO <sub>2</sub> H	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	24	-	-	-
11	3:1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> PhCO <sub>2</sub> H	DME	24	-	-	-

Les entrées 1 et 2 récapitulent les résultats obtenus avec et sans acide benzoïque. La présence de l'acide benzoïque est cruciale pour cette réaction. Deux autres acides carboxyliques ont été testés (entrées 3–4). Une énantiosélectivité inférieure est obtenue avec l'acide acétique ( $ee = 88\%$ ), tandis que l'hydrolyse complète de l'éther d'énol silylé est observée avec l'acide trifluoroacétique. En diminuant le ratio ligand/métal à 2:1 ou 1.2:1, une légère baisse de l'énantiosélectivité est observée (entrées 5–6). Lorsque Fe(OTf)<sub>2</sub>

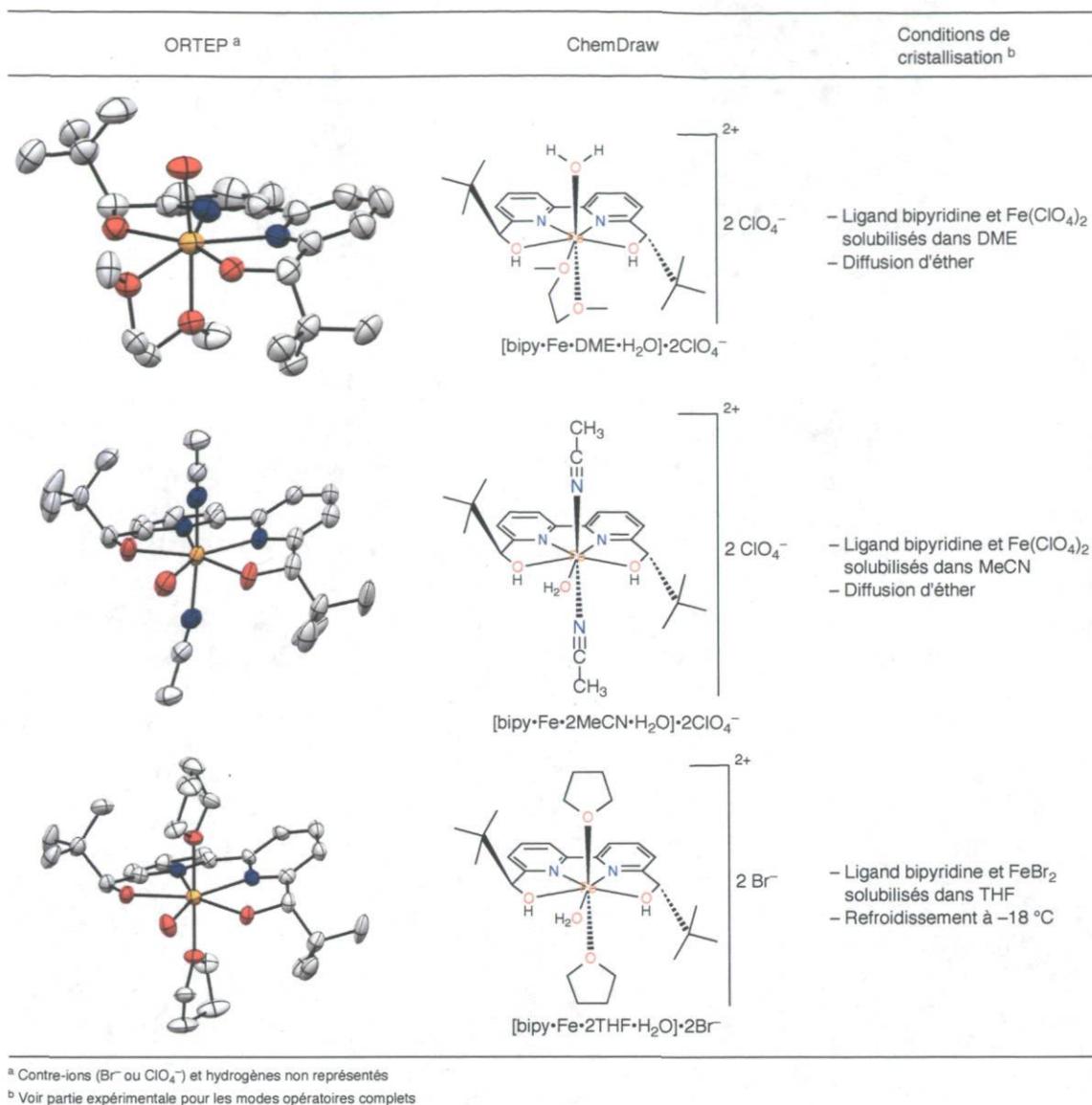
est utilisé à la place de  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ , les mêmes stéréosélectivités sont obtenues avec cependant un temps de réaction plus long (entrée 7). L'utilisation d'un mélange  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  permet la formation de l'aldol avec un rendement quantitatif et une excellente diastéréosélectivité, mais avec une énantiosélectivité légèrement plus basse (entrée 8). Des expériences contrôles ont été effectuées pour une meilleure compréhension de cette réaction. Le perchlorate de fer(III), utilisé dans les conditions optimisées, est beaucoup moins efficace puisque l'aldol est isolé avec un rendement et des sélectivités faibles (entrée 9). Aucune réaction n'est observée en présence d'acide benzoïque seul (en absence de sel de fer), ce qui confirme le mécanisme d'action par acide de Lewis assisté par acide de Brønsted.<sup>147</sup> Enfin, l'importance de l'eau est confirmée par la dernière expérience : aucune conversion n'est observée lorsque la réaction est réalisée dans le DME sec (entrée 11).

Une excellente séparation des 4 stéréoisomères est possible par HPLC en utilisant une colonne chirale Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H. Le tracé HPLC est présenté ci-dessous (Figure 5). Grâce à l'injection de composés racémiques, les différents signaux ont pu être attribués sans ambiguïté aux différents isomères formés.



**Figure 5.** Séparation des différents stéréoisomères par HPLC chirale

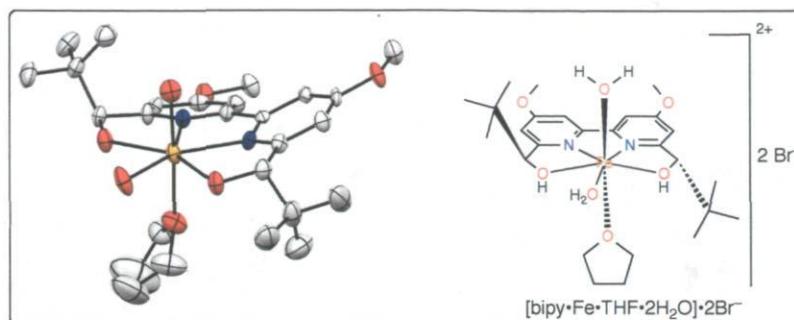
Afin d'obtenir des informations sur le pré-catalyseur chiral à base de fer, celui-ci a été caractérisé par différentes méthodes. Dans un premier temps, plusieurs cristaux du complexe ligand bipyridine–fer ont pu être obtenus et analysés par diffraction des rayons X (Figure 6). En fonction des conditions de cristallisations utilisées, différentes structures ont pu être obtenues qui se différencient principalement par la nature des solvants coordonnés au fer. Mis à part ces différences de solvation, les complexes adoptent systématiquement la même géométrie : bipyramide à base pentagonale. La structure de ces complexes est similaire à celle rapportée par Kobayashi avec  $\text{ScBr}_3$ <sup>135</sup> et  $\text{BiBr}_3$ ,<sup>85</sup> ou par Schneider avec  $\text{InBr}_3$ .<sup>148</sup>



**Figure 6.** Structures DRX des complexes chiraux de fer et conditions de cristallisation

Dans tous les cas, le fer est coordonné au ligand par les deux groupements hydroxyles et les deux atomes d'azote de la bipyridine. Pour la première structure, une molécule de DME est coordonnée au fer en position axiale et équatoriale et une molécule d'eau additionnelle est présente en position apicale. Pour les deux autres structures, la molécule d'eau est localisée en position axiale et deux molécules de solvants (MeCN ou THF) sont présentes en positions équatoriales. L'heptacoordination autour du fer(II) est relativement rare.<sup>149</sup> Les trois structures obtenues sont d'ailleurs les premiers exemples de complexes

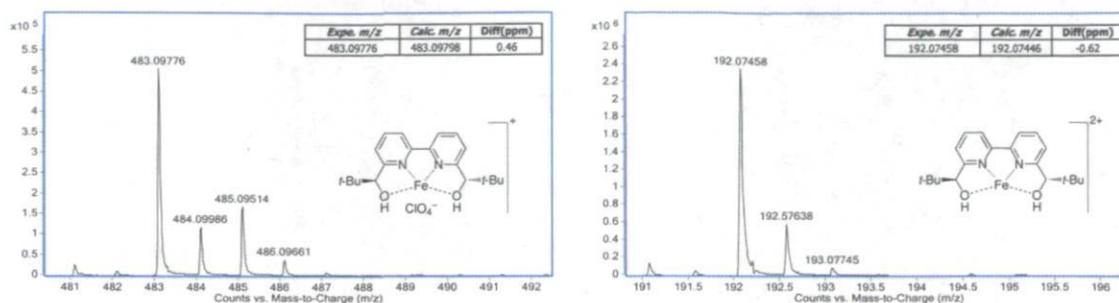
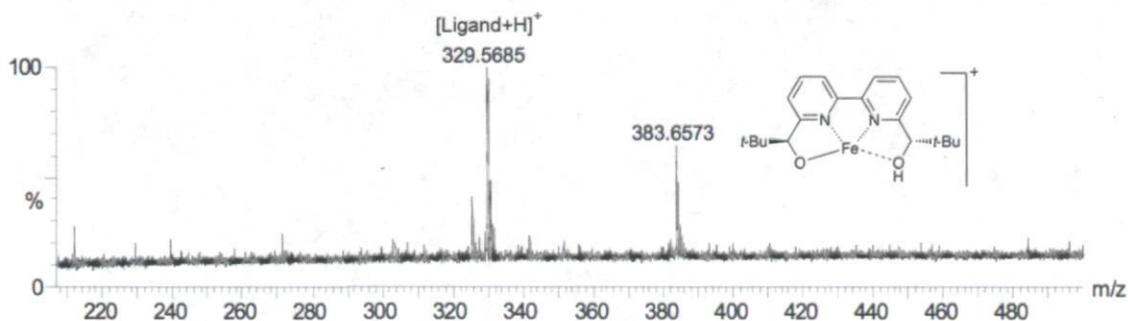
chiraux de fer heptacoordinés. Une quatrième structure cristalline obtenue au laboratoire permet de corroborer cette organisation spatiale autour du fer (Figure 7). Avec un ligand légèrement modifié (groupement méthoxy sur la bipyridine), un complexe de fer heptacoordiné a également été obtenu.



**Figure 7.** Structure DRX avec un ligand modifié

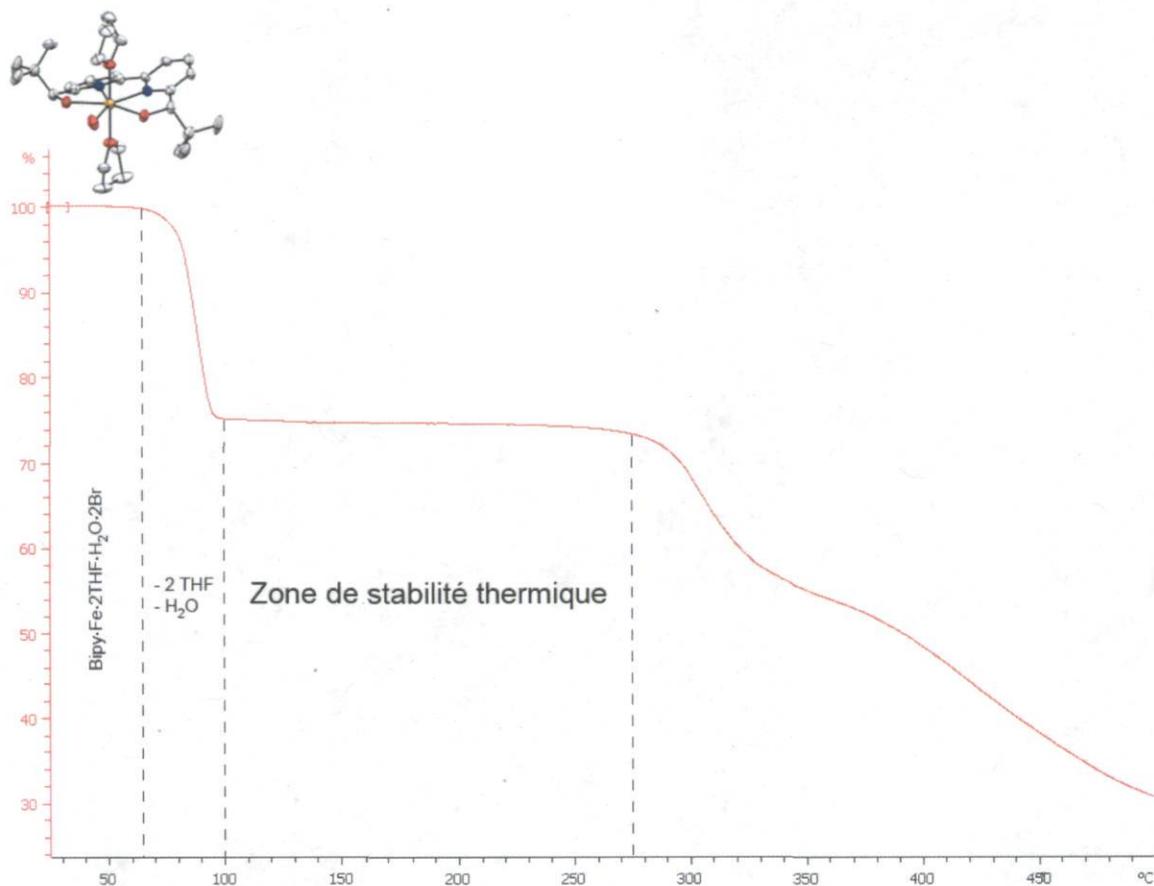
Grâce aux données cristallographiques obtenues, des calculs BVS (*Bond valence sum*)<sup>150</sup> ont été réalisées par le Dr Muralee Murugesu (Université d'Ottawa). Ces calculs montrent clairement que le fer est au degré d'oxydation +II. Des mesures de magnétismes ont également été réalisés sur les cristaux. Ces mesures ont permis de confirmer la présence d'un Fe(+II) à haut spin.

Le pré-catalyseur a également été caractérisé par spectrométrie de masse haute résolution et par MALDI ("*Matrix-assisted laser desorption ionization*") (Figure 8). Par HRMS, les pics moléculaires correspondant au complexe mono- et bis-cationique ont été détectés avec une excellente précision. L'analyse MALDI est une technique beaucoup plus douce mais qui est généralement moins bien adaptée à la mesure de faibles masses moléculaires. Elle a cependant permis de détecter l'ion moléculaire correspondant au complexe déprotonné.

Analyse HRMS du complexe bipyridine-Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Analyse MALDI du complexe bipyridine-Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Matrice CHCA ( $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamic acid)

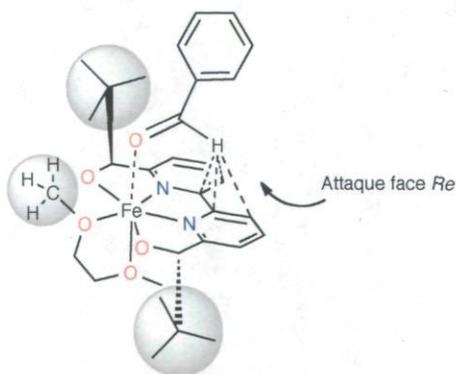
**Figure 8.** Analyse HRMS et MALDI du pré-catalyseur chiral

Enfin, la stabilité thermique des complexes chiraux a été étudiée. Une analyse thermogravimétrique (ATG) a été effectuée sur les cristaux obtenus précédemment dans le THF à basse température (Structure 3, Figure 6). Après la perte des molécules de solvants représentant environ 25% de la masse du complexe (65–100 °C), le complexe reste stable jusqu'à environ 275 °C (Figure 9).



**Figure 9.** Analyse thermogravimétrique du complexe  $[\text{bipy}\cdot\text{Fe}\cdot 2\text{THF}\cdot\text{H}_2\text{O}]\cdot 2\text{Br}^-$

Grâce aux données DRX obtenues, un état de transition permettant d'expliquer la stéréochimie du produit obtenu a pu être proposé (Figure 10).



**Figure 10.** Proposition d'état de transition pour la réaction de Mukaiyama aldol

Deux facteurs peuvent être mis en avant pour expliquer la sélectivité obtenue. Les groupes méthyles du DME pourraient jouer un rôle important en repoussant l'aldéhyde du côté des cycles pyridines. Ainsi, la face *Re* de l'aldéhyde est plus accessible car le groupe *t*-Bu blinde la face arrière (face *Si*). De plus, lorsque l'aldéhyde se retrouve dans cette position, des interactions stabilisantes entre l'hydrogène de l'aldéhyde et les cycles bipyridines peuvent être envisagées. En effet, le proton aldéhydique est grandement acidifié après la coordination de l'aldéhyde avec l'acide de Lewis, ce qui permet de renforcer des interactions de type  $\pi$ -CH entre l'aldéhyde et la bipyridine.<sup>151a</sup> Une telle acidification des protons aldéhydiques, permettant de créer des interactions avec des sites basiques, a déjà été mise en évidence par Corey avec des acides de Lewis à base de bore.<sup>151b-d</sup>

Le rôle de l'acide benzoïque dans la réaction reste encore incertain. L'utilisation d'acide combiné avec des sels de fer a déjà été décrite par Jacobsen et Bolm pour des réactions d'oxydation.<sup>152</sup> Des expériences supplémentaires devront être réalisées afin d'identifier si les excellents résultats obtenus avec l'acide benzoïque sont liés à ses propriétés acides ou chélatantes. En effet, deux hypothèses principales peuvent être proposées : i) l'acide benzoïque agit comme co-ligand du fer.<sup>152b</sup> Dans ce cas, l'utilisation d'acides benzoïques substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs devrait avoir une influence sur les résultats obtenus. L'efficacité de la réaction pourraient même être améliorée en utilisant des carboxylates. Jusqu'à présent, les différents essais de cristallisation en présence d'acide benzoïque n'ont pas permis d'isoler de complexes incorporant une molécule d'acide benzoïque. Des essais pour isoler et caractériser de tels espèces sont toujours en cours. ii) L'acide benzoïque pourrait simplement agir comme source de proton. En effet, on peut envisager que lors de la complexation entre le ligand et l'acide de Lewis, les protons des groupements hydroxyles du ligands, rendus plus acides, puissent être arrachés. Le nouveau complexe formé serait inefficace en catalyse asymétrique de la réaction de Mukaiyama aldol et l'acide benzoïque posséderait l'acidité idéale pour permettre sa reprotonation.<sup>97</sup>

Les conditions optimales développées pour la réaction modèle de Mukaiyama aldol ont été appliquées à une large gamme d'aldéhydes aromatiques (Tableau 29). Dans tous les

cas, les produits sont obtenus avec d'excellents rendements (95–99%) et de très bonnes diastéréosélectivités (90:10 à 99:1). Pour les diastéréoisomères majoritaires *syn*, les énantiosélectivités sont également très élevées (93–98% *ee*). D'excellents excès énantiomériques sont obtenus avec des groupements électro-donneurs (entrées 2–4) ou électro-attracteurs (entrées 5–10) et le même niveau d'énantiosélectivité peut être atteint en utilisant un benzaldéhyde substitué en positions *para* ou *ortho* (entrées 2 et 3). Les naphthyl carboxaldéhydes sont également d'excellents substrats car ils permettent d'atteindre des sélectivités pratiquement complètes (entrées 12–13). Il est également possible d'utiliser des substrats possédant des groupements alcools libres non protégés (entrée 11), ce qui rend notre méthode très utile pour son application dans des synthèses plus courtes qui ne nécessitent pas d'étapes de protection/déprotection.

**Tableau 29.** Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective – Aldéhydes aromatiques

entrée	aldéhyde	R	temps (h)	rendement (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee (syn)</i> (%)	
1		H	<b>2a</b>	16	98	97:3	97
2		4-Me	<b>2b</b>	16	98	99:1	97
3		2-Me	<b>2c</b>	24	96	99:1	96
4		4-MeO	<b>2d</b>	16	96	97:3	96
5		4-Br	<b>2e</b>	20	99	96:4	97
6		4-Cl	<b>2f</b>	24	98	97:3	97
7		4-F	<b>2g</b>	20	99	95:5	98
8		4-CF <sub>3</sub>	<b>2h</b>	20	95	92:8	94
9		4-NO <sub>2</sub>	<b>2i</b>	20	98	90:10	93
10		4-CN	<b>2j</b>	24	99	91:9	95
11		4-CH <sub>2</sub> OH	<b>2k</b>	16	95	99:1	94
12			<b>2l</b>	20	99	97:3	98
13			<b>2m</b>	20	99	99:1	98

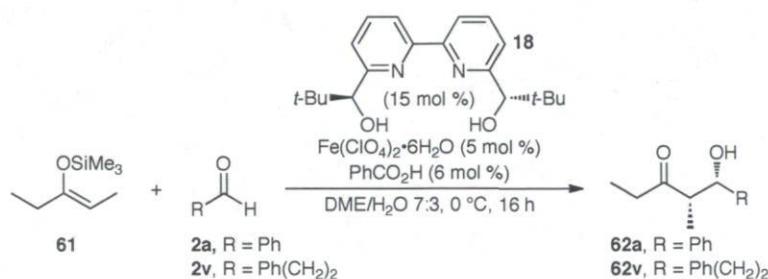
Afin d'élargir la généralité de la réaction, d'autres aldéhydes ont été testés dans la réaction de Mukaiyama aldol (Tableau 30). Les aldéhydes conjugués, comme le cinnamaldéhyde (entrée 1) ou les aldéhydes acétyléniques (entrées 2–3) sont d'excellents substrats pour la réaction d'aldolisation. Les aldols correspondants sont obtenus avec des rendements quasiment quantitatifs. Bien que la diastéréosélectivité est un peu plus basse, l'énantiosélectivité du diastéréoisomère majoritaire *syn* reste très élevée ( $ee \geq 90\%$ ). Les mêmes conditions, appliquées aux aldéhydes hétéroaromatiques, ont permis de fournir les aldols correspondants avec 98% *ee* et d'excellents ratios *syn/anti* (entrées 4–5). Les aldéhydes aliphatiques qui conduisent souvent à de moins bonnes énantiosélectivités avec d'autres méthodes,<sup>83,134,138,139</sup> fournissent dans notre cas d'excellents résultats (entrées 6–8). À l'exception du pivalaldéhyde qui conduit à un rendement faible, les autres substrats testés ont permis d'atteindre des rendements presque quantitatifs et 98% *ee*.

**Tableau 30.** Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective – Autres aldéhydes

entrée	aldéhyde	temps (h)	rendement (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>2n</b>	16	99	88:12	96
2	<b>2o</b>	24	97	85:15	90
3	<b>2p</b>	24	98	88:12	91
-----					
4	<b>2q</b>	16	99	97:3	98
5	<b>2r</b>	24	99	98:2	98
-----					
6	<b>2s</b>	16	95	93:7	98
7	<b>2t</b>	24	24	98:2	98
8	<b>2u</b>	16	95	93:7	98

Les conditions réactionnelles développées ont également été testées avec un éther d'énol silylé dérivé d'une cétone aliphatique (Tableau 31). L'éther d'énol silylé dérivé de la 3-pentanone (*Z/E* = 93:7) a été utilisé pour la réaction avec le benzaldéhyde (entrée 1) et un aldéhyde aliphatique (entrée 2). Dans les deux cas, de bonnes sélectivités ont été obtenues. Compte tenu de l'importance de développer des méthodes efficaces pour la formation de liaisons carbone-carbone entre deux partenaires aliphatiques, le résultat non optimisé obtenu avec le 3-phénylpropionaldéhyde (entrée 2) est d'importance majeure.

**Tableau 31.** Réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective – Éther d'énol silylé **61**



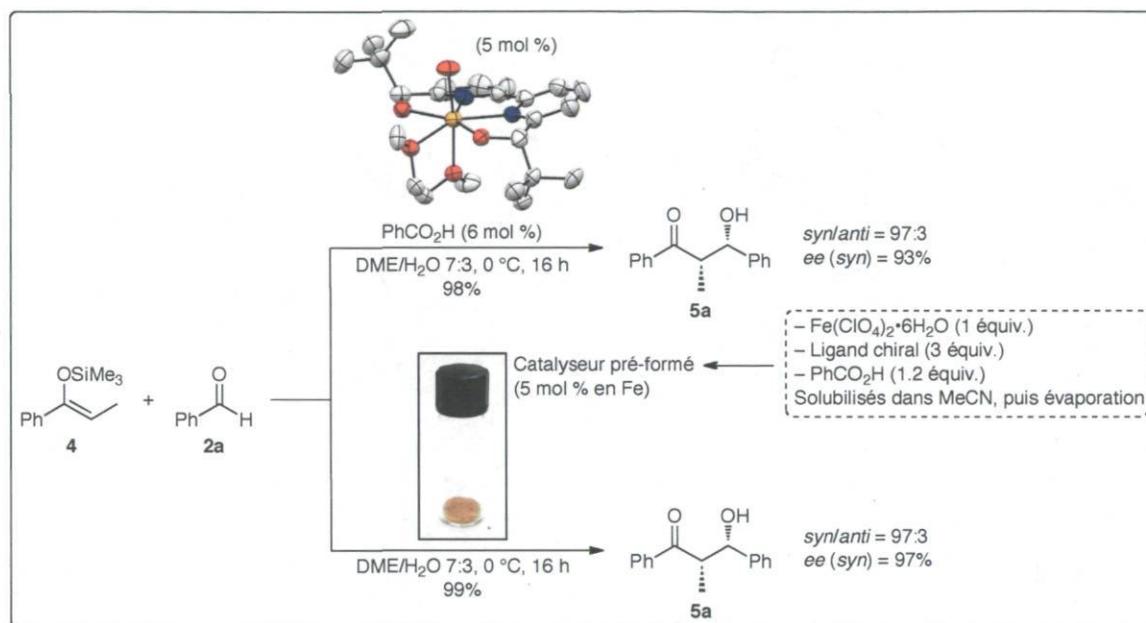
entrée	aldéhyde	rendement (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>2a</b>	85	90:10	80
2	<b>2v</b>	26 <sup>a</sup>	90:10	86

<sup>a</sup> Rendement non optimisé : 70% basé sur le produit de départ récupéré (aldéhyde)

Nous étions également intéressés à développer des conditions réactionnelles plus pratiques pour cette réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective (Schéma 82). Tout d'abord, nous voulions vérifier s'il était possible d'utiliser directement les cristaux obtenus précédemment. Avec l'ajout d'acide benzoïque, l'aldol a été obtenu avec une très bonne énantiosélectivité (93% *ee*). Cette valeur est similaire à celle obtenue lorsque le ratio ligand/Fe 1.2:1 était utilisé lors du processus d'optimisation, ce qui fournit une preuve supplémentaire qu'un catalyseur mono-nucléaire est impliqué dans le processus.

L'aldol a également été isolé avec d'excellentes sélectivités en utilisant un catalyseur pré-formé. Ce catalyseur est obtenu en mélangeant le sel de fer, le ligand chiral et l'acide benzoïque dans les proportions optimales. Ces trois solides sont solubilisés dans un solvant

organique comme l'acétonitrile. Après évaporation, un solide orange stable à l'air (légèrement hygroscopique) est obtenu. Ce catalyseur pré-mixé s'est avéré aussi efficace que le complexe formé *in situ* puisque le même rendement et les mêmes sélectivités ont été obtenus. La possibilité d'utiliser une telle poudre catalytique prête à l'emploi permet de simplifier grandement l'utilisation de notre méthode et de la rendre très attractive pour son utilisation au niveau industriel.



**Schéma 82.** Réactivité des cristaux isolés et du catalyseur pré-formé

### 3.4 Conclusions

Une réaction de Mukaiyama aldol hautement énantiosélective en conditions aqueuses a été développée en utilisant un complexe chiral à base de fer(II).<sup>153</sup> D'excellents rendements, diastéréosélectivités et énantiosélectivités ont été obtenus pour une très large gamme d'aldéhydes (aromatiques, hétéroaromatiques, acétyléniques et aliphatiques). Les stéréosélectivités atteintes sont, à ce jour, les plus hautes obtenues par catalyse avec un acide de Lewis en conditions aqueuses. Cette méthode a l'avantage d'utiliser de faibles charges catalytiques d'un acide de Lewis dérivé du fer qui est l'un des métaux les plus verts et les plus abondants sur Terre. Deux sels de fer se sont montrés très efficaces pour cette réaction : le triflate de fer et le perchlorate de fer hydratés. L'utilisation de l'eau comme

solvant présente également des avantages pratiques. La réaction peut être réalisée sans séchage préalable des solvants et des réactifs. Des expériences contrôles ont d'ailleurs montré qu'il était possible d'utiliser un solvant et un aldéhyde non distillés et que la réaction pouvait être réalisée sous atmosphère d'air dans de la verrerie non séchée. Alternativement au DME, l'éthanol est également un bon solvant pour la réaction et des expériences supplémentaires devront être entreprises afin de développer davantage l'utilisation de ce solvant très vert. Un autre objectif à court terme sera d'essayer de diminuer la charge en ligand sans modifier les sélectivités obtenues. Les excellents résultats obtenus avec un ratio ligand/Fe 1.2:1 nous laissent penser que cet objectif est tout à fait atteignable. De plus, même si un excès de ligand est encore utilisé, celui-ci est très facilement récupéré à la fin de la réaction, lors de l'étape de purification. Les différentes techniques de caractérisation utilisées nous ont permis d'avoir une meilleure compréhension des espèces impliquées dans le processus. L'espèce catalytique active est certainement un complexe mono-nucléaire comme suggéré par spectrométrie de masse et diffraction des rayons X. Ces études nous ont également permis d'isoler le premier complexe chiral de fer heptacoordiné. Le désir de développer des conditions réactionnelles très simples nous a amenés à mettre au point une poudre catalytique prête à l'emploi. L'utilisation de cette poudre permet de simplifier grandement l'utilisation de notre méthode et de la rendre très attractive pour son utilisation au niveau industriel. La grande variété de substrats pouvant être utilisée pour cette réaction (éthers d'énols silylés dérivés de cétones aliphatiques ou aldéhydes portant des groupement alcools non protégés) rendent la méthode particulièrement intéressante pour son utilisation en synthèse de produits d'intérêt pharmaceutique.

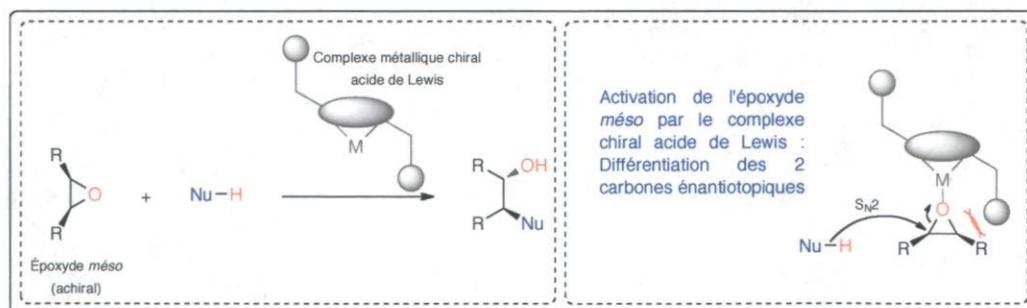
**Chapitre 4 : Réaction d'ouverture d'époxydes  
*méso* énanti sélective catalysée par des sels de  
fer(II)**

## Chapitre 4 : Réaction d'ouverture d'époxydes *méso* énantiosélective catalysée par des sels de fer(II)

### 4.1 Introduction

Le système catalytique à base de fer développé pour la réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective (Chapitre 3) présente de nombreux avantages dans le domaine de la chimie verte. La faible toxicité des sels de fer rend ce système particulièrement intéressant. Il a donc été testé dans d'autres réactions afin d'étudier son potentiel en catalyse asymétrique. La réaction d'ouverture d'époxydes *méso* est une réaction qui a attiré notre attention pour trois raisons principales. Tout d'abord, c'est une réaction complètement économique en termes d'atomes. En effet, aucun sous-produit (déchet) n'est formé au cours de cette réaction car tous les atomes présents dans les produits de départ se retrouvent incorporés dans le produit final. Ensuite, cette réaction permet de former deux centres stéréogènes voisins en une seule étape suite à l'addition nucléophile  $S_N2$ . Enfin, une grande variété de nucléophiles peut être utilisée dans cette réaction, ce qui permet une étude approfondie du potentiel catalytique de ce nouveau complexe chiral.

La version énantiosélective de cette réaction nécessite une activation par acide de Lewis chiral afin de différencier les 2 carbones énantiotopiques de l'époxyde *méso*.<sup>154</sup> Compte tenu de la bonne affinité du complexe chiral de fer avec les atomes d'oxygène, celui-ci a été testé en tant que catalyseur chiral pour cette réaction (Schéma 83).



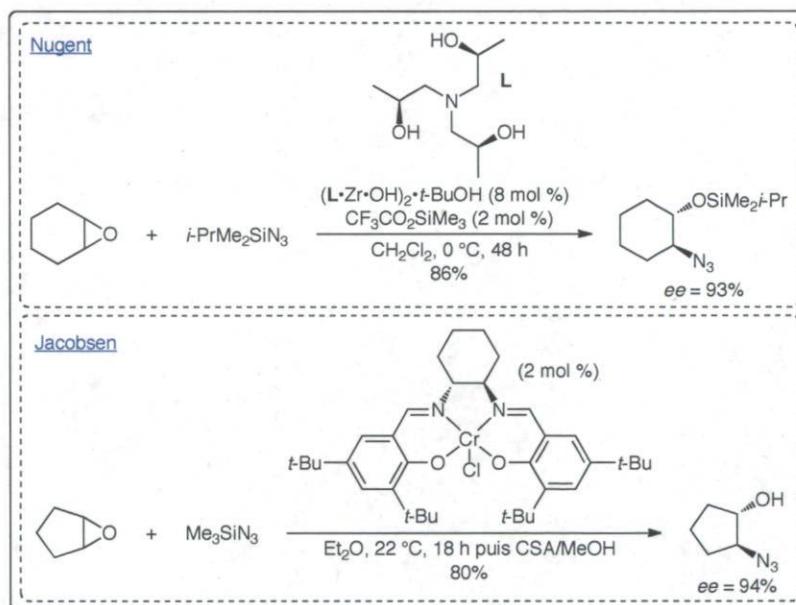
**Schéma 83.** Ouverture d'époxydes *méso* asymétrique catalysée par un acide de Lewis chiral

## 4.2 Réaction d'ouverture d'époxydes *méso* – Précédents

De nombreux nucléophiles ont été utilisés pour la réaction d'ouverture d'époxydes *méso* asymétrique catalytique. Les meilleurs résultats sont présentés ci-dessous et sont classés selon la nature du nucléophile utilisé.

### 4.2.1 Ouverture par des azidures

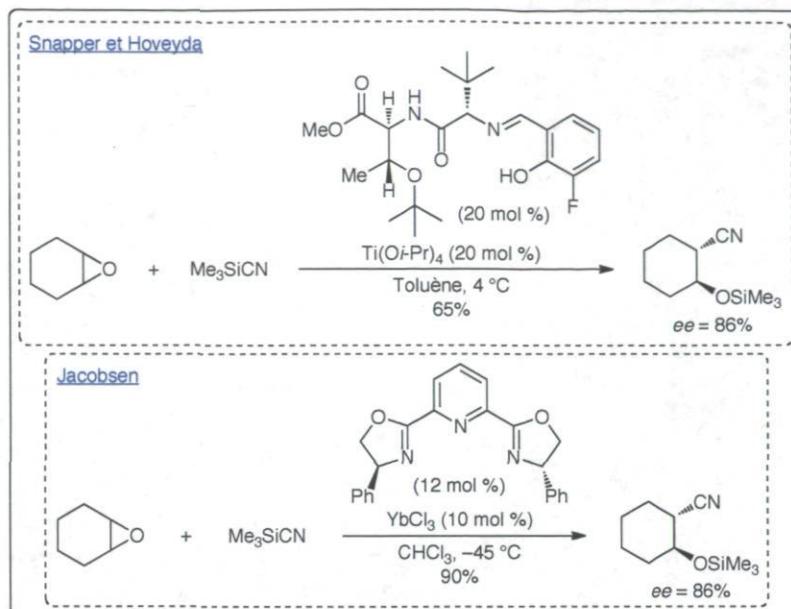
Les travaux de Nugent<sup>155</sup> et Jacobsen<sup>156</sup> s'illustrent particulièrement dans ce domaine. Ils utilisent des complexes chiraux de zirconium et de chrome, respectivement. Divers époxydes *méso* ont été testés et fournissent les produits avec de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 84).



**Schéma 84.** Ouverture d'époxydes *méso* par des azidures

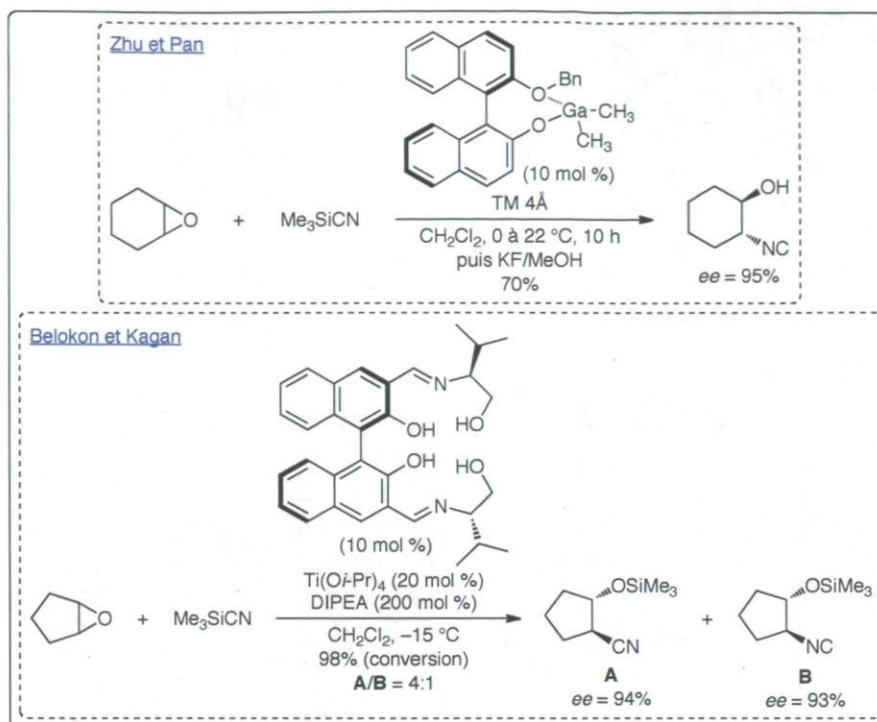
### 4.2.2 Ouverture par des cyanures

Les premiers résultats d'addition énantiosélective de Me3SiCN sur des époxydes *méso* ont été décrits par Snapper et Hoveyda.<sup>157</sup> Ils utilisent pour cela des complexes chiraux de titane (Schéma 85). Jacobsen obtient de très bons résultats en utilisant un complexe Pybox-YbCl<sub>3</sub> (Schéma 85).<sup>158</sup>



**Schéma 85.** Ouverture d'époxydes *méso* par des cyanures (ouverture par la partie carbonée)

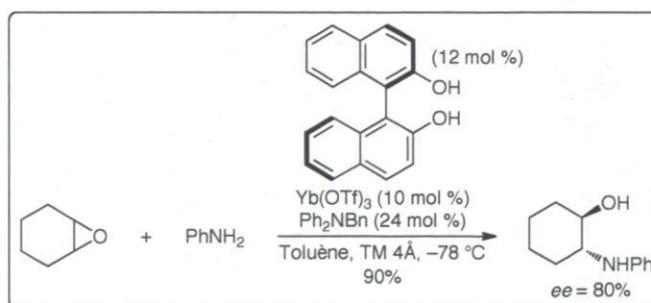
En fonction de la nature des catalyseurs utilisés, il est possible d'ouvrir sélectivement les époxydes par la partie carbonée ou azotée du nucléophile ( $\text{Me}_3\text{SiCN}$ ). L'isocyanosilylation d'époxydes a été décrite pour la première fois par Zhu et Pan (Schéma 86).<sup>91</sup> Belokon et Kagan proposent des conditions permettant d'obtenir les nitriles et isonitriles avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 86).<sup>159</sup>



**Schéma 86.** Ouverture d'époxydes *méso* par des cyanures (ouverture par la partie azotée)

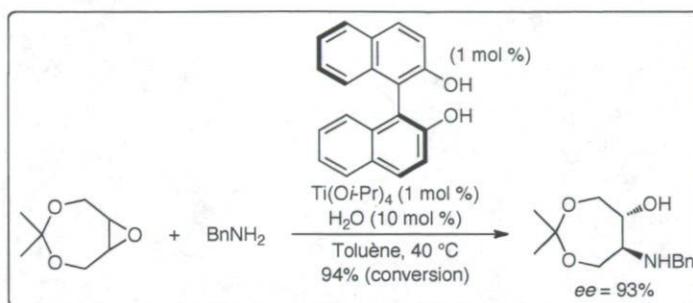
#### 4.2.3 Ouverture par des amines

L'ouverture d'époxydes *méso* par des amines a été étudiée par de nombreux groupes. Hou propose le premier système catalytique efficace qui consiste à utiliser un complexe chiral Binol–Yb(OTf)<sub>3</sub>.<sup>160</sup> Des énantiosélectivités modérées à bonnes sont obtenues (Schéma 87).



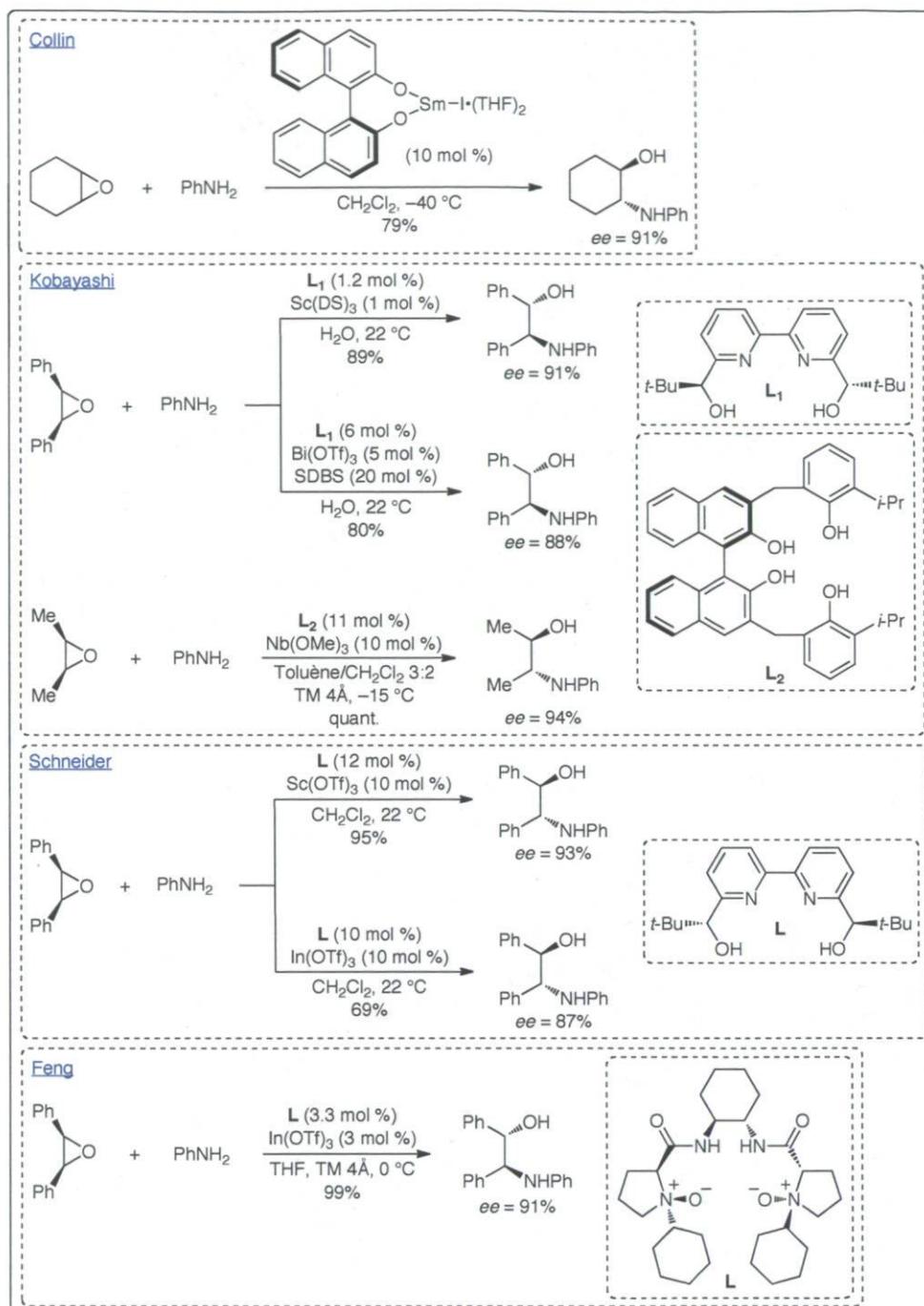
**Schéma 87.** Ouverture d'époxydes *méso* par des amines – Résultats préliminaires

Il existe très peu d'exemples de l'addition d'alkylamines sur des époxydes *méso*. Ces amines, fortement bases de Lewis, inhibent certainement la plupart des catalyseurs acides de Lewis. Inaba a cependant montré que des 3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octanes sont de bons substrats pour la réaction d'ouverture par des alkylamines comme la benzylamine (Schéma 88).<sup>161</sup>



**Schéma 88.** Ouverture d'époxydes *méso* par des amines – Alkylamines

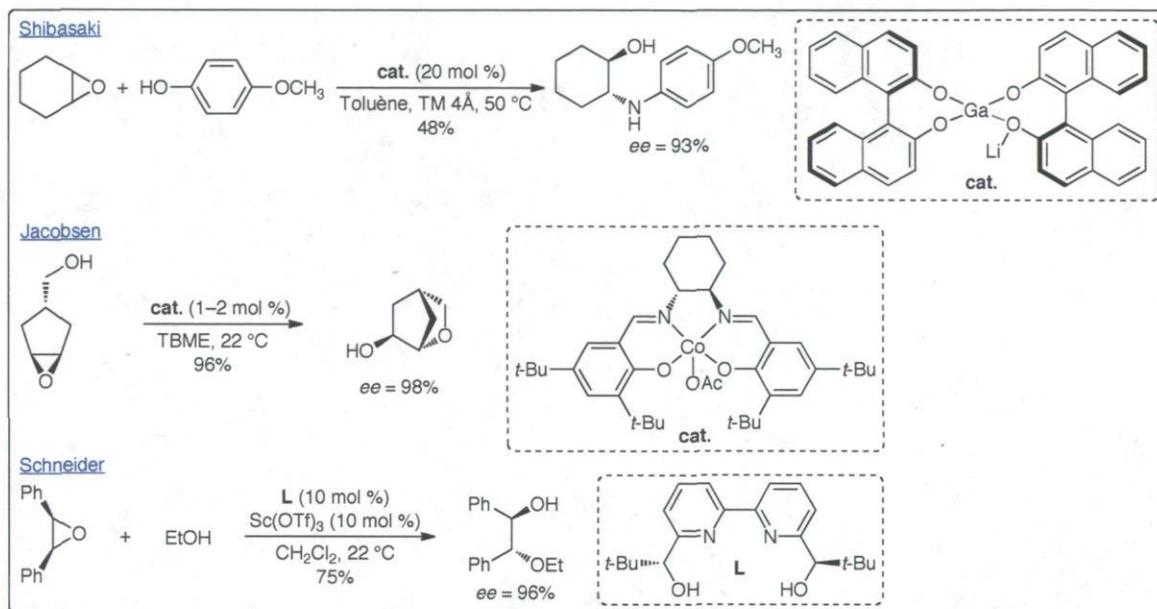
À partir de 2005, de nombreuses nouvelles méthodes efficaces ont été décrites (Schéma 89). Le groupe de Collin propose l'utilisation d'un complexe chiral Binol-samarium pour l'ouverture d'époxydes *méso* par des anilines.<sup>162</sup> Kobayashi développe plusieurs méthodes pour l'ouverture par des amines aromatiques : des complexes chiraux de scandium<sup>163</sup> et de bismuth<sup>84</sup> sont utilisés en conditions aqueuses ; un complexe de niobium s'avère très efficace en conditions anhydres.<sup>164</sup> La bipyridine développée par Bolm est utilisée par Schneider comme ligand du scandium<sup>165</sup> et de l'indium.<sup>166</sup> De très bonnes sélectivités sont obtenues avec des époxydes et des amines aromatiques ; une sélectivité beaucoup plus basse est observée avec des époxydes aliphatiques. Un ligand *N,N*-dioxyde dérivé de la proline est utilisé par le groupe de Feng.<sup>167</sup> Comme précédemment, d'excellents résultats sont obtenus en série aromatique. Les énantiosélectivités chutent de façon importante lorsque des substrats aliphatiques sont utilisés.

Schéma 89. Ouverture d'époxydes *méso* par des amines

## 4.2.4 Ouverture par des alcools

Shibasaki développe le premier système catalytique efficace pour l'ouverture d'époxydes *méso* par des alcools (Schéma 90).<sup>88b,89b</sup> Il utilise un complexe

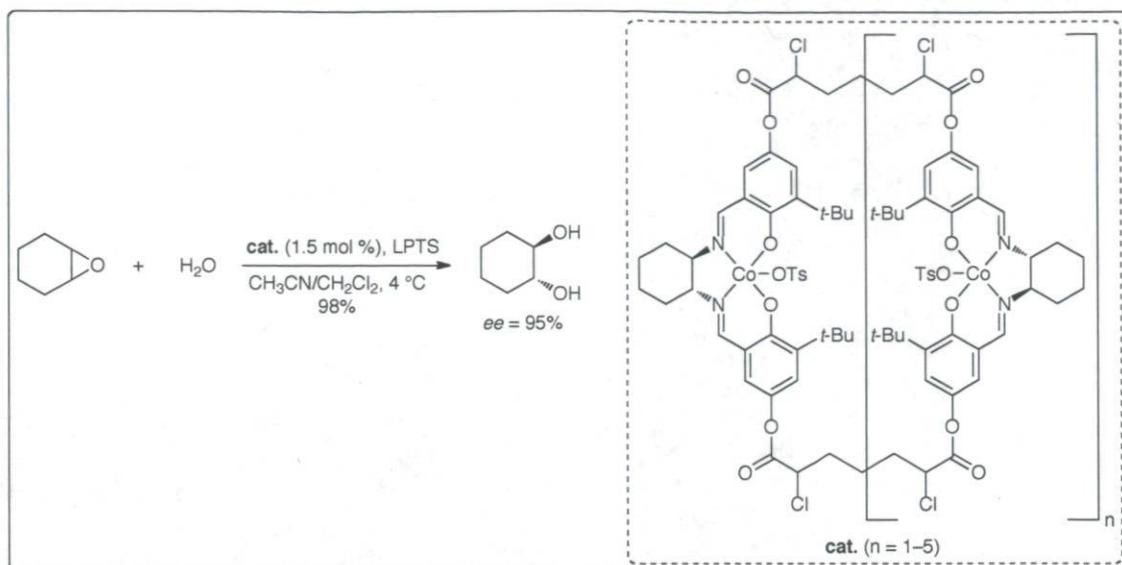
hétérobimétallique Ga/Li. L'ouverture de différents époxydes par le 4-méthoxyphénol est décrite. Des excès modérés à très bons (67–93% *ee*) sont obtenus. Peu de temps après, Jacobsen présente une désymétrisation intramoléculaire d'époxydes *méso* hautement énantiosélective (Schéma 90).<sup>168</sup> Schneider développe la première addition asymétrique d'alcools aliphatiques sur des époxydes *méso* aromatiques. Il utilise pour cela un complexe chiral bipyridine–Sc(OTf)<sub>3</sub> (Schéma 90).<sup>169</sup>



**Schéma 90.** Ouverture d'époxydes *méso* par des alcools

#### 4.2.5 Ouverture par l'eau

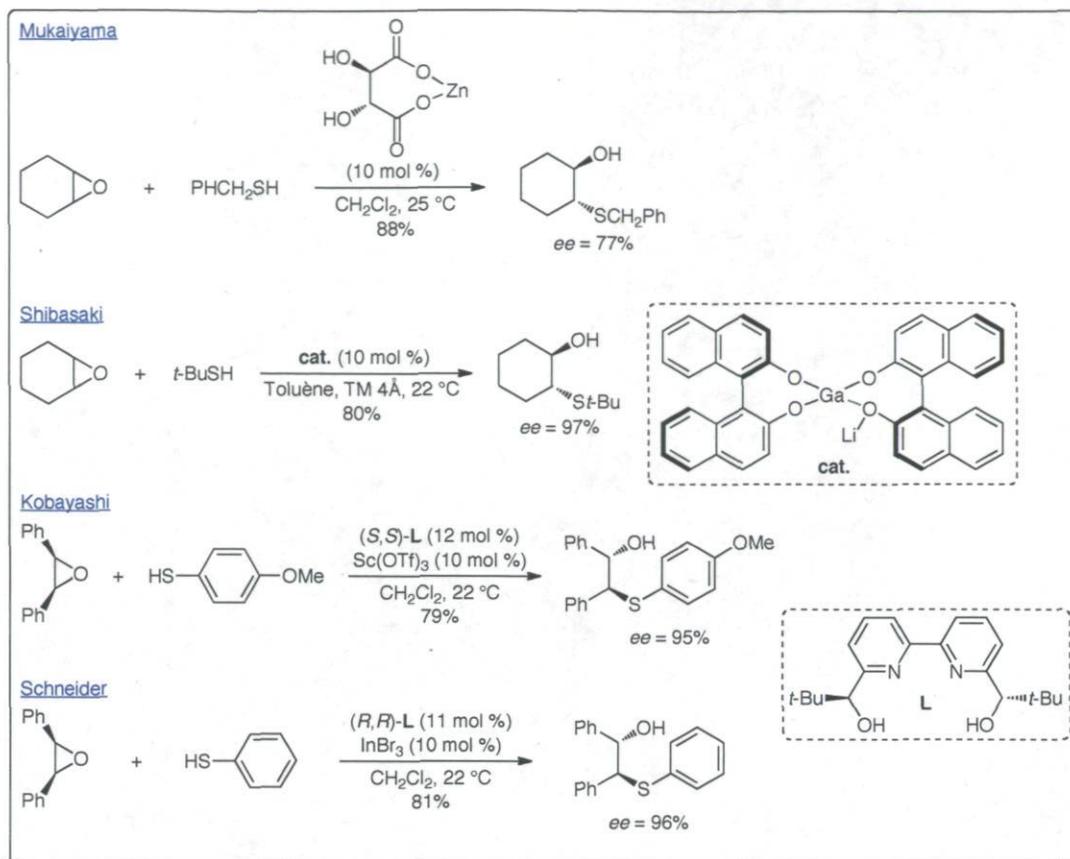
Jacobsen a développé des oligomères cycliques efficaces pour l'ouverture d'époxydes *méso* par l'eau (Schéma 91),<sup>170</sup> cependant des méthodes de désymétrisation enzymatiques sont généralement préférées pour la formation des diols chiraux.<sup>171</sup>



**Schéma 91.** Ouverture d'époxydes *méso* par l'eau

#### 4.2.6 Ouverture par des thiols

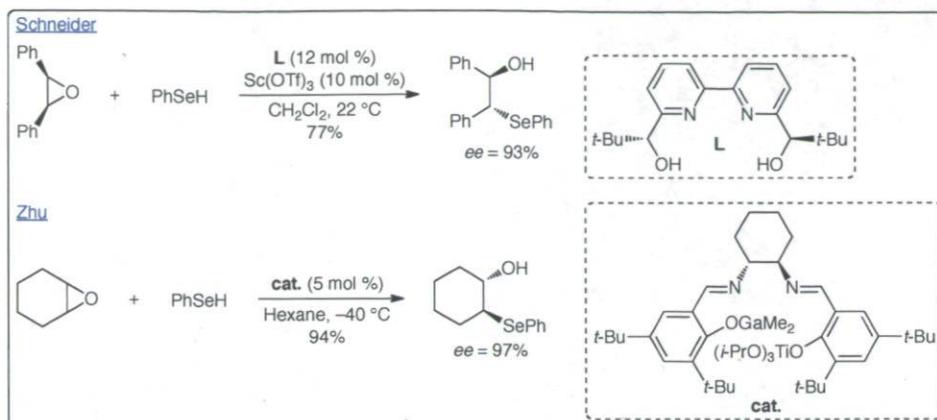
Le premier système catalytique efficace a été développé par Mukaiyama (Schéma 92).<sup>172</sup> En utilisant le tartrate de zinc comme catalyseur chiral, les produits d'ouverture sont obtenus avec des énantiosélectivités modérées à bonnes (61–85%  $ee$ ). Shibasaki utilise un complexe hétérobimétallique Ga/Li comme catalyseur chiral et obtient d'excellentes énantiosélectivités avec le *tert*-butyl mercaptan (Schéma 92).<sup>88a</sup> Kobayashi et Schneider reprennent le ligand Bolm pour l'ouverture énantioéantiosélective d'époxydes *méso* aromatiques avec  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>173</sup> et  $\text{InBr}_3$ ,<sup>148</sup> respectivement (Schéma 92).



**Schéma 92.** Ouverture d'époxydes *méso* par des thiols

#### 4.2.7 Ouverture par des séléniols

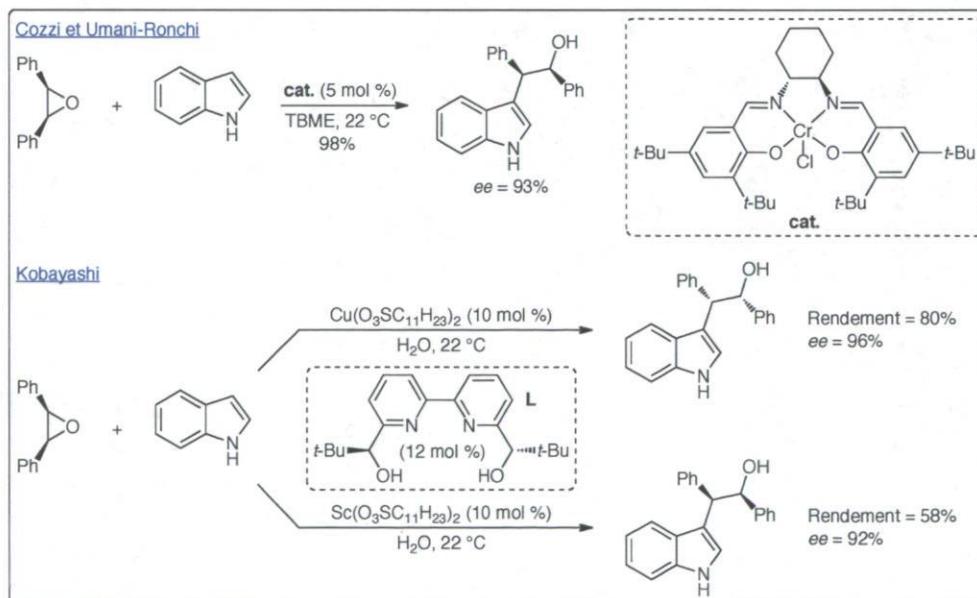
Après l'ouverture par des nucléophiles oxygénés et soufrés, il était logique que certains groupes de recherche s'intéressent aux nucléophiles séléniés pour cette réaction (Schéma 93). Schneider réutilise le complexe chiral bipyridine–Sc(OTf)<sub>3</sub> avec des époxydes et des séléniols aromatiques.<sup>174</sup> Zhu utilise un complexe hétérobimétallique Ga/Ti comme catalyseur de cette réaction.<sup>93a</sup> Il montre l'effet synergique de la présence des deux métaux. D'excellentes énantiosélectivités sont obtenues pour l'ouverture de l'oxyde de cyclohexène ou de cyclopentène par le phénylséléniol (94–97% *ee*). Avec les autres époxydes testés, des sélectivités plus basses sont obtenues (55–90% *ee*).



**Schéma 93.** Ouverture d'époxydes *méso* par des séléniols

#### 4.2.8 Ouverture par des indoles

La désymétrisation d'époxydes *méso* aromatiques par des indoles a été décrite par Cozzi et Umani-Ronchi<sup>175</sup> et Kobayashi<sup>176</sup> (Schéma 94). L'ouverture se produit exclusivement par le carbone C3 de l'indole. Cozzi et Umani-Ronchi utilisent un complexe Salen–chrome en conditions anhydres (TBME). Kobayashi utilisent des catalyseurs à base de cuivre et de zinc en conditions aqueuses. Les deux énantiomères peuvent être obtenus sélectivement selon le sel métallique utilisé.



**Schéma 94.** Ouverture d'époxydes *méso* par des indoles

#### 4.2.9 Ouverture par des halogénures

La plupart des rapports d'ouverture d'époxydes *méso* par des halogénures font intervenir une catalyse par base de Lewis et le tétrachlorosilane comme source de chlorure (Schéma 95). Les différentes bases de Lewis chirales utilisées sont : des phosphoramides par Denmark,<sup>177</sup> des pyridines *N*-oxydes par Fu<sup>178</sup> et Takenaka<sup>179</sup> ou encore des oxydes de phosphines par Ready.<sup>180</sup> Récemment, l'ouverture d'époxydes *méso* par des ions fluorure a été décrite par Doyle (Schéma 95).<sup>181</sup> Le fluorure de benzoyle est utilisé comme source de F<sup>-</sup> sous catalyse combinée d'une amine et d'un acide de Lewis chiraux.

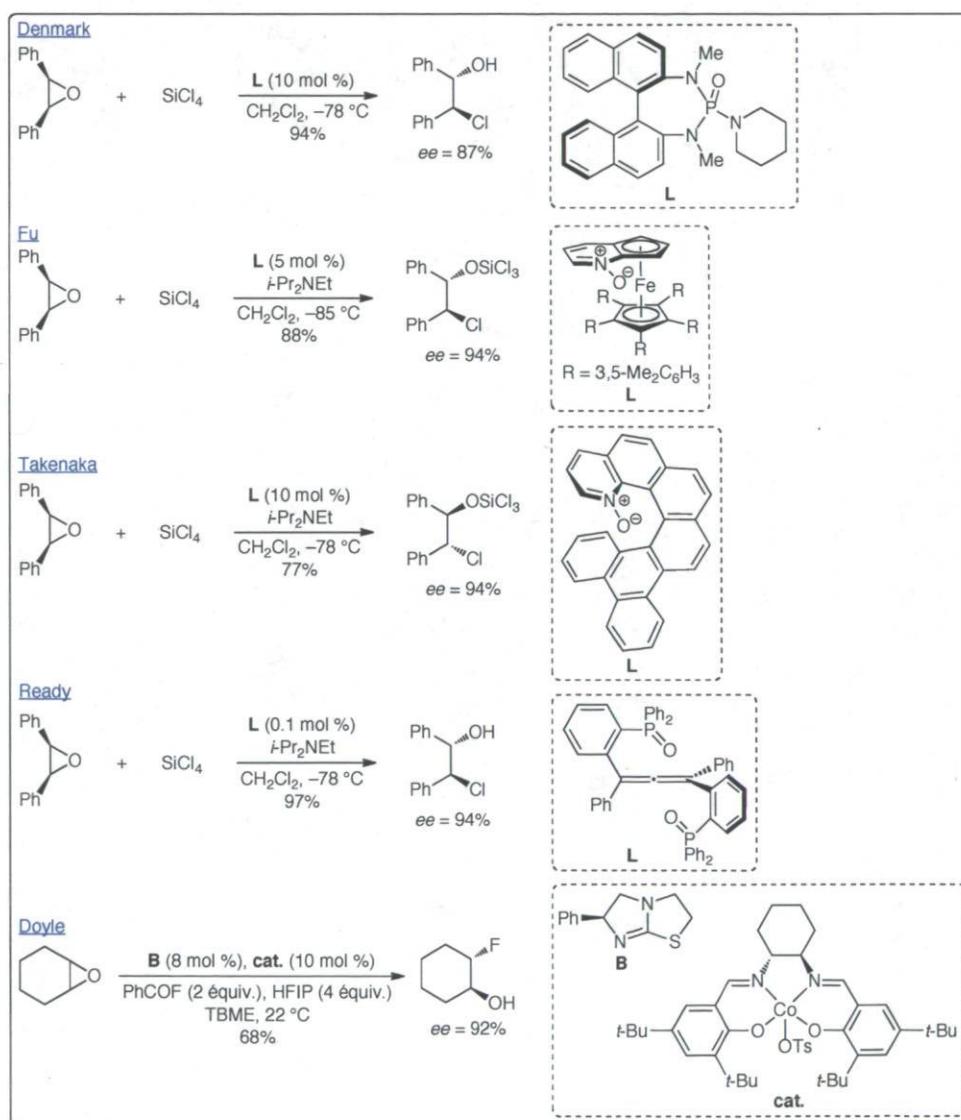
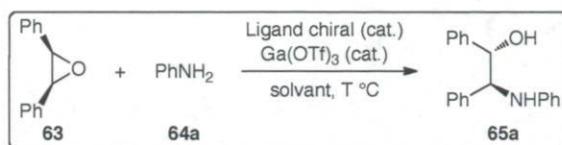


Schéma 95. Ouverture d'époxydes *méso* par des halogénures

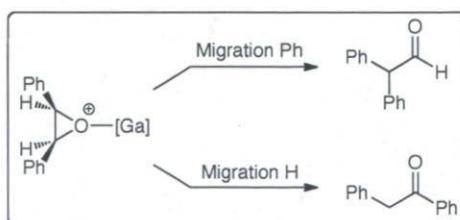
### 4.3 Réaction d'ouverture d'époxydes *méso* énantiosélective catalysée par des sels de gallium(III)

Les premiers essais d'ouverture asymétrique d'époxydes *méso* ont été réalisés en utilisant des catalyseurs à base de gallium(III). Certains complexes chiraux de gallium utilisés en réaction de Mukaiyama aldol ont également été testés pour cette réaction de désymétrisation. La réaction modèle étudiée est l'ouverture de l'oxyde de stilbène *méso* par l'aniline (Schéma 96).



**Schéma 96.** Réaction d'ouverture de l'oxyde de stilbène par l'aniline catalysée par des complexes chiraux de gallium

Lorsque la réaction est réalisée dans le dichlorométhane sans ligand chiral, l'époxyde est consommé très rapidement. Cependant, l'amino-alcool **65a** n'est pas formé. Dans ces conditions, la forte acidité de Lewis de Ga(OTf)<sub>3</sub> est responsable du réarrangement rapide de l'époxyde en aldéhyde et en cétone par migration d'un phényle ou d'un hydrure (Schéma 97).

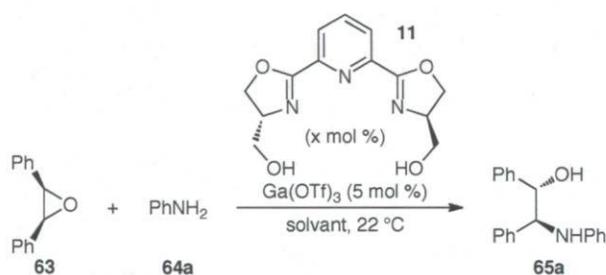


**Schéma 97.** Réarrangement de l'époxyde en présence de Ga(OTf)<sub>3</sub>

L'utilisation de ligands chiraux a pour but de diminuer l'acidité de Lewis du sel de gallium et d'induire une chiralité autour du métal. Les ligands qui avaient montré une stabilisation efficace de Ga(OTf)<sub>3</sub> ont été testés dans la réaction d'ouverture d'époxydes *méso*.

Tout d'abord, la Pybox dihydroxylée **11** a été utilisée en conditions aqueuses et anhydres (Tableau 32). Dans un mélange DME/H<sub>2</sub>O, aucune réaction n'est observée et les produits de départ sont récupérés intacts (entrée 1). En conditions anhydres, si un ratio ligand/métal 1:1 est utilisé, le réarrangement rapide de l'époxyde est observé (entrée 2). Un excès de ligand (ratio 2:1) permet d'éviter cette réaction secondaire. Cependant, dans ces conditions, la conversion en produit est faible et l'énantiosélectivité est très basse (entrée 3).

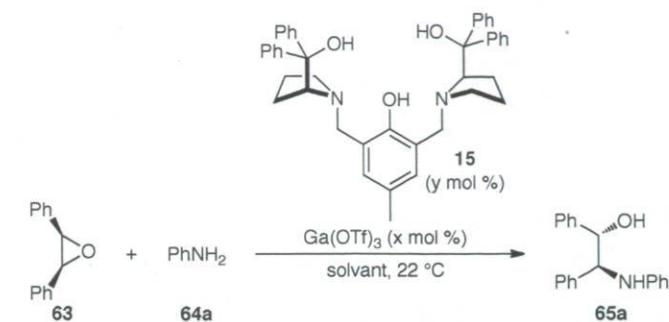
**Tableau 32.** Réaction d'ouverture de l'oxyde de stilbène *méso* par l'aniline catalysée par Ga(OTf)<sub>3</sub> – Ligand Pybox



entrée	ligand (x mol %)	solvant	rendement (%)	ee (%)
1	10 mol %	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	–	–
2	5 mol %	DME	–	–
3	10 mol %	DME	20	8

Le ligand ProPhénol **15** a ensuite été testé dans cette réaction en conditions aqueuses et anhydres (Tableau 33). Dans un mélange DME/H<sub>2</sub>O, quel que soit le ratio ligand/métal (3:1 ou 1:1), aucune conversion n'est observée et les produits de départ sont récupérés intacts (entrées 1–2). En augmentant la charge catalytique à 20 mol % dans une mélange EtOH/H<sub>2</sub>O, une très faible quantité d'amino-alcool racémique est obtenue après plusieurs jours de réaction (entrée 3). Les ratios ligand/métal 1:1 et 3:1 ont ensuite été testés avec différents solvants organiques : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entrées 4–5), DME (entrées 6–7), THF (entrées 8–9) et toluène (entrées 10–11). Les meilleures conversions sont systématiquement obtenues pour les ratios 1:1. Cependant, la meilleure énantiosélectivité (16% *ee* dans le THF) reste très faible.

**Tableau 33.** Réaction d'ouverture de l'oxyde de stilbène *méso* par l'aniline catalysée par Ga(OTf)<sub>3</sub> – Ligand ProPhénol



entrée	Ga(OTf) <sub>3</sub> (x mol %)	ligand (y mol %)	solvant	rendement (%)	ee (%)
1	5 mol %	15 mol %	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	–	–
2	5 mol %	5 mol %	DME/H <sub>2</sub> O 4:1	–	–
3	20 mol %	24 mol %	EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	1	1
4	10 mol %	10 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	61	3
5	10 mol %	30 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	2
6	10 mol %	10 mol %	DME	48	12
7	10 mol %	30 mol %	DME	9	4
8	10 mol %	10 mol %	THF	66	16
9	10 mol %	30 mol %	THF	14	7
10	10 mol %	10 mol %	Toluène	77	1
11	10 mol %	30 mol %	Toluène	35	1

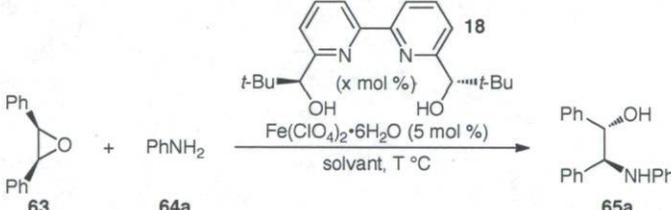
#### 4.4 Réaction d'ouverture d'époxydes *méso* énantiosélective catalysée par des sels de fer(II)

##### 4.4.1 Réaction d'ouverture énantiosélective d'époxydes *méso* par des anilines

Le complexe bipyridine–fer s'est avéré très efficace pour la catalyse énantiosélective de la réaction de Mukaiyama aldol. Nous avons vu que les groupements *tert*-butyles du ligand blindaient très efficacement une des faces de l'aldéhyde au cours de la réaction d'aldolisation. Nous avons supposé qu'un état de transition similaire pourrait

être atteint avec un époxyde *méso*. Ainsi, grâce à une différenciation efficace des deux carbones énantiotopiques, de bonnes valeurs d'énantiosélectivité pourraient être obtenues. Les premiers essais ont été réalisés sur la réaction modèle décrite précédemment (Tableau 34). Lorsque la réaction est effectuée en conditions aqueuses (DME/H<sub>2</sub>O), aucune conversion n'est observée et les produits de départs sont récupérés intacts (entrée 1). En utilisant un ratio ligand/métal 3:1 dans le dichlorométhane à température ambiante, l'amino-alcool est obtenu avec une très bonne énantiosélectivité et un bon rendement (entrée 2). En baissant la température à 0 °C, il est même possible d'améliorer légèrement l'énantiosélectivité mais des rendements plus faibles sont obtenus (entrée 3). L'utilisation d'un excès de ligand n'est pas nécessaire car des résultats très similaires sont observés avec un ratio ligand/métal 1.2:1 (entrée 4). Pour tous les autres solvants testés, seules des traces de l'amino-alcool désiré sont détectés après 24 h (entrées 5–8).

**Tableau 34.** Optimisation de la réaction – Solvant et ratio ligand/métal



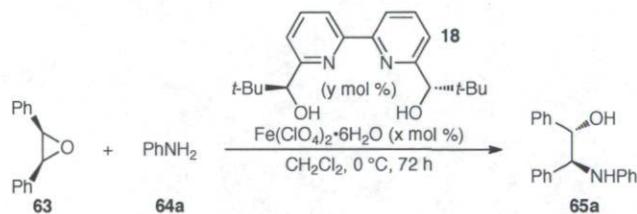
The reaction scheme shows the conversion of meso-epoxide **63** (1,2-diphenyl-1,2-epoxyethane) to amino-alcohol **65a** (1,2-diphenyl-1,2-ethanediol-1-amine) using an iron complex with ligand **18** and PhNH<sub>2</sub> (**64a**). The reaction conditions are solvent and temperature T °C. The ligand **18** is a bis-imidazole with two tert-butyl groups and two hydroxyl groups.

entrée	ligand (x mol %)	solvant	T (°C)	temps (h)	rendement (%)	ee (%)
1	15 mol %	DME/H <sub>2</sub> O 7:3	22	72	–	–
2	15 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22	16	71	91
3	15 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	48	62	95
4	6 mol %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	48	61	94
5	6 mol %	MeCN	0	24	< 5	–
6	6 mol %	THF	0	24	< 5	–
7	6 mol %	DME	0	24	< 5	–
8	6 mol %	Et <sub>2</sub> O	0	24	< 5	–

Concentration : C = 0.3 M

Les excellentes énantiosélectivités obtenues en utilisant le dichlorométhane comme solvant nous ont encouragés à poursuivre l'optimisation de la réaction afin d'en améliorer le rendement (Tableau 35). En laissant la réaction 24 h de plus, une légère amélioration du rendement est observée (comparer entrées 1 et 2). Cependant, la conversion semble stagner après 48 h de réaction et il semble difficile d'atteindre des conversions complètes. L'effet de l'acide benzoïque a été étudié. Contrairement à ce qui avait été observé avec la réaction de Mukaiyama aldol, celui-ci n'a aucun effet notable sur la réaction d'ouverture d'époxyde (entrée 3). En augmentant la charge catalytique à 10 mol %, seule une très légère amélioration de l'énantiosélectivité est observée (entrée 4). En utilisant 2 équivalents d'anilines, le rendement n'est que très légèrement amélioré par rapport à la réaction avec des quantités équimolaires des 2 réactifs (entrées 5–6). Par contre, un important effet de concentration est observé. Dans un milieu réactionnel plus concentré (1.0 M vs. 0.3 M), un très bon rendement en amino-alcool est obtenu accompagné d'une légère amélioration de l'énantiosélectivité (entrée 7).

**Tableau 35.** Optimisation de la réaction – Additifs, charge catalytique et concentration



entrée	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (x mol %)	ligand (y mol %)	Conc. (M)	rendement (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	5 mol %	6 mol %	0.3	61	94
2	5 mol %	6 mol %	0.3	68	94
3 <sup>b</sup>	5 mol %	6 mol %	0.3	60	94
4	10 mol %	12 mol %	0.3	60	95
5 <sup>c</sup>	5 mol %	6 mol %	0.3	70	94
6 <sup>c</sup>	10 mol %	12 mol %	0.3	65	95
7	5 mol %	6 mol %	1.0	84	95

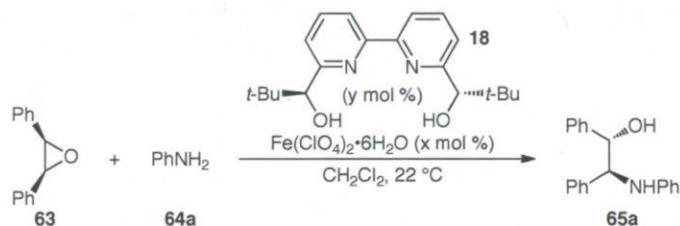
<sup>a</sup> Temps de réaction = 48 h

<sup>b</sup> Ajout d'acide benzoïque (6 mol %)

<sup>c</sup> 2 équivalents d'aniline

Même si un bon rendement a pu être atteint dans un milieu plus concentré, le temps de réaction reste élevé et des problèmes de conversion sont à prévoir avec des anilines moins réactives. Nous avons donc voulu réexaminer l'influence de la température sur le rendement et la sélectivité (Tableau 36). Nous avons découvert que l'augmentation de la température à 22 °C n'avait pas d'influence sur la sélectivité de la réaction. De plus, à température ambiante, un excellent rendement est obtenu après seulement 16 h (entrée 1). Compte tenu de l'efficacité de la réaction à 22 °C, nous avons décidé de diminuer la charge catalytique. Malheureusement, des sélectivités plus basses sont obtenues en utilisant 2.5 ou 1 mol % de catalyseur (entrées 2–3).

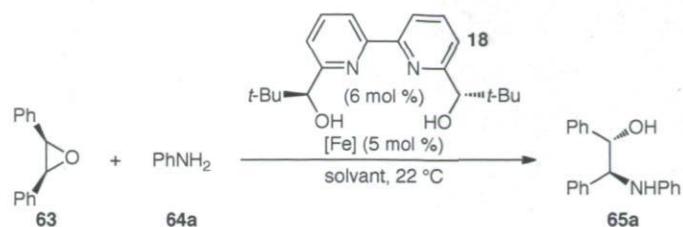
**Tableau 36.** Optimisation de la réaction – Température et charge catalytique



entrée	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (x mol %)	ligand (y mol %)	temps (h)	rendement (%)	ee (%)
1	5 mol %	6 mol %	16	90	95
2	2.5 mol %	3 mol %	18	82	91
3	1 mol %	1.2 mol %	24	78	87

Concentration : C = 1.0 M

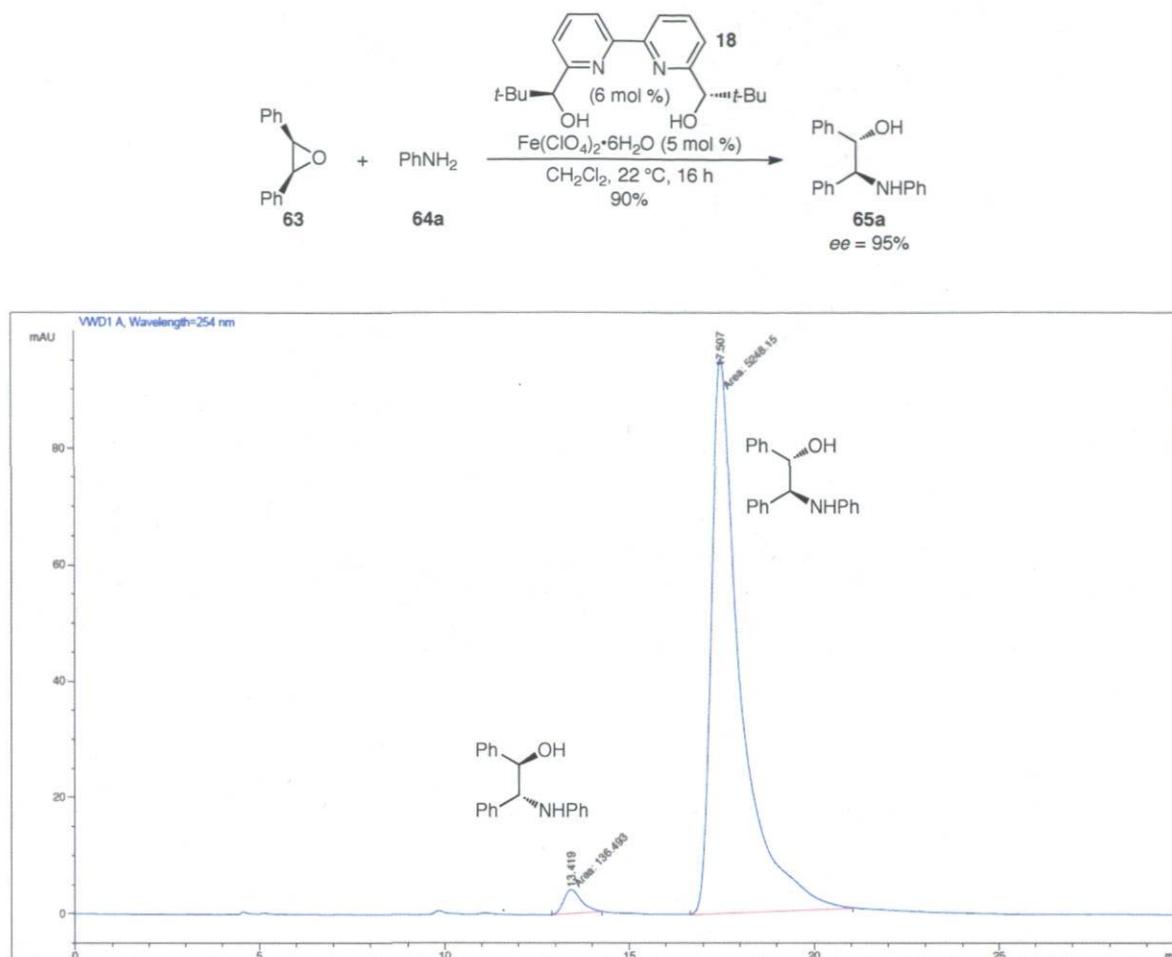
Un autre solvant chloré et un autre sel de fer ont été testés dans la réaction modèle (Tableau 37). Lorsque de le dichloroéthane est utilisé à la place du dichlorométhane, des résultats très similaires sont obtenus (comparer entrées 1 et 2). Le triflate de fer Fe(OTf)<sub>2</sub> s'est avéré moins efficace que le perchlorate de fer Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> initialement utilisé.

**Tableau 37.** Optimisation de la réaction – Solvant et sel de fer

entrée	[Fe]	solvant	temps (h)	rendement (%)	ee (%)
1	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	16	90	95
2	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	24	88	95
3	$\text{Fe}(\text{OTf})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	24	75	87

Concentration : C = 1.0 M

La séparation des 2 énantiomères est possible par HPLC en utilisant une colonne chirale Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H. Le tracé HPLC est présenté ci-dessous (Figure 11). Par comparaison avec les données de la littérature,<sup>167</sup> l'énantiomère majoritaire a été identifié comme étant le (1*S*,2*S*)-1,2-diphényl-2-(phénylamino)éthanol.

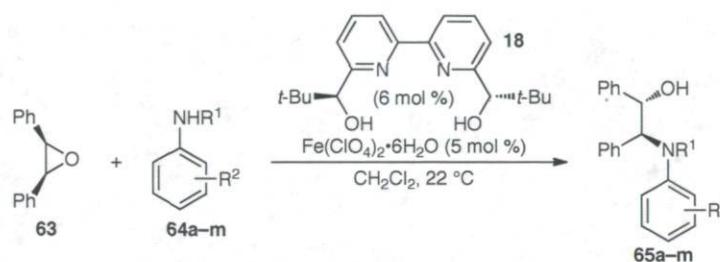


**Figure 11.** Séparation des deux énantiomères par HPLC chirale

Les conditions optimisées développées pour la réaction énantiosélective d'ouverture d'époxydes *méso* par l'aniline ont ensuite été appliquées à différentes anilines substituées (Tableau 38). Dans tous les cas, les amino-alcools sont isolés avec de très bonnes énantiosélectivités. Pour les anilines mono-substituées, des énantiosélectivités très similaires sont obtenues en utilisant des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs, en positions *ortho* ou *para* (entrées 1–8). À l'exception de l'*o*-anisidine qui fournit une énantiosélectivité un peu plus basse (entrée 3), les autres anilines substituées permettent d'obtenir les amino-alcools désirés avec des énantiosélectivités  $\geq 90\%$ . Des anilines encombrées, comme la 2,6-diméthylaniline ou la *N*-méthylaniline, réagissent efficacement pour fournir les produits désirés avec de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités (entrées 9–10). Les  $\alpha$ - et les  $\beta$ -naphthylamines sont également de très

bons substrats et les produits d'ouverture sont obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (entrées 11–13). Une naphthylamine fonctionnalisée, comme le 1-amino-4-bromonaphthalène, fournit un amino-alcool énantio-enrichi qui peut éventuellement être fonctionnalisé lors d'une étape ultérieure (entrée 13).

**Tableau 38.** Réaction d'ouverture énantiosélective de l'oxyde de stilbène *méso* par des anilines

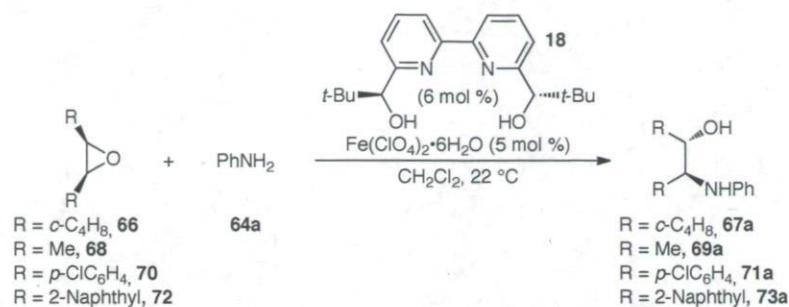


entrée	aniline	R	temps (h)	rendement (%)	ee (%)	
1		H	64a	16	90	95
2		2-Me	64b	72	78	92
3		2-OMe	64c	72	70	82
4		4-Cl	64d	16	90	94
5		2-Cl	64e	48	78	90
6		4-Br	64f	16	87	94
7		4-CF <sub>3</sub>	64g	24	90	96
8		4-CN	64h	24	90	96
-----						
9			64i	72	70	93
10			64j	24	81	95
-----						
11			64k	16	87	94
12		H	64l	16	95	95
13		Br	64m	16	88	96

D'autres époxydes *méso* ont été testés dans la réaction d'ouverture avec l'aniline (Tableau 39). Lorsque des époxydes aliphatiques sont utilisés (entrées 1–2), des sélectivités très basses sont obtenues. Cette chute d'énantiosélectivité est systématiquement observée dans la littérature quel que soit le nucléophile utilisé.<sup>163,164b,165,166,167,169,173,176b,177,178,179,180</sup> Par contre, lorsque d'autres époxydes aromatiques sont utilisés, les amino-alcools

correspondants sont obtenus avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités ( $ee \geq 90\%$ ) (entrées 3–4).

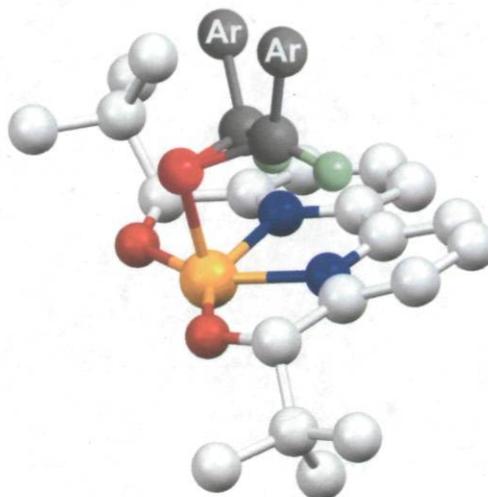
**Tableau 39.** Réaction d'ouverture énantiosélective d'époxydes *méso* par l'aniline



entrée	époxyde	temps (h)	rendement (%)	$ee$ (%)	
1		66	24	52	4
2		68	24	35	6
-----					
3		70	72	79	90
4		72	36	80	95

Pour expliquer la sélectivité obtenue ainsi que l'efficacité des époxydes aromatiques *versus* aliphatiques, un modèle d'état de transition est proposé (Figure 12). L'époxyde (gris foncé) se coordine au fer par l'atome d'oxygène. Afin de minimiser les interactions stériques, les groupements aryles s'orientent vers le haut. L'activation par le métal rend les protons de l'époxyde (vert) plus acides. Ceux-ci peuvent alors former des interactions stabilisantes avec la bipyridine chirale (interactions de type  $\pi\text{-CH}$ ). L'époxyde est alors bloqué dans une conformation bien précise. Le groupement *tert*-butyle du ligand blinde une des faces de l'époxyde (face arrière) et le nucléophile ne peut attaquer que sur la face opposée (face avant). Les protons d'époxydes aromatiques (benzyliques) sont plus acides que ceux d'époxydes aliphatiques. Nous supposons donc que ces derniers ne peuvent pas créer d'interactions stabilisantes suffisamment fortes avec le ligand. L'époxyde peut alors

tourner librement autour de l'axe Fe–O, ce qui ne permet pas une différenciation efficace entre ses deux carbones énantiotopiques.



**Figure 12.** Proposition d'état de transition pour la réaction d'ouverture d'époxydes *méso*

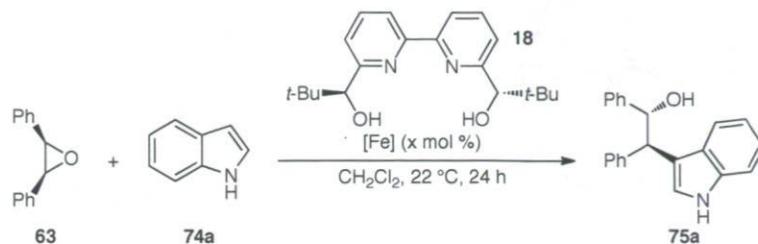
#### 4.4.1 Réaction d'ouverture énantiosélective d'époxydes *méso* par des indoles

La réaction d'ouverture d'époxydes énantiosélective par des anilines est donc très efficace. La généralité de cette réaction vis-à-vis du nucléophile utilisé a ensuite été étudiée. L'ouverture par des indoles est peu documentée dans la littérature. Les rares méthodes décrites présentent certains désavantages. Par exemple, Umani-Ronchi décrit de très bonnes énantiosélectivités (90–98% *ee*) mais en utilisant un complexe chiral contenant des sels de chrome toxiques.<sup>175</sup> Kobayashi rapporte la même réaction en utilisant des catalyseurs à base de scandium(III) et de cuivre(II).<sup>176</sup> Les énantiosélectivités sont très bonnes pour la réaction modèle (92% et 96% *ee* respectivement) mais la rareté et le prix élevé des métaux de terre-rares (Sc) limitent leur utilisation. En terme de chimie verte, le cuivre reste une bonne alternative mais une légère baisse de l'énantiosélectivité et des rendements plus faibles sont observés lorsque des indoles substitués sont utilisés.

En collaboration avec trois étudiants stagiaires (Mathieu Lafantaisie, Simon Companys, Cendrella Maroun), la réaction d'ouverture d'époxydes *méso* énantiosélective par des indoles a été développée en utilisant le complexe chiral bipyridine-Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

Dans un premier temps, différentes conditions réactionnelles ont été testées pour la réaction modèle entre l'oxyde de stilbène *méso* et l'indole catalysée par un complexe chiral de Fer(II) (Tableau 40). Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> s'est avéré efficace pour la réaction d'ouverture avec l'indole. L'alcool correspondant **75a** a pu être isolé avec un rendement modéré mais une excellente énantiosélectivité (entrée 1). En utilisant 10 mol % de catalyseur, une énantiosélectivité presque complète est atteinte, mais le rendement est toujours modéré (entrée 2). L'utilisation de tamis moléculaire a permis d'atteindre un excellent rendement et une énantiosélectivité parfaite (> 99% *ee*) (entrée 3). La réaction peut être réalisée dans des conditions plus concentrées (1.0 M vs. 0.5 M) sans modifier les résultats obtenus (entrée 4). En termes de sélectivité et de rendement, la réaction est aussi efficace à 0 °C qu'à température ambiante, avec cependant un temps de réaction deux fois plus long (entrée 5). Lorsque Fe(OTf)<sub>2</sub> est utilisé à la place de Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, une énantiosélectivité inférieure est obtenue (entrée 6). Un sel de fer(III), comme Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, n'est pas un acide de Lewis aussi efficace car le produit est isolé avec une sélectivité et un rendement inférieurs (entrée 7). Afin de tester un solvant plus vert, la réaction a été réalisée dans le *tert*-butyl méthyl éther (TBME) (entrée 8). Bien qu'une excellente énantiosélectivité soit obtenue, le rendement reste faible. Le dichlorométhane est donc conservé comme solvant de choix pour cette réaction.

Tableau 40. Optimisation des conditions réactionnelles



entrée <sup>a</sup>	[Fe] (x mol %)	additifs	conc. (M)	rendement (%)	ee (%)
1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol %)	–	0.5	50	98
2	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	–	0.5	50	99
3	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	TM 4Å	0.5	91	>99
4	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	TM 4Å	1.0	90	>99
5 <sup>b</sup>	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	TM 4Å	1.0	88	>99
6	Fe(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	–	1.0	76	92
7	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> (10 mol %)	TM 4Å	1.0	53	97
8 <sup>c</sup>	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	TM 4Å	1.0	27	99

<sup>a</sup> Ratio 18/[Fe] = 1.2:1, Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> = Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, Fe(OTf)<sub>2</sub> = Fe(OTf)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> = Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O

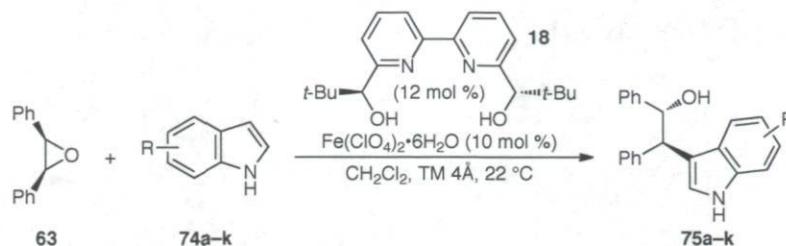
<sup>b</sup> Température = 0 °C

<sup>c</sup> Solvant = TBME

En utilisant les conditions réactionnelles optimisées, la généralité de la réaction a été étendue à différents indoles substitués (Tableau 41). Généralement, les produits sont obtenus avec des rendements bons à excellents et de très hautes énantiosélectivités (96 à > 99% *ee*). À ce jour, les sélectivités obtenues sont les meilleures atteintes en catalyse de la réaction d'ouverture d'époxyde *méso* par des acides de Lewis. Pour les indoles mono-substitués, des énantiosélectivités similaires (96 à > 99% *ee*) sont obtenues en utilisant des groupements électro-donneurs (Me, MeO) ou électro-attracteurs (Cl, Br, NO<sub>2</sub>, F), quelle que soit la position du substituant sur le cycle (4, 5, 6 ou 7) (entrées 1–8). Un indole *N*-méthylé est également un bon substrat et le produit d'ouverture est obtenu avec un bon rendement et une excellente énantiosélectivité (entrée 9). Des indoles di-substitués ont également été testés et les produits formés ont été isolés avec des sélectivités complètes

(entrées 10–11). La réaction avec le 5-bromo-7-iodoindole (entrée 11) est très intéressante car le produit obtenu pourrait être fonctionnalisé régiosélectivement.

**Tableau 41.** Ouverture énantiosélective de l'oxyde de stilbène *méso* par des indoles



entrée	indole	R	temps (h)	rendement (%)	ee (%)
1		H <b>74a</b>	18	90	>99
2		4-Cl <b>74b</b>	45	64	96
3		5-Me <b>74c</b>	19	99	>99
4		5-MeO <b>74d</b>	18	80	>99
5		5-Br <b>74e</b>	19	87	>99
6		5-NO <sub>2</sub> <b>74f</b>	45	64	97
7		6-F <b>74g</b>	42	86	98
8		7-MeO <b>74h</b>	41	89	98
9		<b>74i</b>	19	82	96
10		<b>74j</b>	1	79	>99
11		<b>74k</b>	20	76	>99

#### 4.5 Conclusions

Des réactions d'ouverture d'époxydes *méso* aromatiques ont été développées en utilisant un complexe chiral à base de fer(II).<sup>182,183</sup> De bons rendements et d'excellentes sélectivités ont été obtenus. Notre nouvelle méthode d'ouverture par des anilines est très compétitive avec les méthodes déjà existantes et elle présente comme grand avantage l'utilisation d'un acide de Lewis non toxique et très peu coûteux à faible charge catalytique. La méthode d'ouverture par les indoles est sans contexte supérieure aux méthodes décrites précédemment. Outre l'utilisation du même sel de fer, des sélectivités souvent complètes sont atteintes. Ces 2 nouvelles méthodes ont également l'avantage d'utiliser des quantités équimolaires (ou en léger excès) des deux réactifs.<sup>184</sup> Très peu de déchets sont alors formés

puisque même le ligand peut facilement être récupéré à la fin de la réaction, lors de l'étape de purification. Des méthodes très économiques en termes d'atomes ont donc été développées. Les résultats obtenus nous ont également permis de proposer un modèle d'état de transition qui permet une meilleure compréhension du mécanisme d'activation des substrats. Si ce modèle est exact, il est tout à fait probable que d'excellentes sélectivités pourraient être obtenues avec un grand nombre de nucléophiles différents. Compte tenu de l'importance des amino-alcools <sup>185</sup> et des dérivés d'indoles <sup>186</sup> chiraux dans les produits biologiquement actifs, il est probable que les nouvelles méthodes développées se retrouvent rapidement appliquées à des synthèses de produits d'intérêt pharmaceutique.

## **Chapitre 5 : Synthèse de ligands chiraux**

## Chapitre 5 : Synthèse de ligands chiraux

### 5.1 Introduction

Certains ligands chiraux ont été préparés au laboratoire afin de pouvoir les tester en catalyse asymétrique. La synthèse des ligands les plus utilisés et les plus étudiés au cours de mes études est présentée dans ce chapitre. La plupart d'entre eux étant déjà connus dans la littérature, seules de légères modifications des modes opératoires ont été effectuées. Cependant, la synthèse d'un nouveau ligand est également présentée. Le Schéma 98 présente les ligands dont la synthèse est présentée dans ce chapitre.

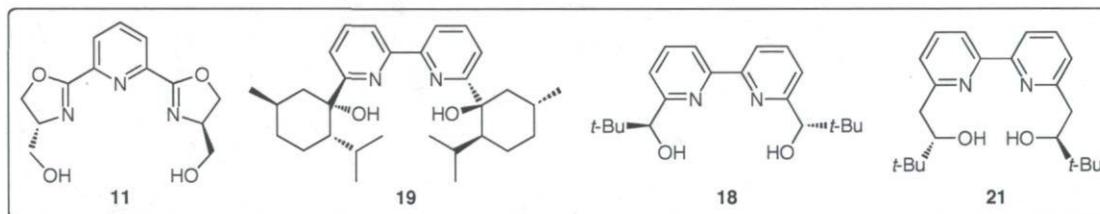


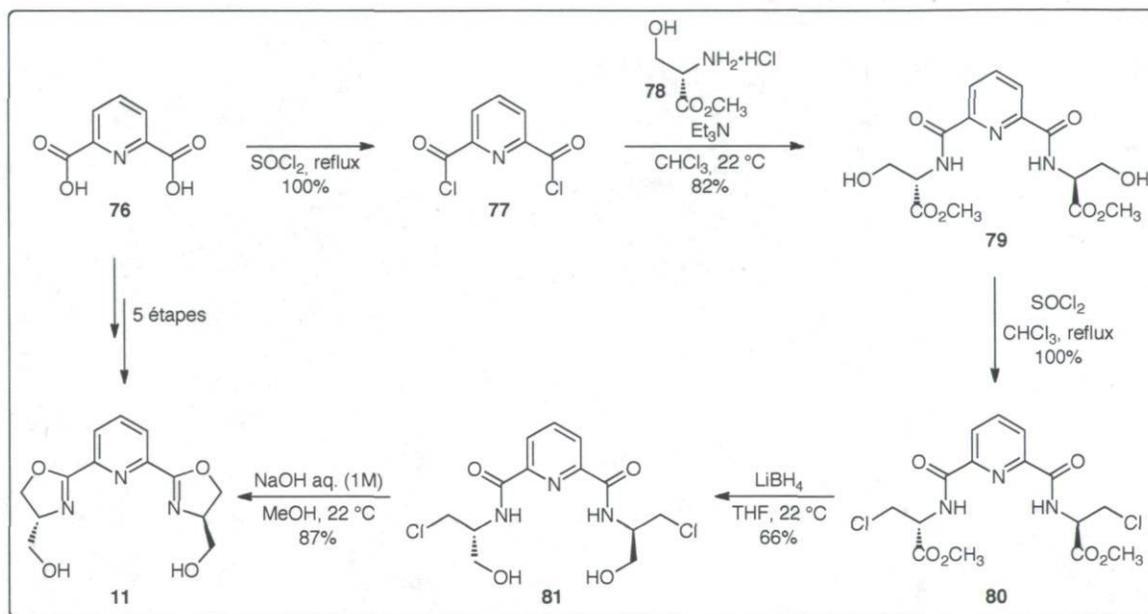
Schéma 98. Ligands chiraux d'intérêts

### 5.2 Synthèse de ligands chiraux

#### 5.2.1 Synthèse du ligand Pybox 11

Ce ligand a été préparé pour la première fois par Iwasa en 2000 au départ de l'ester méthylique de la *L*-sérine et de l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique.<sup>187</sup> Ce ligand nous paraissait très intéressant car il possède 2 groupements hydroxyles qui pourraient complexer un métal oxophile comme le gallium. De plus, une bonne complexation pouvait être envisagée grâce à la présence des 3 atomes d'azotes supplémentaires qui forment une sorte de cage pouvant accueillir un acide de Lewis. C'est d'ailleurs ce ligand qui a été synthétisé en premier au début de mon doctorat. Le schéma de synthèse est représenté ci-dessous (Schéma 99). La formation du bis-chlorure d'acide **77** est réalisée dans des conditions standards, au reflux du chlorure de thionyle. Le produit est obtenu avec un

rendement quantitatif après évaporation de l'excès de  $\text{SOCl}_2$ . L'addition de l'ester hydrochloré de la *L*-sérine sur le chlorure d'acide fournit le bis-amide **79** avec un bon rendement. Les groupements hydroxyles sont ensuite convertis quantitativement en chlorure en présence de  $\text{SOCl}_2$  dans le chloroforme au reflux. Les esters sont réduits par le borohydrure de lithium dans le THF pour former le diol **81**. Enfin, en présence de  $\text{NaOH}$  aqueux, la cyclisation a lieu et la bisoxazoline **11** est formée avec un très bon rendement.



**Schéma 99.** Synthèse du ligand Pybox **11**

La synthèse de ce ligand est relativement simple puisque la chiralité finale du ligand est intrinsèque à l'utilisation d'un dérivé d'acide aminé naturel, la *L*-sérine. Cependant, la fonctionnalisation de ce genre de ligands n'est pas forcément évidente puisqu'elle nécessite bien souvent une complète réadaptation de la stratégie synthétique. Par exemple, si des étapes supplémentaires sont nécessaires pour fonctionnaliser l'acide aminé de départ, la synthèse de nouveaux ligands peut devenir longue et fastidieuse. Cela n'est pas souhaitable lorsqu'on travaille en méthodologie de synthèse car, bien souvent, de nombreux ligands doivent être préparés afin de comparer leur efficacité.

Nous nous sommes donc davantage intéressés à l'utilisation de ligands pouvant être facilement et rapidement préparés. Les ligands de type bipyridine chirale dihydroxylée à

symétrie  $C_2$  sont d'excellents candidats car leur synthèse fait intervenir une dernière étape de couplage généralement très efficace (homocouplage). Ces ligands sont très attrayants car ils peuvent être synthétisés en 2 à 3 étapes.

### 5.2.2 Synthèse du ligand bipyridine-menthol 19

Dans un premier temps, le ligand **19** a été sélectionné car sa synthèse est très simple. En effet, la chiralité est intrinsèque à l'utilisation d'un produit naturel énantiopur : la *L*-menthone. De plus, nous souhaitons étudier l'influence de la présence d'un carbone quaternaire en  $\alpha$  des groupements hydroxyles. Initialement, ce ligand a été synthétisé en 1999 par Kwong.<sup>188</sup> Sa synthèse est présentée ci-dessous (Schéma 100). Ce ligand est synthétisé en 2 étapes. La bromolithiopyridine, formé *in situ* par échange halogène-métal avec la 2,6-dibromopyridine, est additionnée sur la *L*-menthone. L'addition est très diastéréosélective et seul l'isomère **84** est formé avec un rendement de 61%. Pour obtenir le ligand à symétrie  $C_2$ , il suffit d'effectuer l'homocouplage du monomère **84**. Dans la publication originale, ce couplage était réalisé en utilisant des quantités stœchiométriques de nickel. Pour notre part, nous avons choisi d'utiliser un couplage catalysé au palladium plus efficace. Sans optimisation supplémentaire, le ligand est obtenu avec un rendement global acceptable.

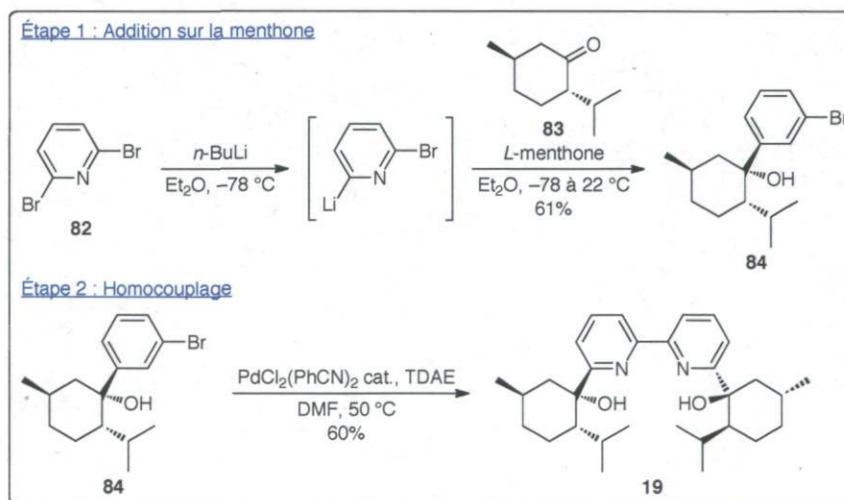


Schéma 100. Synthèse du ligand bipyridine-menthol 19

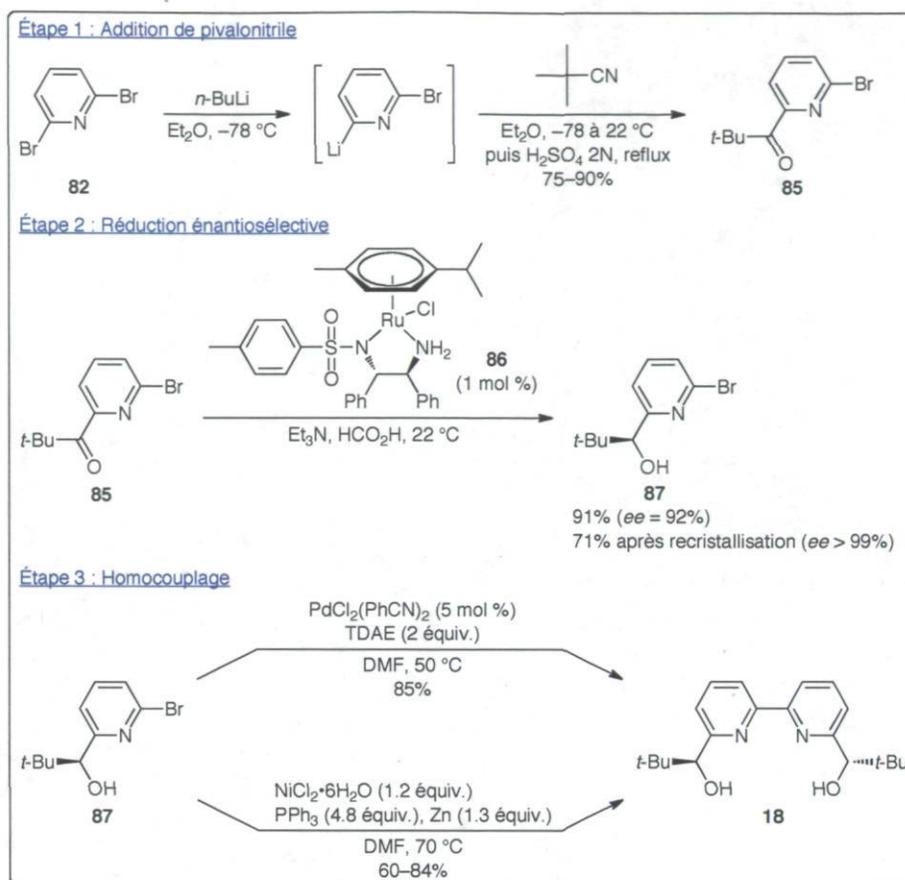
Le grand avantage de cette synthèse repose avant tout sur le nombre limité d'étapes et la facilité de préparation des ligands. En 2 étapes, il est possible d'obtenir un ligand présentant déjà une grande complexité (3 stéréocentres). De plus, en faisant varier simplement la cétone chirale naturelle utilisée, il est possible d'obtenir rapidement d'autres ligands d'intérêt (Schéma 101).



**Schéma 101.** Ligands pouvant être obtenus au départ d'autres cétones chirales naturelles

### 5.2.3 Synthèse du ligand Bolm 18

Ce ligand, initialement développé par Bolm au début des années 90,<sup>141</sup> a été très utilisé au cours de mon doctorat. Sa synthèse a donc été réalisée sur grosse quantité. En 2005, Kobayashi développe une autre méthode pour sa préparation.<sup>189</sup> Au laboratoire, le ligand a été synthétisé selon une adaptation des deux méthodes décrites dans la littérature. Le schéma de sa synthèse est présenté ci-dessous (Schéma 102). La lithiobromopyridine est préparée comme précédemment par échange halogène-métal. Elle est additionnée *in situ* sur le pivalonitrile à basse température. L'imine formée intermédiairement est ensuite hydrolysée en présence d'acide sulfurique aqueux pour former la cétone **85**. Sur petite quantité, le produit est purifié facilement par colonne de chromatographie (rendement 90%). Sur grosse quantité, la cétone est isolée par distillation sous pression réduite (rendement 75%).

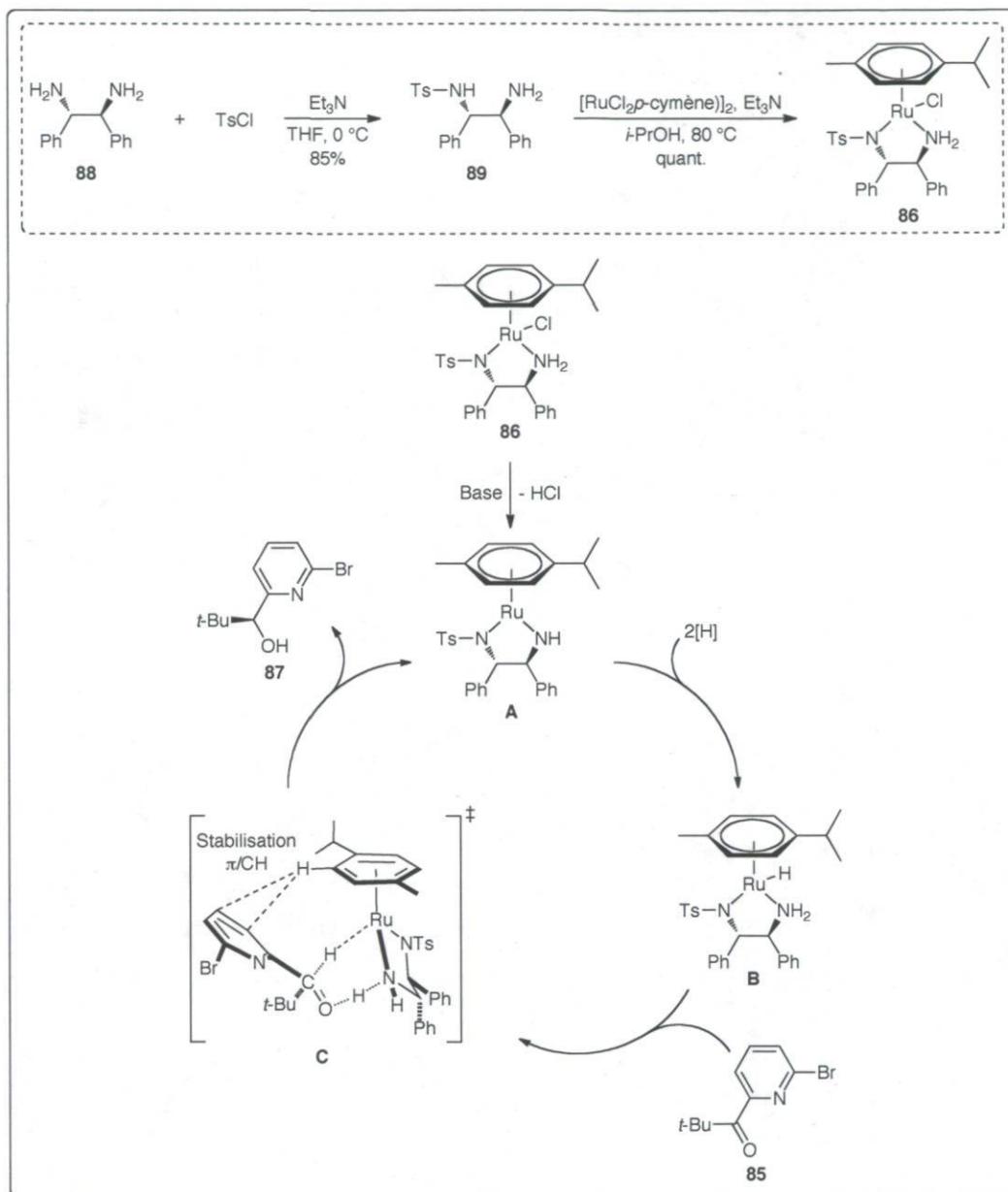


**Schéma 102.** Synthèse du ligand Bolm **18**

La réduction énantiosélective de la cétone correspond à l'étape clé de la synthèse. Celle-ci est effectuée selon la méthode développée par Noyori qui utilise un hydrure de ruthénium chiral.<sup>190</sup> Le catalyseur chiral de ruthénium a été préparé au laboratoire en deux étapes (Schéma 103). La (1*S*,2*S*)-1,2-diphényléthylènediamine **88** est tout d'abord monotosylée avec un très bon rendement. La réaction avec le dimère de ruthénium permet de former quantitativement le complexe **86** attendu.

La réduction énantiosélective de la cétone **85** est réalisée dans un mélange Et<sub>3</sub>N/HCO<sub>2</sub>H. En présence de l'excès de base, le complexe de ruthénium **A** est formé et il entre dans le cycle catalytique. Après l'ajout de l'équivalent d'une molécule de H<sub>2</sub> (générée par décarboxylation de l'acide formique), l'hydrure de ruthénium chiral **B** est obtenu. Un état de transition à 6 chaînons **C** est alors formé. L'interaction stabilisante π/CH oriente le substrat pour l'attaque de l'hydrure sur la face *Re*. On obtient ainsi l'alcool *S* avec une très

bonne énantiosélectivité ( $ee = 92\%$ ) et un excellent rendement ( $91\%$ ). Après une simple recrystallisation, le produit est obtenu sous forme d'un seul énantiomère ( $ee > 99\%$ ).



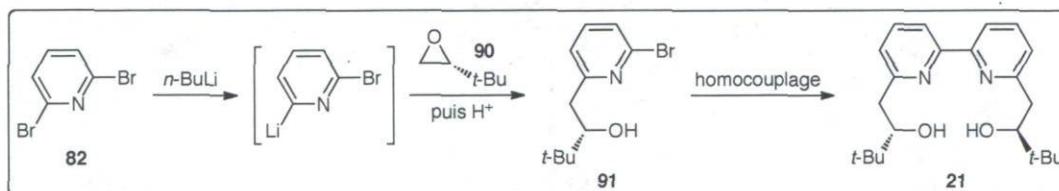
**Schéma 103.** Préparation du catalyseur de Noyori et cycle catalytique

Deux méthodes ont été utilisées pour réaliser l'homocouplage de l'alcool énantio pur **87** : une méthode catalytique au palladium et une méthode stœchiométrique au nickel. La méthode au palladium est très efficace et le produit est obtenu avec un très bon rendement

reproductible (85%). Cependant, cette réaction nécessite l'utilisation de deux équivalents d'un réducteur coûteux, le tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE). Pour la synthèse sur grosse quantité, nous avons donc préféré utiliser la méthode au nickel qui est plus économique. Des rendements variables ont été obtenus (60–84%). Le processus d'extraction a été simplifié par rapport au mode opératoire original de Bolm (après l'ajout de  $\text{NH}_4\text{OH}$  5%, le précipité marron est directement filtré sur gel de silice pour séparer la triphénylphosphine et le produit). Après recristallisation dans l'hexane, le ligand **18** est obtenu avec une pureté stéréochimique parfaite.

### 5.2.4 Synthèse d'un nouveau ligand bipyridine **21**

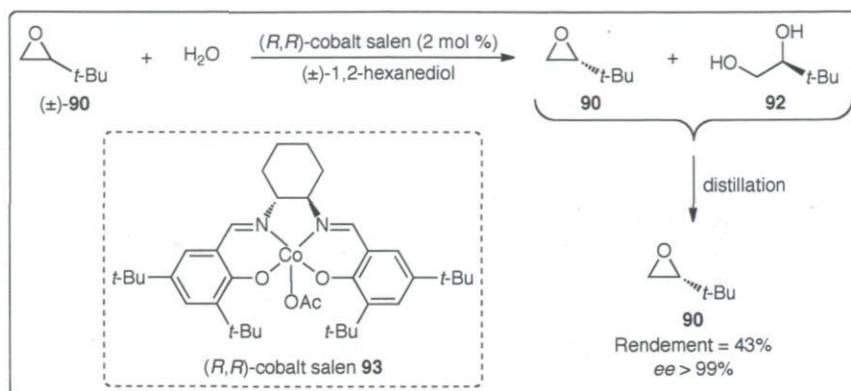
Nous avons décidé de synthétiser le ligand bipyridine **21** pour plusieurs raisons : i) C'est un nouveau ligand jamais décrit dans la littérature ; ii) Il existe de nombreuses méthodes efficaces pour la formation du motif bipyridine ; iii) Par rapport au ligand Bolm, celui-ci possède une cavité plus grande et pourrait donc complexer de plus gros cations (par exemple  $\text{Bi}^{3+}$  ;  $\text{O}_{\text{ionique}} = 206$  pm ou  $\text{Pb}^{2+}$  ;  $\text{O}_{\text{ionique}} = 238$  pm). De plus, en comparant les résultats obtenus avec ces deux ligands, nous espérons établir une corrélation entre la taille de la cavité du ligand et le diamètre ionique des cations complexés. La stratégie synthétique imaginée pour la synthèse de ce ligand est présentée ci-dessous (Schéma 104). Après échange halogène métal, l'époxyde énantiopur **90** est ajouté à la bromolithiopyridine formée *in situ*. Le produit d'ouverture d'époxyde **91** est soumis aux conditions d'homocouplage (Pd ou Ni) pour former le ligand désiré **21**.



**Schéma 104.** Synthèse envisagée pour le ligand **21**

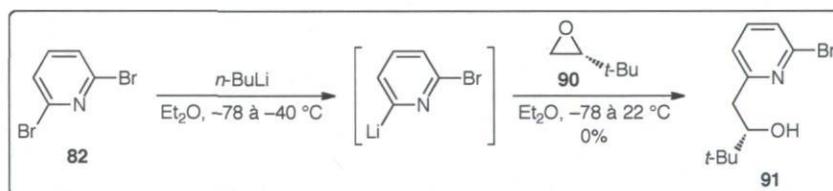
Seul l'époxyde racémique **90** est disponible commercialement. Nous avons utilisé une méthode connue développée par Jacobsen pour réaliser son dédoublement cinétique (Schéma 105).<sup>191</sup> En présence du complexe chiral cobalt-Salen **93**, l'énantiomère *S* de

l'époxyde est ouvert par l'eau plus rapidement que l'isomère *R*. À la fin de la réaction, l'énantiomère *R* qui n'a pas réagi est récupéré par distillation avec un très bon rendement (43% pour un rendement théorique max. = 50%) et une excellente énantiosélectivité ( $ee > 99\%$ ).



**Schéma 105.** Dédoublement cinétique de l'époxyde racémique **90**

Dans un premier temps, l'époxyde est ajouté à la solution de bromolithiopyridine à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et la température est augmentée progressivement jusqu'à  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Schéma 106).

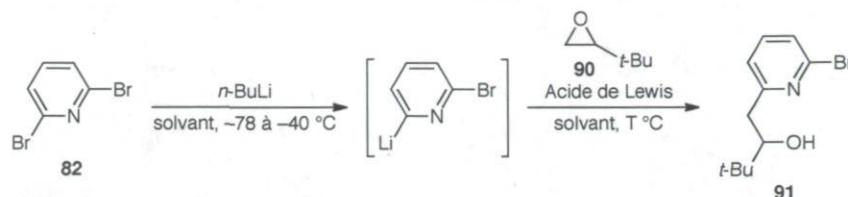


**Schéma 106.** Premier essai d'ouverture de l'époxyde **90** par la bromolithiopyridine

Dans ces conditions, aucune trace d'alcool **91** n'est observée. Nous avons donc décidé d'utiliser des additifs acides de Lewis pour favoriser l'ouverture de l'époxyde. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (Tableau 42). Pour l'optimisation de la réaction, l'époxyde racémique a été utilisé. Avec 1 équivalent de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  comme acide de Lewis, le produit désiré est formé avec un rendement très faible (entrée 1). En ajoutant l'acide de Lewis progressivement, seules des traces de produits sont détectées par CCM (entrée 2). Lorsque 2 équivalents d'époxydes sont utilisés en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , le rendement est doublé, mais il reste relativement faible (entrée 3). Les conditions réactionnelles des entrées

2 et 3 ont été reprises en utilisant le THF comme solvant de la réaction au lieu de l'éther. Cependant, de moins bons résultats sont obtenus dans ces conditions (entrées 4–5). Le produit n'est pas formé lorsque  $\text{TiCl}_4$  est utilisé comme acide de Lewis (entrée 6).

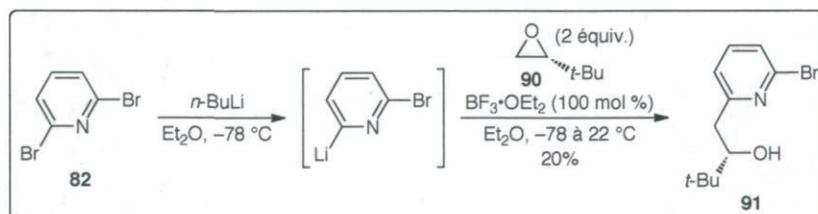
**Tableau 42.** Optimisation des conditions réactionnelles – Utilisation d'additifs



entrée	solvant	T (°C)	époxyde	acide de Lewis	rendement (%)
1	$\text{Et}_2\text{O}$	-78 à 22 °C	1 équiv.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100 mol %)	15
2	$\text{Et}_2\text{O}$	-78 à 22 °C	2 équiv.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10 à 100 mol %)	Traces
3	$\text{Et}_2\text{O}$	-78 °C	2 équiv.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100 mol %)	28
4 <sup>a</sup>	THF	-78 à 22 °C	2 équiv.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0 à 100 mol %)	< 5
5 <sup>a</sup>	THF	-78 °C	2 équiv.	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100 mol %)	< 10
6	$\text{Et}_2\text{O}$	-78 à 22 °C	2 équiv.	$\text{TiCl}_4$ (100 mol %)	0

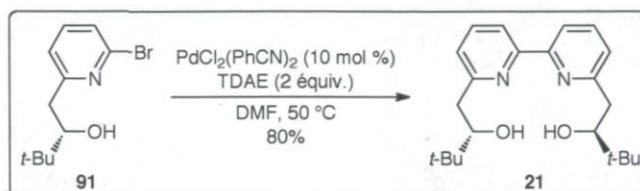
<sup>a</sup> Échange halogène-métal à -78 °C

À ce stade de l'étude, nous avons décidé de nous contenter du rendement de 28% pour la suite de la synthèse. L'ouverture de l'époxyde énantiopur a donc été réalisée dans les conditions optimales décrites à l'entrée 3 (Schéma 107). Le produit d'ouverture a été obtenu avec un rendement faible de 20%. Cependant, nous avons assez de produit pour réaliser l'étape finale d'homocouplage.



**Schéma 107.** Ouverture de l'époxyde **90** énantiopur par la bromolithiopyridine

Le couplage au palladium s'étant avéré le plus efficace pour les autres bipyridines synthétisées, nous avons décidé de le tester en priorité sur le monomère **91** (Schéma 108). La réaction de couplage est très efficace et le produit désiré est obtenu avec un bon rendement (80%).



**Schéma 108.** Homocouplage du monomère **91**

### 5.3 Conclusions

Au cours de mon doctorat, nous souhaitons préparer des ligands ayant une bonne affinité avec des métaux oxophiles comme le gallium. Certains ligands dihydroxylés à symétrie  $C_2$  ont donc été synthétisés. Les Pybox sont des ligands très intéressants mais leur fonctionnalisation est plus difficile, notamment lorsque des acides aminés non naturels doivent être utilisés. À l'inverse, les bipyridines dihydroxylées sont des ligands pouvant être synthétisés très rapidement grâce à une dernière étape de couplage très simple. En effet, les méthodes à notre disposition permettent des dimérisations efficaces, même sur des substrats possédant des groupements hydroxyles non protégés. L'utilisation de substrats énantiopurs (cétone naturelle ou époxyde énantiopur) a permis des synthèses de ligands très courtes (2 étapes). Dans les autres cas, grâce à la bonne cristallinité des intermédiaires formés, les ligands ont pu être obtenus avec une excellente pureté stéréochimique après de simples recristallisations. Pour la synthèse du ligand bipyridine initialement décrit par Bolm, certaines adaptations du mode opératoire original ont permis de développer une méthode de synthèse efficace, courte et économique qui a permis la préparation de plusieurs grammes de ce ligand d'intérêt.

## **Conclusions générales**

## Conclusions générales

En résumé, nous avons développé plusieurs nouvelles méthodes de synthèse en utilisant des catalyseurs métalliques acides de Lewis plus respectueux de l'environnement. Tout au long de ce projet de doctorat, une attention particulière a été portée afin de privilégier des procédés respectant davantage les principes de chimie verte énoncés au début des années 90 par Anastas et Warner. Ces travaux de doctorat constituent les recherches initiales en catalyse asymétrique effectuées au sein du laboratoire du Professeur Thierry Ollevier. Ils serviront certainement de point de départ au développement de nouveaux projets dans ce domaine.

La réaction de Mukaiyama aldol a été un enjeu très important de nos recherches. Il s'agit d'une réaction d'importance majeure car elle permet la formation de cétones  $\beta$ -hydroxylées dont le motif est présent dans de nombreux produits naturels. La version non énantiosélective de cette réaction a tout d'abord été étudiée et des résultats très intéressants ont été obtenus.<sup>79</sup> Il s'est avéré que de très faibles charges catalytiques de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (généralement 0.2 mol %) permettait de catalyser la réaction entre un éther d'énol silylé (ou un acétal de cétène silylé) et un aldéhyde. Plus spécifiquement, l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone a été testé avec une grande variété d'aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques. Généralement, de bons rendements ainsi que de bonnes diastéréosélectivités ont été obtenus avec des aldéhydes aromatiques. Des rendements et des sélectivités plus modérés ont été décrits avec des aldéhydes hétéroaromatiques et aliphatiques. D'autres énolates silylés ont également été testés avec le benzaldéhyde et des rendements modérés à bons ont été obtenus (50–78%). Plus spécifiquement, il est possible d'utiliser des éthers d'énols silylés dérivés de cétones aliphatiques (cyclohexanone ou 3-pentanone) ou des acétals de cétènes silylés (*O,O*) et (*O,S*). La réaction de Mukaiyama aldol vinylogue a également été réalisée avec succès au départ de l' $\alpha$ -silyloxyfurane.

L'étude de la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective avait pour objectif principal d'identifier un acide de Lewis efficace pour son utilisation en catalyse asymétrique. Cet objectif a donc bien été atteint en démontrant l'efficacité de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  à

très faible charge catalytique. Dans l'optique de développer une méthode plus respectueuse de l'environnement, nous avons décidé d'utiliser  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  pour une réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective en conditions aqueuses. Le défi consistait à stabiliser  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  par des ligands chiraux basiques afin d'éviter son hydrolyse. De nombreux ligands et conditions expérimentales ont été testés pour la réaction modèle entre l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone et le benzaldéhyde. Des ligands de type Binol, Taddol, hydroxysulfonamide, bisoxazoline, pyridine bisoxazoline, ProPhénol, Salen ou bipyridine ont été testés dans différents solvants organiques aqueux et avec différents ratios ligand/métal. Malheureusement, aucune énantiosélectivité intéressante n'a pu être atteinte dans ce projet, malgré l'identification d'un ligand très efficace pour la stabilisation de  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  en conditions aqueuses : le ligand Pybox dihydroxylé.

La réaction d'allylation asymétrique de Sakurai catalysée par  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  fait suite aux nombreuses réactions déjà développées au laboratoire avec des sels de bismuth.<sup>102i-k,192</sup> Cette réaction est le premier exemple de réaction d'allylation asymétrique d'aldéhydes catalysée par des sels de bismuth.<sup>103</sup> Elle présente comme avantage l'utilisation d'un acide de Lewis bénin pour l'environnement. De nombreux ligands de type ProPhénol ont été testés dans cette réaction. Le ligand ProPhénol commercial s'est avéré être le meilleur candidat. Les alcools homoallyliques ont généralement été obtenus avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités. Des aldéhydes aromatiques portant des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs sont d'excellents substrats pour la réaction (*er* 93:7 à 95:5). Le même niveau de sélectivité est atteint avec des naphthyl carboxaldéhydes (*er* 94:6 à 96:4) ou un aldéhyde hétéroaromatique (2-thiophèncarboxaldéhyde : *er* 95:5). De légers ajustements sont encore à réaliser pour la réaction avec des aldéhydes aliphatiques mais les résultats préliminaires sont très encourageants (*er* 88:12 (rendement 45%) et *er* 96:4 (rendement 28%) pour le cyclohexanecarboxaldéhyde et le 2-(benzyloxy)acétaldéhyde respectivement). Un intérêt particulier a été porté à l'étude mécanistique de cette nouvelle réaction. De nombreuses tentatives de cristallisation du pré-catalyseur ont été réalisées sans succès. Cependant, des études spectrométriques (RMN  $^1\text{H}$  et spectrométrie de masse) ont permis de fournir les premières preuves de structure des espèces catalytiques impliquées dans le processus. Plus

spécifiquement, les analyses RMN  $^1\text{H}$  ont permis de mettre en évidence la formation d'un complexe de type  $\text{BiL}_2$  (deux ligands autour d'un bismuth) qui serait l'espèce catalytique efficace dans la réaction. Le complexe  $\text{BiL}_2$  serait également en équilibre avec un complexe  $\text{BiL}$  (un ligand autour d'un bismuth) dont la présence serait néfaste pour la sélectivité. Des analyses de spectrométrie de masse ont également permis de corroborer la présence de ces deux complexes  $\text{BiL}$  et  $\text{BiL}_2$ . En se basant sur ces analyses spectrométriques, nous avons également pu expliquer la nécessité d'utiliser un ratio ligand/métal 3:1 dans notre méthode.

Plusieurs ligands chiraux à symétrie  $C_2$  de type diamine ont été synthétisés au laboratoire et utilisés pour des réactions de Mukaiyama aldol et de Henry. Ces ligands présentent comme avantage une synthèse rapide et convergente. Les ligands sont obtenus par amination réductrice au départ du sel de tartrate ou de mandélate énantiopurs. Pour la réaction de Mukaiyama aldol, de nombreux acides de Lewis ont été testés et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le triflate de scandium. Malheureusement, malgré les nombreux essais d'optimisation réalisés, il n'a jamais été possible d'améliorer les résultats d'énantiosélectivité initialement obtenus (*ee* 32%). Pour la réaction de Henry, de bonnes énantiosélectivités (*ee* jusqu'à 72%) ont pu être atteintes après l'optimisation de plusieurs facteurs de la réaction. Le ligand chiral utilisé ainsi que le solvant de la réaction sont des paramètres importants. Cette réaction a l'avantage d'utiliser un sel de cuivre non toxique dans un solvant très vert (EtOH ou *i*-PrOH). Le processus d'optimisation n'a pas été poursuivi car une réaction très similaire a été publiée dans le même temps par un autre groupe de recherche.<sup>120</sup> En effet, le groupe de Skarzewski décrit l'utilisation d'un ligand diamine dont la structure est très proche de celle des ligands préparés dans notre groupe. Il obtient les nitro-alcools avec de bonnes à très bonnes énantiosélectivités (79–94% *ee*) pour une grande variété d'aldéhydes (aromatiques, hétéroaromatiques, aliphatiques).

La catalyse par des sels de fer est devenu l'axe d'étude prioritaire de ma thèse de doctorat. Le fer est sans doute l'un des métaux les plus intéressants en termes de chimie verte et de développement durable. En effet, les sels de fer sont des composés très peu toxiques et très peu coûteux par rapport à d'autres sels métalliques. Son abondance sur Terre lui confère un intérêt particulier. Les sels de fer peuvent être utilisés comme acide de

Lewis hydrocompatibles et sont donc parfaitement adaptés à notre volonté de développer de nouvelles méthodes de synthèse en conditions aqueuses. Dans un premier temps, le perchlorate de fer hexahydraté  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , complexé avec le ligand bipyridine développé par Bolm, a été utilisé pour une réaction de Mukaiyama aldol hautement énantiosélective en conditions aqueuses ( $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$ ).<sup>153</sup> L'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone réagit avec une large gamme d'aldéhydes (aromatiques, hétéroaromatiques, acétyléniques, aliphatiques) pour fournir les aldols correspondants avec de très bons rendements (généralement  $> 95\%$ ) et d'excellentes stéréosélectivités. Plus spécifiquement, la réaction est très efficace et sélective avec les aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques (*syn/anti* 90:10 à 99:1 ; *ee (syn)* 93–98%). Des diastéréosélectivités légèrement plus basses sont observées avec le cinnamaldéhyde ou les aldéhydes acétyléniques (*syn/anti* 85:15 à 88:12) mais l'énantiosélectivité du diastéréoisomère majoritaire reste très élevée (*ee (syn)* 90–96%). Les aldéhydes aliphatiques qui fournissent souvent de moins bonnes sélectivités avec d'autres méthodes peuvent être utilisés selon nos conditions pour former des aldols avec des puretés énantiomériques presque complètes (*ee* 98%). Des expériences préliminaires ont également été effectuées avec un éther d'énol silylé dérivé d'une cétone aliphatique et des résultats très encourageants ont été obtenus. Finalement, la nouvelle méthode développée présente de nombreux avantages : en plus d'utiliser une faible charge catalytique en sel de fer, l'utilisation de l'eau comme co-solvant présente de nombreux avantages pratiques. À ce jour, les stéréosélectivités obtenues sont les plus élevées pour la catalyse de la réaction de Mukaiyama aldol par un acide de Lewis chiral en conditions aqueuses. En effet, avant la description de notre méthode, les meilleures sélectivités étaient obtenues par le groupe d'Allen qui utilisait un complexe chiral d'euprium comme catalyseur de la réaction d'aldolisation en conditions aqueuses ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ).<sup>140</sup> De très bonnes diastéréosélectivités étaient obtenues (*syn/anti* 95:5 à 97:3 pour les aldéhydes aromatiques ; 96:4 à 98:2 pour les aldéhydes aliphatiques), ainsi que d'excellentes énantiosélectivités (90–93% *ee* pour les aromatiques ; 95–97% *ee* pour les aliphatiques). Cependant, malgré de bons rendements avec les aldéhydes aromatiques (73–92%), une chute importante était observée avec les aldéhydes aliphatiques (12–32%). Cette méthode utilisait également une charge catalytique importante en acide de Lewis dérivé d'un métal de terre-rare (20 mol%  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ ). Notre méthode représente donc clairement une

amélioration importante puisque d'excellents rendements sont obtenus à la fois avec des aldéhydes aromatiques et aliphatiques et que les sélectivités obtenues sont généralement supérieures à celles décrites par le groupe d'Allen. Par rapport aux méthodes décrites avec des sels de fer, notre méthode est, sans conteste, supérieure. En effet, Mlynarski décrit des énantiosélectivités modérées à très bonnes (60–92% *ee*) en utilisant un complexe chiral Pybox–FeCl<sub>2</sub> en conditions aqueuses (EtOH/H<sub>2</sub>O).<sup>138</sup> Une excellente énantiosélectivité est atteinte avec le *p*-méthoxybenzaldéhyde (92% *ee*), mais les autres aldéhydes aromatiques s'avèrent moins sélectifs (74–84% *ee*). Une baisse d'énantiosélectivité est observée avec le cinnamaldéhyde ou un aldéhyde aliphatique (60–64% *ee*). Un effort particulier a été mené à la caractérisation des espèces catalytiques impliquées dans le processus. Plusieurs structures DRX ont été obtenues qui montrent systématiquement une géométrie rare autour de l'atome de fer (bipyramide à base pentagonale). La formation du complexe a également été mise en évidence par plusieurs analyses de spectrométrie de masse (ESI-TOF et MALDI). Ces observations nous ont permis de conclure que l'espèce catalytique active était probablement un complexe mono-nucléaire et nous a même permis de proposer un modèle d'état de transition expliquant les sélectivités obtenues. Enfin, le désir de développer des conditions réactionnelles très simples pour cette réaction nous a amenés à mettre au point une poudre catalytique prête à l'emploi qui pourrait certainement rendre l'utilisation de notre méthode intéressante au niveau industriel.

Le nouveau complexe de fer mis au point pour la réaction de Mukaiyama aldol a également été appliqué à la réaction d'ouverture d'époxydes *méso* aromatiques par des anilines<sup>182</sup> et des indoles.<sup>183</sup> Une large gamme d'anilines peut être utilisée dans cette réaction. Pour les anilines monosubstituées, des énantiosélectivités très similaires sont obtenues avec des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs en position *ortho* ou *para* (généralement *ee* ≥ 90%). Des anilines encombrées comme la 2,6-diméthylaniline ou la *N*-méthylaniline sont également de bons substrats pour la réaction (*ee* 93–95%). D'excellentes énantiosélectivités sont également obtenues avec des naphthylamines (*ee* 94–96%). Notre méthode est très compétitive avec les méthodes actuelles puisqu'elle permet d'atteindre les plus hauts standards de sélectivités décrits, à ce jour, dans la littérature, tout en utilisant une faible charge catalytique d'un acide de Lewis peu coûteux et très peu

toxique. Les méthodes de la littérature qui fournissent des énantiosélectivités similaires à notre méthode ( $ee > 90\%$ ) utilisent, quant à elles, des catalyseurs métalliques plus toxiques, mais surtout beaucoup plus coûteux. Par exemple, le scandium est utilisé par Kobayashi<sup>163</sup> et Schneider,<sup>165</sup> ou l'indium par Schneider<sup>166</sup> et Feng.<sup>167</sup> Kobayashi décrit également une méthode efficace utilisant un catalyseur "exotique" à base de niobium.<sup>164</sup> Outre une charge catalytique faible en sel de fer, cette méthode présente comme avantage l'utilisation d'une quantité équimolaire des deux réactifs. Très peu de déchets sont alors formés lors de cette réaction puisque même le ligand peut être récupéré lors de l'étape de purification.

Les sélectivités obtenues pour l'ouverture d'époxyde par des indoles sont très élevées et systématiquement supérieures à celles déjà décrites dans la littérature. À ce jour, il n'existe que deux rapports présentant l'ouverture d'époxyde par des indoles. Cozzi et Umani-Ronchi décrivent de très bonnes énantiosélectivités (90–98%  $ee$ ) mais en utilisant un catalyseur toxique à base de chrome.<sup>175</sup> Kobayashi propose quant à lui l'utilisation d'un catalyseur à base de scandium.<sup>176</sup> De très bonnes énantiosélectivités sont obtenues (généralement 91–95%  $ee$ ) mais la rareté et le prix élevé des métaux de terre-rares (Sc) limitent leur utilisation. Kobayashi propose comme bonne alternative l'utilisation d'un catalyseur à base de cuivre.<sup>176</sup> L'énantiosélectivité obtenue est excellente lorsqu'il utilise l'indole non substitué comme nucléophile (96 %  $ee$ ). Cependant, des énantiosélectivités légèrement inférieures sont obtenues avec des indoles substitués (90–92%  $ee$ ). Avec notre méthode, dans la plupart des cas, l'énantiomère minoritaire n'est détecté qu'à l'état de trace par HPLC chirale. Un grand nombre d'indoles substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ont été utilisés pour la réaction d'ouverture de l'oxyde de stilbène *méso*. Les alcools correspondants ont systématiquement été obtenus avec d'excellentes énantiosélectivités ( $ee$  96 à  $> 99\%$ ) et de bons rendements (64–99%). Le *N*-méthylindole est également un excellent substrat pour cette réaction puisque le produit est obtenu avec 96%  $ee$ . Les résultats obtenus avec les anilines et les indoles nous ont permis de proposer un modèle d'état de transition permettant une meilleure compréhension du mécanisme d'activation des substrats. De plus, le modèle proposé explique les différences de sélectivités obtenues entre les époxydes aromatiques et aliphatiques.

En résumé, nous avons mis au point plusieurs méthodes catalytiques asymétriques efficaces pour différentes réactions d'intérêt en chimie organique : allylation de Sakurai, Mukaiyama aldol et ouverture d'époxydes *méso*. L'utilisation de catalyseurs bénins pour l'environnement rend ces méthodes particulièrement intéressantes pour leur utilisation en synthèse de produits d'intérêt pharmaceutique. En plus des excellentes énantiosélectivités atteintes, un effort particulier a été mené pour une meilleure compréhension des mécanismes d'action et d'activation impliquées dans l'ensemble des processus étudiés. Ces méthodes s'inscrivent dans une optique de chimie verte et auront certainement un impact fort dans ce domaine en forte évolution.

## **Partie expérimentale**

## Partie expérimentale

### Remarques générales

Les spectres infrarouge sont mesurés sur un spectromètre BOMEM et sont rapportés en centimètres inverses ( $\text{cm}^{-1}$ ). Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont enregistrés sur un appareil Agilent 6210 MS-TOF par ionisation par électrospray (ESI). Les masses précises sont rapportées pour l'ion moléculaire ( $M^+$ ) ou pour un fragment approprié. Les résolutions de structure par diffraction des rayons X ont été réalisées à l'Université de Montréal par Francine Bélanger. Les points de fusion sont mesurés sur un appareil MEL-TEMP.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) sont enregistrés sur un spectromètre VARIAN INOVA 400 MHz. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne ( $\delta = 0$  ppm) et les données sont transcrites comme suit : le déplacement chimique (en ppm), la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br = large), la constante de couplage (en Hertz), et l'intégration. Les spectres de résonance magnétique du carbone (RMN  $^{13}\text{C}$ ) sont enregistrés sur le même appareil en utilisant la résonance du solvant comme référence interne ( $\delta = 77.23$  ppm pour  $\text{CDCl}_3$ ). Tous les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés avec découplage complet du proton.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse (GC) sont effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 6890N. Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) sont effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 1100 Series. Pour la séparation analytique des énantiomères, plusieurs colonnes chirales ont été utilisées : Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, OJ-H et Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, AS-H. Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un appareil JASCO DIP-360 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante dans une cellule ayant un parcours optique de 1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL.

Les purifications par chromatographie sont effectuées sur gel de silice (Silicycle, 230–400 mesh) selon la méthode de W. C. Still.<sup>193</sup> Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice commerciales de 250  $\mu\text{m}$  (Silicycle F<sub>254</sub>) La visualisation des chromatogrammes est faite par absorbance UV ou par trempage dans une solution aqueuse de permanganate de potassium ou de cérium ammonium molybdate (CAM).

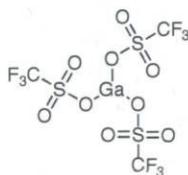
Pour toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres, la verrerie est au préalable séchée à l'étuve et/ou flambée. Les réactions sont réalisées sous atmosphère d'azote ou d'argon. L'acétonitrile, le dichlorométhane, la pyridine, la triéthylamine, la diisopropylamine, le chlorure de triméthylsilyle et le nitrométhane sont distillés sur hydrure de calcium ( $\text{CaH}_2$ ). Le toluène est distillé sur sodium. Le tétrahydrofurane (THF), l'éther ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) et le 1,2-diméthoxyéthane (DME) sont distillés sur sodium/benzophénone. Le méthanol est distillé sur magnésium/ $\text{I}_2$ . L'éthanol est distillé sur Na/phthalate d'éthyle.

## Modes opératoires et caractérisation des produits

### Mode opératoire pour la synthèse de Ga(OTf)<sub>3</sub>

Au départ de Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> :<sup>80</sup> Dans un ballon de 5 mL surmonté d'un réfrigérant, on introduit Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (187 mg, 0.998 mmol) puis HOTf distillé (1.06 mL, 12.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 140 °C pendant 72 h. L'excès d'acide triflique est évaporé sous pression réduite et le produit est séché sous vide à 100 °C pendant 24 h. On obtient 1.035 g (quantitatif) d'un solide gris.

Au départ de Ga :<sup>81</sup> Dans un ballon de 50 mL surmonté d'un réfrigérant, on introduit Ga (1.05 g, 15.1 mmol) puis HOTf distillé (8.0 mL, 90 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 150 °C. Après 30 minutes, la formation d'un précipité blanc épais empêche l'agitation magnétique et le mélange est chauffé pendant 30 minutes de plus. Après refroidissement à 0 °C, le mélange est placé dans 90 mL d'eau distillée glacée. La solution obtenue est filtrée pour retirer le gallium métallique n'ayant pas réagi ainsi que les éléments insolubles. L'eau et l'excès d'acide triflique sont évaporés à l'évaporateur rotatif puis par distillation sous vide à 200 °C. On obtient 5.03 g (65%) d'un solide blanc.

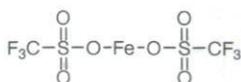


### Trifluorométhanesulfonate de gallium(III)

#### Mode opératoire pour la préparation de Fe(OTf)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O<sup>194</sup>

Dans un ballon de 5 mL, on introduit la poudre de fer métallique (particules < 10 µm) (112 mg, 2.01 mmol), 2 mL d'eau distillée puis HOTf fraîchement distillé (355 µL, 4.01 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 1 h. La solution est filtrée

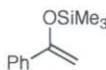
et les solvants sont évaporés. On obtient un solide blanc qui est séché sous vide pendant 24 h (712 mg, 96%).



### Trifluorométhanesulfonate de fer(II)

### Mode opératoire pour la synthèse de l'éther d'énol silylé dérivé de l'acétophénone 1<sup>82</sup>

Dans un ballon de 50 mL, on introduit l'acétophénone (1.75 mL, 15.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.61 mL, 18.7 mmol) et le triméthylchlorosilane (2.40 mL, 18.9 mmol). Une solution de NaI (2.81 g, 18.7 mmol) dans MeCN (19 mL) est ajoutée goutte à goutte par canule. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 1 h. Le mélange est filtré et le filtrat est extrait à l'hexane (5x25 mL). Les phases hexane réunies sont lavées à l'eau (20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane). On obtient 2.75 g (95%) d'une huile incolore.



**(1-Phénylvinyl)oxy)triméthylsilane 1** :<sup>82</sup> Rendement 95%. Huile incolore. IR (film) :  $\nu = 3059, 2961, 1621, 1575, 1493, 1446, 1317, 1303, 1287, 1253, 1116, 1012, 849, 773, 698$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.63\text{--}7.58$  (m, 2H), 7.36–7.27 (m, 3H), 4.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 0.28 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 155.9, 137.8, 128.5, 128.3, 125.5, 91.3, 0.4$ .

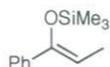
### Mode opératoire pour la synthèse de l'éther d'énol silylé dérivé de la propiophénone 4

Mode opératoire A :<sup>82</sup> Dans un ballon de 250 mL, on introduit la propiophénone (6.65 mL, 50.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (8.71 mL, 62.5 mmol) et le triméthylchlorosilane (7.93 mL, 62.5 mmol). Une solution de NaI (9.37 g, 62.5 mmol) dans MeCN (62.5 mL) est ajoutée par canule. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 1 h. Le mélange est filtré et le

filtrat est extrait à l'hexane (5x75 mL). Les phases hexane réunies sont lavées à l'eau (50 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane). On obtient 9.31 g (90%) d'une huile incolore (*Z/E* = 96:4, déterminé par RMN <sup>1</sup>H).

Mode opératoire B :<sup>142</sup> Dans un ballon de 50 mL, on introduit la diisopropylamine (1.54 mL, 11.0 mmol) et le THF (10 mL) distillés. Le mélange est refroidi à 0 °C et une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (*c* = 2.15 M, 5.10 mL, 11.0 mmol) est ajoutée. Après 15 minutes, le mélange est refroidi à -78 °C et la propiophénone (1.33 mL, 10.0 mmol) est ajoutée, suivie, après 30 minutes, du triméthylchlorosilane (1.40 mL, 11.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 10 minutes puis on laisse la température remonter à 22 °C. Après l'ajout de 30 mL d'hexane, le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2x10 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane). On obtient 1.53 g (74%) d'une huile incolore (*Z/E* = 98:2, déterminé par RMN <sup>1</sup>H).

Mode opératoire C :<sup>143</sup> Dans un ballon de 250 mL, on introduit la diphenylamine (5.08 g, 30.0 mmol) et le THF distillé (125 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (*c* = 2.40 M, 11.5 mL, 27.6 mmol) est ajoutée. Après 15 minutes, le mélange est refroidi à -78 °C et la propiophénone (3.32 mL, 25.0 mmol) est ajoutée, suivie, après 30 minutes, du triméthylchlorosilane (3.81 mL, 30.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 10 minutes puis on laisse la température remonter à 22 °C. Après l'ajout de 250 mL d'hexane, le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2x125 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (125 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est tout d'abord distillé sous pression réduite (1 mmHg) pour séparer la diphenylamine puis purifié par colonne de chromatographie (Hexane). On obtient 4.29 g (83%) d'une huile incolore (*Z/E* = 100:0, déterminé par RMN <sup>1</sup>H).



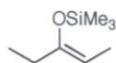
**(Z)-(1-Phénylprop-1-ényloxy)triméthylsilane 4** :<sup>24c</sup> Rendement 74–90%. Huile incolore. IR (film) :  $\nu = 3058, 2960, 1653, 1494, 1446, 1324, 1252, 1064, 880, 846, 756, 697$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.47\text{--}7.43$  (m, 2H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.25–7.19 (m, 1H), 5.33 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.74 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.14 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 150.1, 139.4, 128.3, 127.5, 125.4, 105.6, 12.0, 0.9$ .

### Mode opératoire pour la synthèse de l'éther d'énol silylé dérivé de la 3-pentanone 61

Mode opératoire A :<sup>82</sup> Dans un ballon de 100 mL, on introduit la 3-pentanone (5.30 mL, 50.0 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.71 mL, 62.5 mmol) et le triméthylchlorosilane (7.93 mL, 62.5 mmol). Une solution de NaI (9.37 g, 62.5 mmol) dans MeCN (62.5 mL) est ajoutée par canule. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 1 h. Du pentane froid (50 mL) et de l'eau glacée (50 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au pentane froid (2x50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau glacée (2x50 mL) et séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après filtration, le produit est récupéré par distillation (135–136 °C). On obtient 6.43 g (81%) d'une huile incolore ( $Z/E = 86:14$ , déterminé par RMN  $^1\text{H}$ ).

Mode opératoire B :<sup>143</sup> Dans un ballon de 250 mL, on introduit la diphenylamine (4.06 g, 24.0 mmol) et le THF distillé (100 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et une solution de *n*-BuLi dans l'hexane ( $c = 2.30$  M, 9.57 mL, 22.0 mmol) est ajoutée. Après 10 minutes, le mélange est refroidi à –78 °C et la 3-pentanone (2.12 mL, 20.0 mmol) est ajoutée, suivie, après 15 minutes, du triméthylchlorosilane (3.05 mL, 24.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à –78 °C pendant 10 minutes puis on laisse la température remonter à 22 °C. Après l'ajout de 100 mL de pentane, le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (2x100 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtrée. Les solvants sont distillés, mais en présence de la diphenylamine, le produit attendu semble distillé très mal. Le résidu de distillation est filtré sur gel de silice au pentane pour séparer la diphenylamine

puis le solvant et le produit sont de nouveau distillés. On récupère 325 mg (10%) d'une huile incolore ( $Z/E = 93:7$ , déterminé par RMN  $^1\text{H}$ ).



**(Z)-(Pent-2-én-3-yloxy)triméthylsilane 61** :<sup>82</sup> Rendement 10–81%. Huile incolore. IR (film) :  $\nu = 2966, 1679, 1327, 1253, 1194, 1108, 1036, 898, 843, 754$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 4.53$  (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.03 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.51 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.19 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 152.8, 101.2, 29.7, 11.9, 10.8, 0.8$ .

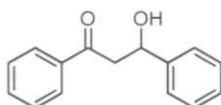
### **Mode opératoire général pour la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective catalysée par un sel de gallium – éther d'énol silylé 1**

Dans un tube en verre, on introduit le sel de gallium, le solvant puis le benzaldéhyde. La solution est placée à la température réactionnelle et une solution de l'éther d'énol silylé 1 dans le solvant est ajoutée. À la fin de la réaction, le mélange est placé à 22 °C et la réaction est arrêtée par l'ajout d'eau (1 mL). Le mélange est transféré dans une ampoule à décanter et  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) et  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le brut est solubilisé dans THF (0.75 mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (0.75 mL) est ajoutée. Après 5 minutes à 22 °C, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule contenant une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) et  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

### **Mode opératoire spécifique pour la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective catalysée par un sel de gallium – éther d'énol silylé 1**

Dans un tube en verre, on introduit  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (2.60 mg, 0.005 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) puis le benzaldéhyde (50.8  $\mu\text{L}$ , 0.500 mmol). La solution est placée à -78 °C et une

solution de l'éther d'énol silylé **1** (115.4 mg, 0.600 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 15 h. Le mélange est placé à 22 °C et la réaction est arrêtée par l'ajout d'eau (1 mL). Le mélange est transféré dans une ampoule à décanner et Et<sub>2</sub>O (10 mL) et H<sub>2</sub>O (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le brut est solubilisé dans THF (0.75 mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (0.75 mL) est ajoutée. Après 5 minutes à 22 °C, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule contenant une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et Et<sub>2</sub>O (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 85:15). On obtient 110 mg (97%) d'une huile incolore.



**3-Hydroxy-1,3-diphénylpropan-1-one 3a** :<sup>195</sup> Rendement 97%. Huile incolore. IR (film) :  $\nu = 3469, 3062, 3031, 2902, 1681, 1598, 1494, 1449, 1359, 1212, 1062, 1022, 751, 701, 690$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.99\text{--}7.94$  (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.51–7.43 (m, 4H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 1H), 5.36 (dt,  $J = 6.0, 2.8$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 200.4, 143.2, 136.8, 133.9, 129.0, 128.8, 128.4, 127.9, 126.0, 70.3, 47.7$ .

**Tableau 43.** Détails expérimentaux pour le Tableau 1, entrées 1–5

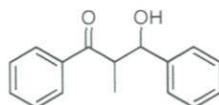
entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde (μL)	[Ga] (mg)	solvant (mL)	produit (mg)	(%)
1	192.3	111.2	8.8	2 x 0.5	–	–
2	115.4	50.8	2.6	2 x 0.5	95	84
3	115.4	50.8	2.6	2 x 0.5	–	–
4	115.4	50.8	2.6	2 x 0.5	60	53
5	115.4	50.8	2.6	2 x 0.5	110	97

**Mode opératoire général pour la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective catalysée par un sel de gallium – éther d'énol silylé 4**

Dans un tube en verre, on introduit  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  puis le solvant. La solution est placée à la température réactionnelle puis le benzaldéhyde et l'éther d'énol silylé **4** sont ajoutés. À la fin de la réaction, le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans le THF (1.5–3 mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (0.75–1.5 mL) est ajoutée. Après 5 minutes à 22 °C, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule contenant une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) et  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

**Mode opératoire spécifique pour la réaction de Mukaiyama aldol non énantiosélective catalysée par un sel de gallium – éther d'énol silylé 4**

Dans un tube en verre, on introduit  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (0.5 mg, 1  $\mu\text{mol}$ ) puis  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). La solution est placée à -78 °C puis le benzaldéhyde (101.5  $\mu\text{L}$ , 1.000 mmol) et l'éther d'énol silylé **4** (247.6 mg, 1.200 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 4 h. Le solvant est évaporé. Le résidu est solubilisé dans THF (3 mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (1.5 mL) est ajoutée. Après 5 minutes à 22 °C, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule contenant une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) et  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 228 mg (95%) d'une huile incolore (*syn/anti* = 70:30).



**3-Hydroxy-2-méthyl-1,3-diphénylpropan-1-one 5a :<sup>75b</sup>**

*syn* : IR (film) :  $\nu = 3464, 3061, 3030, 2975, 2934, 2876, 1674, 1596, 1578, 1493, 1449, 1346, 1215, 971, 702$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.95$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 1H), 5.26 (dd,  $J = 2.9, 1.8$  Hz, 1H), 3.71 (dq,  $J = 7.2, 2.9$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 206.0, 142.1, 135.9, 133.9, 129.1, 128.7, 128.5, 127.6, 126.3, 73.4, 47.3, 11.5$ .

*anti* : IR (film) :  $\nu = 3476, 3062, 3030, 2972, 2934, 2877, 1679, 1596, 1578, 1494, 1449, 1373, 1300, 1250, 1205, 970, 771, 702$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.98$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.33–7.27 (m, 1H), 5.00 (dd,  $J = 7.8, 4.3$  Hz, 1H), 3.84 (dq,  $J = 7.8, 7.2$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 1.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 205.2, 142.4, 137.0, 133.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 127.0, 77.0, 48.2, 16.0$ .

**Tableau 44.** Détails expérimentaux pour le Tableau 2, entrées 1–3

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu\text{L}$ )	[Ga] (mg)	solvant (mL)	produit (mg)	(%)
1	123.8	50.8	12.9	1	102	85
2	123.8	50.8	12.9	1	99	82
3	123.8	50.8	12.9	1	–	–

Étape d'hydrolyse : THF (1.5 mL), HCl 1M (0.75 mL)

**Tableau 45.** Détails expérimentaux pour le Tableau 3, entrées 1–9

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Ga] (mg)	solvant (mL)	produit (mg)	(%)
1	123.8	50.8	2.6	1	114	95
2	123.8	50.8	2.6	1	108	90
3	123.8	50.8	2.6	1	50	42
4	123.8	50.8	2.6	1	36	30
5	123.8	50.8	2.6	1	–	–
6	123.8	50.8	2.6	1	–	–
7	123.8	50.8	2.6	1	111	92
8	123.8	50.8	2.6	1	108	90
9	123.8	50.8	2.6	1	78	65

Étape d'hydrolyse : THF (1.5 mL), HCl 1M (0.75 mL)

**Tableau 46.** Détails expérimentaux pour le Tableau 4, entrées 1–3

Utilisation des solutions stock (entrées 2–3) : Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub> (2.6 mg, 5.0  $\mu$ mol) et le solvant (10 mL) [THF (entrée 2), MeCN (entrée 3)]. 100  $\mu$ L de cette solution sont placés dans le tube en verre réactionnel et le solvant est évaporé. Le solvant de la réaction (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) et les réactifs sont ensuite ajoutés comme indiqué dans le mode opératoire général.

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Ga] (mg)	solvant (mL)	produit (mg)	(%)
1 <sup>a</sup>	247.6	101.6	0.5	1	228	95
2 <sup>b</sup>	123.8	50.8	0.026	1	108	90
3 <sup>b</sup>	123.8	50.8	0.026	1	108	90

<sup>a</sup> Étape d'hydrolyse : THF (3 mL), HCl 1M (1.5 mL)

<sup>b</sup> Étape d'hydrolyse : THF (1.5 mL), HCl 1M (0.75 mL)

### Mode opératoire général pour la réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective catalysée par un complexe gallium/Binol – éther d'énol silylé 1

Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub>, le Binol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la base. Le mélange est agité à 22 °C pendant 2 h puis le benzaldéhyde est ajouté. Après 30 minutes à

22 °C, le mélange est placé à la température réactionnelle et une solution de l'éther d'énol silylé **1** dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ajoutée. À la fin de la réaction, le mélange est placé à 22 °C et la réaction est arrêtée par l'ajout d'eau (1 mL). Le mélange est transféré dans une ampoule à décanter et Et<sub>2</sub>O (10 mL) et H<sub>2</sub>O (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le brut est solubilisé dans le THF (0.5 mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (0.5 mL) est ajoutée. Après 5 minutes à 22 °C, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule contenant une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et Et<sub>2</sub>O (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

**Mode opératoire spécifique pour la réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective catalysée par un complexe gallium/Binol – éther d'énol silylé **1****

Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub> (2.60 mg, 0.005 mmol), le Binol (2.90 mg, 0.010 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) et la DTMP (2.60 mg, 0.013 mmol). Le mélange est agité à 22 °C pendant 2 h puis le benzaldéhyde (50.8 µL, 0.500 mmol) est ajouté. Après 30 minutes, une solution de l'éther d'énol silylé **1** (115.4 mg, 0.600 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 40 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'eau (1 mL). Le mélange est transféré dans une ampoule à décanter et Et<sub>2</sub>O (10 mL) et H<sub>2</sub>O (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le brut est solubilisé dans le THF (0.5 mL) et une solution aqueuse de HCl 1M (0.5 mL) est ajoutée. Après 5 minutes à 22 °C, le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule contenant une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et Et<sub>2</sub>O (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est

purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 65 mg (57%) d'aldol **3a** (*ee* = 0%).

**Tableau 47.** Détails expérimentaux pour le Tableau 7, entrées 1–4

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde (μL)	[Ga] (mg)	Binol (mg)	base	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	115.4	50.8	2.6	4.3	1.7 μL	2 x 0.5	–	–
2	115.4	50.8	2.6	4.3	3.1 mg	2 x 0.5	7	6
3 <sup>a</sup>	115.4	50.8	2.6	4.3	28.3 μL	2 x 0.5	8	7
4 <sup>b</sup>	115.4	50.8	2.6	4.3	1.2 mg	2 x 0.5	11	10

<sup>a</sup> *n*-BuLi en solution dans l'hexane (*c* = 1.06 M)

<sup>b</sup> NaH en suspension dans huile minérale (60%)

**Tableau 48.** Détails expérimentaux pour le Tableau 8, entrées 1–3

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde (μL)	[Ga] (mg)	Binol (mg)	DTMP (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	115.4	50.8	2.6	1.6	2.6	2 x 0.5	17	15
2	115.4	50.8	2.6	2.9	2.6	2 x 0.5	65	57
3	115.4	50.8	2.6	4.3	2.6	2 x 0.5	54	48

### Mode opératoire général pour la réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective catalysée par un complexe gallium/ligand en conditions aqueuses

Réactions dans des mélanges EtOH/H<sub>2</sub>O : Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub>, le ligand et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 4 h 30 puis le solvant est évaporé. Le mélange EtOH/H<sub>2</sub>O (1 mL) est ajouté puis la solution est placée à la température réactionnelle. Le benzaldéhyde puis l'éther d'énol silylé sont ajoutés. À la fin de la réaction, celle-ci est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

Réactions dans des mélanges DME/H<sub>2</sub>O : Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub>, le ligand et le DME. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis placé à la température réactionnelle. L'eau distillée, le benzaldéhyde et l'éther d'énol silylé sont successivement ajoutés. À la fin de la réaction, celle-ci est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

**Mode opératoire spécifique pour la réaction de Mukaiyama aldol énantiosélective catalysée par un complexe gallium/ligand en conditions aqueuses**

Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub> (7.80 mg, 0.015 mmol), le ligand bipyridine **18** (14.8 mg, 0.045 mmol) et le DME (0.8 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis refroidi à 0 °C. L'eau distillée (0.2 mL), le benzaldéhyde (30.5 µL, 0.300 mmol) et l'éther d'énol silylé **4** (74.3 mg, 0.360 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 3 mg (4%) d'aldol **5a**.

**Tableau 49.** Détails expérimentaux pour le Tableau 9, entrées 1–8

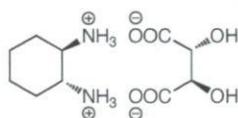
entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde (µL)	[Ga] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	72.1	25.4	12.9	14.0	1	–	–
2	72.1	25.4	12.9	20.0	1	–	–
3	69.2	30.5	7.8	9.8	1	–	–
4	69.2	30.5	7.8	12.4	1	–	–
5	69.2	30.5	15.5	23.0	1	7	10
6	69.2	30.5	7.8	6.2	1	1	2
7	69.2	30.5	7.8	28.7	1	–	–
8	69.2	30.5	7.8	12.5	1	–	–

**Tableau 50.** Détails expérimentaux pour le Tableau 10, entrées 1–7

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde (μL)	[Ga] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	7.8	24.6	1	–	–
2	74.3	30.5	7.8	28.7	1	50	69
3	74.3	30.5	7.8	14.8	1	3	4
4	74.3	30.5	7.8	20.9	1	4	6
5	74.3	30.5	7.8	12.5	1	2	3
6	74.3	30.5	7.8	16.2	1	3	4
7	74.3	30.5	7.8	16.0	1	3	4

**Mode opératoire pour le dédoublement de la cyclohexanediamine racémique par l'acide tartrique**<sup>110,196</sup>

Dans un ballon bicol de 250 mL équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on introduit la diamine racémique **26** (6.0 mL, 50 mmol), MeOH (80 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL) puis AcOH (3.75 mL, 65.5 mmol) goutte à goutte. Une solution d'acide *L*-tartrique (3.75 g, 25.0 mmol) dans MeOH (15 mL) est ajoutée goutte à goutte par l'ampoule de coulée. L'ampoule est lavée avec 5 mL de MeOH et le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 24 h. Après refroidissement à 22 °C, le mélange est filtré et le précipité est lavé avec MeOH (5x15 mL) puis séché sous vide. On obtient 6.42 g (49%) de solide blanc.

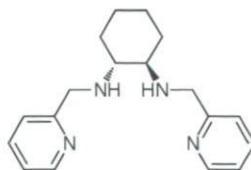


**(1*R*,2*R*)-(+)-1,2-Diaminocyclohexane *L*-tartrate **28****<sup>196</sup> Rendement 49%. Solide blanc. P.f. 260 °C (décomp.). IR (KBr) :  $\nu$  = 2928, 2680, 2558, 2138, 1592, 1533, 1400, 1382, 1309, 1139, 1056, 713. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) :  $\delta$  = 4.25 (s, 2H), 3.34–3.21 (m, 2H), 2.14–2.00 (m, 2H), 1.80–1.66 (m, 2H), 1.52–1.35 (m, 2H), 1.35–1.19 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) :  $\delta$  = 178.8, 74.1, 52.4, 29.6, 23.0.

### Mode opératoire pour la synthèse du (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(pyridin-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine **32**

Dans un ballon de 100 mL, on introduit le sel de tartrate (2.25 g, 8.51 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.37 g, 17.1 mmol), H<sub>2</sub>O distillée (11 mL), EtOH 95% (35 mL) puis le 2-pyridinecarboxaldéhyde (1.62 mL, 17.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Le mélange est refroidi à 22 °C et H<sub>2</sub>O distillée (25 mL) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (45 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. On obtient 2.48 g (quantitatif) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.31 (s, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 2H), 3.60–3.48 (m, 2H), 1.98–1.75 (m, 6H), 1.60–1.45 (m, 2H).

Dans un ballon de 200 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (2.48 g, 8.50 mmol) et MeOH (85 mL). La solution est refroidie à 0 °C et NaBH<sub>4</sub> (1.29 g, 34.1 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 1 h puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 22 °C, H<sub>2</sub>O distillée (18 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) est ajouté au résidu. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2x70 mL), avec H<sub>2</sub>O distillée (2x70 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (2x70 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. On obtient 2.12 g (84%) de diamine **32**.



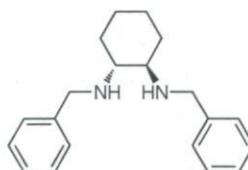
**(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(pyridin-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine **32**** : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 5.3 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.39 (brs,

2H), 2.32–2.21 (m, 2H), 2.14–2.02 (m, 2H), 1.72–1.58 (m, 2H), 1.24–1.09 (m, 2H), 1.09–0.92 (m, 2H).

### Mode opératoire pour la synthèse du (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine **33**

Dans un ballon de 25 mL, on introduit le sel de tartrate (529 mg, 2.00 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (558 mg, 4.04 mmol), H<sub>2</sub>O distillée (2.5 mL), EtOH 95% (10 mL) puis le benzaldéhyde (407  $\mu$ L, 4.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 6 h. Le mélange est refroidi à 22 °C et H<sub>2</sub>O distillée (15 mL) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. On obtient 527 mg (91 %) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.21 (s, 2H), 7.62–7.56 (m, 4H), 7.36–7.28 (m, 6H), 3.46–3.37 (m, 2H), 1.94–1.74 (m, 6H), 1.58–1.42 (m, 2H).

Dans un ballon de 50 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (527 mg, 1.81 mmol), MeOH (15 mL) puis NaBH<sub>4</sub> (275 mg, 7.27 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 15 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 22 °C, H<sub>2</sub>O distillée (3.5 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) est ajouté au résidu blanc et les espèces non solubles sont filtrées. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). La phase organique est séchée sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5). On obtient 450 mg (84%) de diamine **33**.



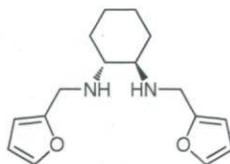
(1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine **33** : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.34–7.28 (m, 8H), 7.27–7.21 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.32–2.22

(m, 2H), 2.22–2.12 (m, 2H), 1.85 (brs, 2H), 1.78–1.66 (m, 2H), 1.32–1.15 (m, 2H), 1.14–0.96 (m, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse du (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(furan-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine 35**

Dans un ballon de 10 mL, on introduit le sel de tartrate (264 mg, 1.00 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (279 mg, 2.02 mmol), H<sub>2</sub>O distillée (1.25 mL), EtOH 95% (5 mL) puis le 2-furaldéhyde (166 µL, 2.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Le mélange est refroidi à 22 °C et H<sub>2</sub>O distillée (5 mL) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. On obtient 266 mg (98%) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.01 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 6.39 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 2H), 3.40–3.31 (m, 2H), 1.90–1.72 (m, 6H), 1.52–1.38 (m, 2H).

Dans un ballon de 25 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (266 mg, 0.984 mmol) et MeOH (10 mL). La solution est refroidie à 0 °C et NaBH<sub>4</sub> (151 mg, 3.99 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C, H<sub>2</sub>O distillée (1.8 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) est ajouté au résidu. La phase organique est lavée avec H<sub>2</sub>O distillée (2x5 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchée sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis évaporée sous pression réduite. On obtient 236 mg (88%) de diamine 35.



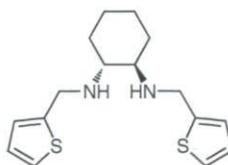
**(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(furan-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine 35** : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.34 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 2H), 6.30 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 2H), 6.16 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz,

2H), 3.85 (d,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 3.70 (d,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 2.26–2.14 (m, 2H), 2.08–1.96 (m, 2H), 1.88 (brs, 2H), 1.75–1.62 (m, 2H), 1.28–1.12 (m, 2H), 1.10–0.92 (m, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse du (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(thiophène-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine 36**

Dans un ballon de 10 mL, on introduit le sel de tartrate (264 mg, 1.00 mmol),  $K_2CO_3$  (279 mg, 2.02 mmol),  $H_2O$  distillée (1.25 mL), EtOH 95% (5 mL) puis le 2-thiophène-carboxaldéhyde (187  $\mu$ L, 2.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Le mélange est refroidi à 22 °C et  $H_2O$  distillée (5 mL) et  $CH_2Cl_2$  (10 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec  $CH_2Cl_2$  (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $MgSO_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 274 mg (91%) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 8.27$  (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 7.30 (ddd,  $J = 5.1, 1.0, 0.8$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 3.7, 1.0$  Hz, 2H), 6.97 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 2H), 3.37–3.28 (m, 2H), 1.92–1.71 (m, 6H), 1.53–1.40 (m, 2H).

Dans un ballon de 25 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (274 mg, 0.906 mmol) et MeOH (10 mL). La solution est refroidie à 0 °C et  $NaBH_4$  (151 mg, 3.99 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C,  $H_2O$  distillée (1.8 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.  $CH_2Cl_2$  (30 mL) est ajouté au résidu. La phase organique est lavée avec  $H_2O$  distillée (2x5 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchée sur  $K_2CO_3$  puis évaporée sous pression réduite. On obtient 254 mg (91%) de diamine 36.



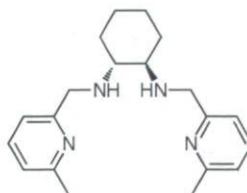
**(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(thiophène-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine 36** : RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 7.20$  (dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz, 2H), 6.96–6.92 (m, 4H), 4.13 (dd,  $J = 14.1, 0.6$  Hz, 2H), 3.90

(dd,  $J = 14.1, 0.6$  Hz, 2H), 2.37–2.26 (m, 2H), 2.18 (brs, 2H), 2.22–2.06 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 2H), 1.30–1.15 (m, 2H), 1.15–0.98 (m, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse du (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis((6-méthylpyridin-2-yl)méthyl)cyclohexane-1,2-diamine 37**

Dans un ballon de 25 mL, on introduit le sel de tartrate (529 mg, 2.00 mmol),  $K_2CO_3$  (558 mg, 4.04 mmol),  $H_2O$  distillée (2.5 mL), EtOH 95% (10 mL) puis le 6-méthylpyridine-2-carboxaldéhyde (485 mg, 4.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 6 h. Le mélange est refroidi à 22 °C et  $H_2O$  distillée (15 mL) et  $CH_2Cl_2$  (15 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec  $CH_2Cl_2$  (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur  $MgSO_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 645 mg (quantitatif) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 8.29$  (s, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.56–3.44 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 1.94–1.68 (m, 6H), 1.58–1.42 (m, 2H).

Dans un ballon de 50 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (645 mg, 2.00 mmol) et MeOH (20 mL). La solution est refroidie à 0 °C et  $NaBH_4$  (303 mg, 8.01 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C,  $H_2O$  distillée (3.6 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.  $CH_2Cl_2$  (30 mL) est ajouté au résidu et les espèces insolubles sont séparées. La phase organique est lavée avec  $H_2O$  distillée (10 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchée sur  $K_2CO_3$  puis évaporée sous pression réduite. On obtient 605 mg (93%) de diamine 37.



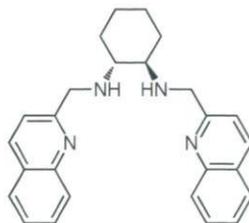
**(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis((6-méthylpyridin-2-yl)méthyl)cyclohexane-1,2-diamine 37** : RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 7.51$  (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 7.6$  Hz,

2H), 4.01 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.44–2.22 (m, 4H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.78–1.64 (m, 2H), 1.30–1.15 (m, 2H), 1.15–0.98 (m, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse du (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(quinolin-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine 38**

Dans un ballon de 25 mL, on introduit le sel de tartrate (529 mg, 2.00 mmol),  $K_2CO_3$  (558 mg, 4.04 mmol),  $H_2O$  distillée (2.5 mL), EtOH 95% (10 mL) puis le 2-quinoline-carboxaldéhyde (629 mg, 4.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 6 h. Le mélange est refroidi à 0 °C et le précipité est filtré, lavé avec de l'eau distillée (2x) et de l'hexane (3x). On obtient 628 mg (80%) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 8.52$  (s, 2H), 8.10–8.00 (m, 6H), 7.77–7.72 (m, 2H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.53–7.46 (m, 2H), 3.72–3.60 (m, 2H), 2.00–1.80 (m, 6H), 1.64–1.48 (m, 2H).

Dans un ballon de 50 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (598 mg, 1.52 mmol) et MeOH (15 mL). La suspension est refroidie à 0 °C et  $NaBH_4$  (231 mg, 6.11 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C,  $H_2O$  distillée (2.8 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.  $CH_2Cl_2$  (30 mL) est ajouté au résidu et les espèces insolubles sont séparées. La phase organique est lavée avec  $H_2O$  distillée (10 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchée sur  $K_2CO_3$  puis évaporée sous pression réduite. On obtient 590 mg (98%) de diamine **38**.



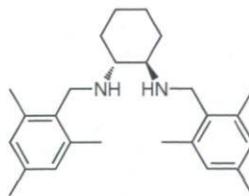
**(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(quinolin-2-ylméthyl)cyclohexane-1,2-diamine 38** : RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 8.08$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 2H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53–7.47 (m, 2H), 4.26 (d,  $J = 14.6$  Hz, 2H), 4.07

(d,  $J = 14.6$  Hz, 2H), 2.50–2.38 (m, 2H), 2.27–2.16 (m, 2H), 1.80–1.67 (m, 2H), 1.34–1.20 (m, 2H), 1.20–1.05 (m, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse du (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(2,4,6-triméthylbenzyl)cyclohexane-1,2-diamine 40**

Dans un ballon de 25 mL, on introduit le sel de tartrate (529 mg, 2.00 mmol),  $K_2CO_3$  (558 mg, 4.04 mmol),  $H_2O$  distillée (2.5 mL), EtOH 95% (10 mL) puis le 2,4,6-triméthylbenzaldéhyde (590  $\mu$ L, 4.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 6 h. Le mélange est refroidi à 22 °C et  $H_2O$  distillée (15 mL) et  $CH_2Cl_2$  (15 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec  $CH_2Cl_2$  (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur  $MgSO_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 712 mg (95%) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 8.55$  (s, 2H), 6.78 (s, 4H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.26 (s, 12H), 2.24 (s, 6H), 1.92–1.74 (m, 6H), 1.58–1.44 (m, 2H).

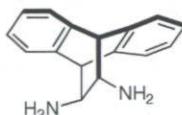
Dans un ballon de 50 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (712 mg, 1.90 mmol) et MeOH (20 mL). La suspension est refroidie à 0 °C et  $NaBH_4$  (303 mg, 8.01 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C,  $H_2O$  distillée (3.6 mL) est ajoutée. Le précipité est filtré, lavé à l'eau distillée (4x5 mL) puis séché. On obtient 620 mg (86%) de diamine 40.



**(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(2,4,6-triméthylbenzyl)cyclohexane-1,2-diamine 40 :** RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta = 6.81$  (s, 4H), 3.86 (dd,  $J = 11.2, 5.4$  Hz, 2H), 3.48 (dd,  $J = 11.2, 6.7$  Hz, 2H), 2.42–2.12 (m, 4H), 2.29 (s, 12H), 2.25 (s, 6H), 1.86–1.73 (m, 2H), 1.53–1.40 (m, 2H), 1.38–1.23 (m, 2H), 1.16–1.00 (m, 2H).

### Mode opératoire pour la préparation du *trans*-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène<sup>122</sup>

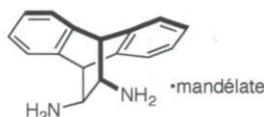
Dans un ballon de 50 mL, on introduit l'anthracène (3.56 g, 20.0 mmol), le toluène distillé (6 mL) puis le chlorure de fumaryle (2.28 mL, 20.0 mmol) goutte à goutte. La solution rouge est agitée au reflux pendant 1 h et une solution jaune est obtenue. Le mélange est dilué avec du toluène (24 mL) et refroidi à 22 °C. Cette solution est transférée goutte à goutte dans une solution de NaN<sub>3</sub> (2.86 g, 44.0 mmol) dans H<sub>2</sub>O (12 mL) à 0 °C. Le mélange biphasique est agité vigoureusement à 0 °C pendant 2.5 h. La phase organique est séparée, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis ajoutée goutte à goutte à du toluène (6 mL) au reflux. Un dégagement de N<sub>2</sub> est observé. Après refroidissement à 22 °C, la solution jaune obtenue est ajoutée à une solution de NaOH (2.64 g, 66.0 mmol) dans H<sub>2</sub>O (26 mL) et le mélange est agité vigoureusement à 22 °C pendant 3 h 30. Le mélange est acidifié à pH < 1 par addition de HCl concentré. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée à l'éther (2x6 mL). La phase aqueuse est basifiée par ajout de NaOH solide (pH > 14) puis extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x8 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH 1M (1.5 mL), séchées sur Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis évaporées sous pression réduite. On obtient 2.83 g (60%) de solide blanc cassé qui est utilisé sans purification supplémentaire.



***trans*-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 47**:<sup>122</sup> Rendement 60%. Solide blanc cassé. P.f. 103–104 °C. IR (KBr) :  $\nu$  = 3424, 3357, 3336, 3260, 3067, 3039, 3020, 2919, 2897, 1602, 1582, 1465, 1383, 1230, 1170, 1115, 995, 917, 879, 760. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.36–7.27 (m, 4H), 7.19–7.11 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.16 (brs, 4H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 142.3, 139.1, 126.7, 126.5, 126.3, 124.3, 62.3, 53.7.

### Mode opératoire pour le dédoublement de la diamine bicyclique par l'acide mandélique <sup>122</sup>

Dans un ballon de 50 mL, on introduit la diamine bicyclique (1.18 g, 4.99 mmol), MeOH (27 mL) puis l'acide (*R*)-mandélique (761 mg, 5.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 16 h, à reflux pendant 5 h puis à 22 °C pendant 68 h. le précipité est filtré puis lavé au MeOH. On obtient 640 mg (33%) de solide blanc. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner un solide jaune qui est solubilisé dans 9 mL de MeOH chaud. Après refroidissement à 22 °C, la suspension obtenue est agitée pendant 16 h. Le précipité est filtré puis lavé au MeOH. On obtient 115 mg (6%) de solide blanc. La masse totale de produit récupéré est de 755 mg (39%).



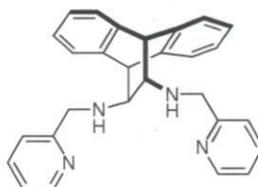
**Sel de mandélate de la (*S,S*)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 48 :**<sup>122</sup> Rendement 39%. Solide blanc. P.f. 226–227 °C. IR (KBr) :  $\nu$  = 3416, 3026, 2944, 1600, 1459, 1397, 1362, 1191, 1171, 1059, 1004, 935, 762, 699. RMN <sup>1</sup>H (DMSO) :  $\delta$  = 7.36–7.31 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 4H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.15–7.06 (m, 5H), 4.53 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.74 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (DMSO) :  $\delta$  = 175.4, 144.1, 142.3, 139.3, 128.1, 126.9, 126.9, 126.8, 126.8, 126.7, 124.7, 74.0, 59.0, 50.2.

### Mode opératoire pour la synthèse de (*11S,12S*)-bis(pyridin-2-ylméthylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 39

Dans un ballon de 5 mL, on introduit le sel de mandélate (100 mg, 0.257 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36.0 mg, 0.260 mmol), H<sub>2</sub>O distillée (0.4 mL), EtOH 95% (1.6 mL) puis le 2-pyridinecarboxaldéhyde (49.0  $\mu$ L, 0.515 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 22 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) et H<sub>2</sub>O distillée (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. On obtient 104 mg (97%) de

produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.57$  (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 1.0$  Hz, 2H), 8.32 (s, 2H), 7.88 (ddd,  $J = 7.9, 1.2, 1.0$  Hz, 2H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.41–7.34 (m, 4H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.71 (s, 2H).

Dans un ballon de 10 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (104 mg, 0.251 mmol) et MeOH (2.5 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et  $\text{NaBH}_4$  (39.0 mg, 1.03 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C,  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (0.5 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) est ajouté au résidu. La phase organique est lavée avec  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (2x5 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchée sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$  puis évaporée sous pression réduite. On obtient 90 mg (86%) de diamine **39**.



**(11S,12S)-Bis(pyridin-2-ylméthylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 39 :**

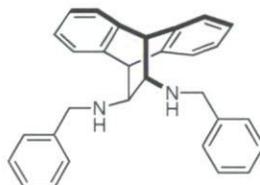
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.50$  (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 0.8$  Hz, 2H), 7.61 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.34–7.27 (m, 4H), 7.17–7.09 (m, 6H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 14.3$  Hz, 2H), 4.00 (d,  $J = 14.3$  Hz, 2H), 2.74 (s, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse de (11S,12S)-bis(benzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 42**

Dans un ballon de 10 mL, on introduit le sel de mandélate (194 mg, 0.499 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (69.0 mg, 0.499 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (0.8 mL), EtOH 95% (3.2 mL) puis le benzaldéhyde (102  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 22 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) et  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées

sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 206 mg (quantitatif) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.20$  (s, 2H), 7.65–7.59 (m, 4H), 7.42–7.31 (m, 10H), 7.24–7.17 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (s, 2H).

Dans un ballon de 25 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (206 mg, 0.499 mmol) et MeOH (5 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et  $\text{NaBH}_4$  (76 mg, 2.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 22 °C,  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (1 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) est ajouté au résidu. La phase organique est lavée avec  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (2x5 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchée sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$  puis évaporée sous pression réduite. On obtient 140 mg (67%) de diamine **42**.



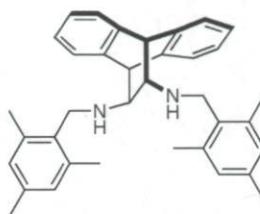
**(11S,12S)-Bis(benzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 42** : RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.35$ – $7.27$  (m, 12H), 7.26– $7.20$  (m, 2H), 7.16– $7.10$  (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.81 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.66 (s, 2H).

#### Mode opératoire pour la synthèse de (11S,12S)-bis(2,4,6-triméthylbenzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène **50**

Dans un ballon de 5 mL, on introduit le sel de mandélate (97 mg, 0.25 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (35 mg, 0.25 mmol), EtOH 95% (1.6 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (0.4 mL) puis le mésitaldéhyde (74  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 22 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) et  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 124 mg (quantitatif) de

produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.56 (s, 2H), 7.40–7.31 (m, 4H), 7.19–7.12 (m, 4H), 6.81 (s, 4H), 4.29 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.27 (s, 12H), 2.25 (s, 6H).

Dans un ballon de 10 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (124 mg, 0.250 mmol) et MeOH (2.5 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et  $\text{NaBH}_4$  (38 mg, 1.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h 30. Après refroidissement à 0 °C,  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (1 mL) est ajoutée. Le précipité est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide. On obtient 81 mg (65%) de diamine **50**.



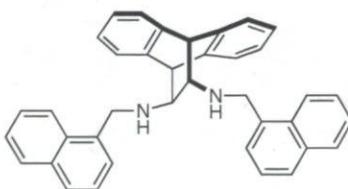
**(11S,12S)-Bis(2,4,6-triméthylbenzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 50 :**  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.35–7.29 (m, 4H), 7.16–7.08 (m, 4H), 6.80 (s, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.02 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 2H), 3.62 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.30 (s, 12H), 2.22 (s, 6H).

#### **Mode opératoire pour la synthèse de (11S,12S)-bis(naphthalèn-1-ylméthylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 51**

Dans un ballon de 5 mL, on introduit le sel de mandélate (97 mg, 0.25 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (35 mg, 0.25 mmol), EtOH 95% (1.6 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (0.4 mL) puis le 1-naphthaldéhyde (68  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 22 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) et  $\text{H}_2\text{O}$  distillée (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 128 mg (quantitatif) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.83

(s, 2H), 8.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.90–7.82 (m, 4H), 7.71 (dd,  $J = 7.0, 1.2$  Hz, 2H), 7.52–7.38 (m, 10H), 7.32–7.23 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 3.81 (s, 2H).

Dans un ballon de 10 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (128 mg, 0.250 mmol) et MeOH (2.5 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h 30. Après refroidissement à 0 °C, H<sub>2</sub>O distillée (1 mL) est ajoutée. Le précipité est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide. On obtient 101 mg de solide blanc. La RMN <sup>1</sup>H montre que la di-imine de départ n'est que partiellement réduite. Le solide est donc remis dans un ballon de 10 mL et MeOH (2.5 mL) est ajouté. La suspension est refroidie à 0 °C et NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C, une partie du précipité blanc est récupérée puis séchée pour une analyse RMN <sup>1</sup>H. Du produit non réduit est toujours présent. Le reste du mélange réactionnel est solubilisé complètement dans du THF (2.5 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 22 °C, H<sub>2</sub>O distillée (0.5 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés. Le résidu est partiellement resolubilisé dans MeOH puis H<sub>2</sub>O distillée est ajoutée pour faire précipiter le produit. Le solide blanc est récupéré, lavé à l'eau puis séché. On obtient 24 mg (19%) de diamine **51**.

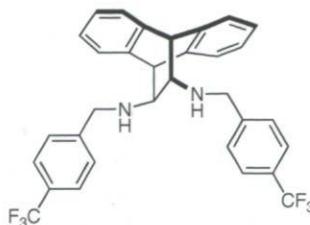


**(11S,12S)-Bis(naphthalen-1-ylméthylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 51 :**  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 8.14\text{--}8.02$  (m, 2H), 7.88–7.68 (m, 4H), 7.54–7.06 (m, 16H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 4.24 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 2.82 (s, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse de (11*S*,12*S*)-bis(4-(trifluorométhyl)benzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 52**

Dans un ballon de 5 mL, on introduit le sel de mandélate (97 mg, 0.25 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg, 0.25 mmol), H<sub>2</sub>O distillée (0.4 mL), EtOH 95% (1.6 mL) puis le 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde (68 µL, 0.50 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 22 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) et H<sub>2</sub>O distillée (5 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. On obtient 133 mg (97%) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.24 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.42–7.32 (m, 4H), 7.25–7.16 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.64 (s, 2H).

Dans un ballon de 10 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (133 mg, 0.242 mmol) et MeOH (2.5 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 0 °C, H<sub>2</sub>O distillée (5 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). La phase organique est lavée avec H<sub>2</sub>O distillée (5 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchée sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2). On obtient 57 mg (43%) de diamine **52**.

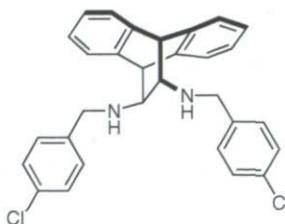


**(11*S*,12*S*)-Bis(4-(trifluorométhyl)benzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 52** : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.35–7.28 (m, 4H), 7.19–7.11 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H).

**Mode opératoire pour la synthèse de (11*S*,12*S*)-bis(4-chlorobenzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 53**

Dans un ballon de 5 mL, on introduit le sel de mandélate (97 mg, 0.25 mmol),  $K_2CO_3$  (35 mg, 0.25 mmol),  $H_2O$  distillée (0.4 mL), EtOH 95% (1.6 mL) puis le 4-chlorobenzaldéhyde (70 mg, 0.50 mmol). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 22 °C,  $H_2O$  distillée (5 mL) et  $CH_2Cl_2$  (10 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec  $CH_2Cl_2$  (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur  $MgSO_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 100 mg (83%) de produit. Celui-ci est utilisé sans purification supplémentaire. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 8.15 (s, 2H), 7.57–7.51 (m, 4H), 7.39–7.29 (m, 8H), 7.23–7.18 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.58 (s, 2H).

Dans un ballon de 10 mL, on introduit la di-imine obtenue à l'étape précédente (100 mg, 0.208 mmol) et MeOH (3.5 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et  $NaBH_4$  (38 mg, 1.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 5 minutes puis au reflux pendant 1 h. Après refroidissement à 0 °C,  $H_2O$  distillée (0.5 mL) est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite.  $CH_2Cl_2$  (40 mL) est ajouté au résidu. La phase organique est lavée avec  $H_2O$  distillée (2x5 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchée sur  $K_2CO_3$  puis évaporée sous pression réduite. On obtient 90 mg (88%) de diamine **53**.

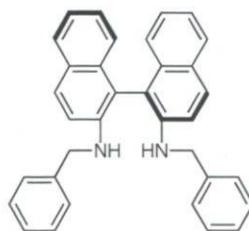


**(11*S*,12*S*)-Bis(4-chlorobenzylamino)-9,10-dihydro-9,10-éthanoanthracène 53** : RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 7.35–7.27 (m, 4H), 7.27–7.23 (m, 8H), 7.18–7.10 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 3.92 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H), 3.76 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H).

### Mode opératoire pour la synthèse de (*R*)-*N,N'*-dibenzyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine **41**<sup>121</sup>

Dans un ballon de 10 mL, on introduit la (*R*)-(+)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (142.2 mg, 0.500 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) puis *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (261 μL, 1.50 mmol). La solution est refroidie à 0 °C et le chlorure de benzoyle (145 μL, 1.25 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 2 h. La réaction est arrêtée par l'ajout de HCl 1M (2 mL). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) et H<sub>2</sub>O distillée (3 mL) sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 4:1 à 2:1). On obtient 244 mg (99%) de solide blanc. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (brs, 2H), 7.53–7.46 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 4H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.24–7.20 (m, 8H).

Dans un ballon de 25 mL, on introduit LiAlH<sub>4</sub> (186 mg, 4.90 mmol) puis du THF distillé (6 mL). La suspension est refroidie à 0 °C puis une solution du di-amide obtenu à l'étape précédente (240 mg, 0.487 mmol) dans THF (4 mL) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 18 h puis au reflux pendant 4 h. Après refroidissement à 0 °C, H<sub>2</sub>O distillée (2 mL) est ajouté goutte à goutte et un précipité blanc apparaît. Celui-ci est filtré puis lavé au THF. Le filtrat est séché sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 97:3). On obtient 167 mg (73%) de diamine **41**.



(*R*)-*N,N'*-Dibenzyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine **41** :<sup>121b</sup> RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.80–7.74 (m, 2H), 7.26–7.15 (m, 16H), 7.09–7.03 (m, 2H), 4.42 (s, 4H), 4.33 (brs, 2H).

### Mode opératoire général pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe diamine-scandium

Dans un tube en verre, on introduit  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , le ligand et le solvant organique. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h. L'eau distillée, le benzaldéhyde et l'éther d'énol silylé sont successivement ajoutés. À la fin de la réaction, celle-ci est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

### Mode opératoire spécifique pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe diamine-scandium

Dans un tube en verre, on introduit  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (7.50 mg, 0.015 mmol), le ligand diamine **32** (13.3 mg, 0.045 mmol) et le DME distillé (0.8 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h. L'eau distillée (0.2 mL), le benzaldéhyde (30.5  $\mu\text{L}$ , 0.300 mmol) et l'éther d'énol silylé **4** (74.3 mg, 0.360 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 120 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 65 mg (90%) d'aldol **5a** (*ee* (*syn*) = 32%).

**Tableau 51.** Détails expérimentaux pour le Tableau 14, entrées 1–7

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu\text{L}$ )	[Sc] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg)	(%)
1	74.3	30.5	7.4	13.3	1	65	90
2	74.3	30.5	7.4	13.3	1	–	–
3	74.3	30.5	7.4	13.3	1	57	79
4	74.3	30.5	7.4	13.3	1	67	93
5 <sup>a</sup>	74.3	30.5	7.4	13.3	1	–	–
6	74.3	30.5	7.4	5.3	1	66	92
7	74.3	30.5	7.4	8.9	1	70	97

<sup>a</sup> Mélange refroidi à –20 °C après l'ajout d'eau. Réaction à –20 °C

**Tableau 52.** Détails expérimentaux pour le Tableau 15, entrées 1–9

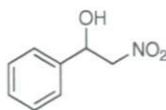
entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Sc] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	7.4	13.3	1	65	90
2	74.3	30.5	7.4	14.6	1	72	99
3	74.3	30.5	7.4	24.6	1	65	90
4	74.3	30.5	7.4	13.2	1	52	72
5	74.3	30.5	7.4	12.3	1	65	90
6	74.3	30.5	7.4	13.8	1	68	94
7	74.3	30.5	7.4	14.6	1	29	40
8	74.3	30.5	7.4	17.8	1	38	53
9	74.3	30.5	7.4	18.8	1	48	67

**Mode opératoire général pour la réaction de Henry catalysée par un complexe diamine-cuivre**

Dans un tube en verre, on introduit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , le ligand et le solvant. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis placé à la température réactionnelle. Le nitrométhane et le benzaldéhyde sont ajoutés. À la fin de la réaction, les solvants sont évaporés et le résidu est purifié par colonne de chromatographie.

**Mode opératoire spécifique pour la réaction de Henry catalysée par un complexe diamine-cuivre**

Dans un tube en verre, on introduit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6.0 mg, 0.03 mmol), le ligand diamine **42** (15.0 mg, 0.036 mmol) et EtOH 95% (1 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h. Le nitrométhane (162  $\mu$ L, 2.99 mmol) et le benzaldéhyde (30.5  $\mu$ L, 0.300 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 48 h. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 30 mg (60%) de nitro-alcool **30**.



**2-Nitro-1-phényléthan-1-ol 30** :<sup>197</sup> Huile incolore. IR (film) :  $\nu = 3541, 3446, 3065, 3033, 2921, 1554, 1495, 1455, 1419, 1379, 1289, 1209, 1194, 1067, 896, 766, 700$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.44\text{--}7.34$  (m, 5H), 5.48 (ddd,  $J = 9.6, 3.5, 3.0$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 13.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J = 13.1, 3.0$  Hz, 1H), 2.80 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 138.4, 129.3, 129.2, 126.2, 81.5, 71.2$ .

**Tableau 53.** Détails expérimentaux pour le Tableau 16, entrées 1–7

entrée	benzaldéhyde ( $\mu\text{L}$ )	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> ( $\mu\text{L}$ )	[Cu] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	50.8	271	10.0	17.8	1	63	75
2	50.8	271	10.0	29.6	1	58	69
3	30.5	162	6.0	26.7	1	30	60
4	30.5	162	6.0	10.6	1	29	58
5	30.5	162	6.0	26.5	1	23	46
6	30.5	162	6.0	13.6	1	40	80
7	30.5	162	6.0	34.1	1	30	60

**Tableau 54.** Détails expérimentaux pour le Tableau 18, entrées 1–7

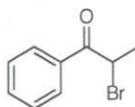
entrée	benzaldéhyde ( $\mu\text{L}$ )	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> ( $\mu\text{L}$ )	[Cu] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	30.5	162	6.0	16.7	2	6	12
2	30.5	162	6.0	16.7	2	15	30
3	30.5	162	6.0	15.0	1	29	58
4	30.5	162	6.0	15.0	1	30	60
5	30.5	162	6.0	15.0	1	20	40
6	20.3	108	2.0	5.0	1	20	60
7	30.5	162	6.0	15.0	1	22	44

**Tableau 55.** Détails expérimentaux pour le Tableau 19, entrées 1–6

entrée	benzaldéhyde ( $\mu\text{L}$ )	$\text{CH}_3\text{NO}_2$ ( $\mu\text{L}$ )	[Cu] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg)	(%)
1	30.5	162	6.0	15.0	1	30	60
2	30.5	162	6.0	15.0	1	20	40
3	30.5	162	6.0	18.0	1	19	38
4	12.7	68	2.5	7.8	1	10	48
5	30.5	162	6.0	19.9	1	9	18
6	30.5	162	6.0	17.5	2	10	20

**Mode opératoire pour la bromation de la propiophénone**<sup>198</sup>

Dans un ballon de 25 mL, on introduit la propiophénone (1.00 mL, 7.52 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) puis  $\text{Br}_2$  (385  $\mu\text{L}$ , 7.52 mmol) sur une période de 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 15 minutes. Le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1M (10 mL) puis une solution aqueuses saturée de  $\text{NaCl}$  (10 mL). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. On obtient 1.52 g (95%) d'une huile jaune pâle.

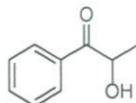


**$\alpha$ -Bromopropiophénone**:<sup>199</sup> Rendement 95%. Huile jaune pâle. IR (film) :  $\nu = 3063, 2979, 2927, 1687, 1596, 1449, 1346, 1238, 1161, 994, 950, 796, 707$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.06\text{--}8.01$  (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.53–7.47 (m, 2H), 5.30 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 193.6, 134.2, 134.0, 129.2, 129.0, 41.8, 20.4$ .

**Mode opératoire pour la formation de l' $\alpha$ -hydroxypropiophénone 58**<sup>200</sup>

Dans un ballon de 50 mL, on introduit l' $\alpha$ -bromopropiophénone (1.50 g, 7.04 mmol) et MeOH (14 mL). Un mélange de NaH (451 mg, 11.3 mmol) dans MeOH (3 mL) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 15 minutes puis une solution aqueuse de HCl 1M (9.0 mL, 9.0 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Après 5 minutes

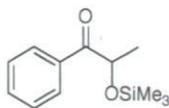
d'agitation à 22 °C, de l'eau distillée (10 mL) et AcOEt (50 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (2x25 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (25 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 826 mg (78%) d'une huile incolore.



**$\alpha$ -Hydroxypropiophénone 58** :<sup>200</sup> Rendement 78%. Huile incolore. IR (film) :  $\nu$  = 3467, 3064, 2981, 2933, 1685, 1598, 1578, 1451, 1398, 1370, 1272, 1227, 1131, 1074, 1027, 971, 898, 792, 761, 700. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.96–7.91 (m, 2H), 7.65–7.60 (m, 1H), 7.54–7.48 (m, 2H), 5.17 (dq,  $J$  = 7.0, 6.5 Hz, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 1.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 202.6, 134.2, 133.5, 129.1, 128.9, 69.5, 22.5.

#### Mode opératoire pour la synthèse de l' $\alpha$ -silyloxypropiophénone 57 <sup>144</sup>

Dans un ballon de 25 mL, on introduit l'éther d'énol silylé **4** (516 mg, 2.50 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.5 mL) et NaHCO<sub>3</sub> (pointe de spatule). *m*-CPBA (678 mg, 2.75 mmol) est ajouté par portions (environ 150 mg chaque 5 minutes). Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 1 h. La réaction est arrêtée par l'ajout de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.5 mL) et d'une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Une première tentative de purification par distillation au Kugelrohr s'avère inefficace. Une partie du produit brut (200 mg) est purifiée par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 99:1). On obtient 120 mg (22%) d'une huile jaune pâle. Le rendement calculé sur la masse totale du produit brut est de 60%.



**$\alpha$ -Triméthylsilyloxypropiophénone 57** :<sup>144</sup> Rendement calculé 60%. Huile jaune pâle. IR (film) :  $\nu$  = 3062, 2958, 2899, 1698, 1598, 1449, 1252, 1146, 1098, 954, 922, 844, 752, 700. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.06–8.01 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 5.03 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.49 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.13 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 201.3, 135.0, 133.3, 129.2, 128.7, 72.6, 22.1, 0.37.

#### **Mode opératoire général pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe bipyridine-fer en conditions aqueuses**

Dans un tube en verre, on introduit le sel de fer, le ligand et le solvant organique. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis placé à la température réactionnelle. L'eau distillée, le benzaldéhyde, l'additif et l'éther d'énol silylé sont successivement ajoutés. À la fin de la réaction, celle-ci est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

#### **Mode opératoire spécifique pour la réaction de Mukaiyama aldol catalysée par un complexe bipyridine-fer en conditions aqueuses**

Dans un tube en verre, on introduit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (5.40 mg, 0.015 mmol), le ligand bipyridine **18** (14.8 mg, 0.045 mmol) et le DME distillé (0.7 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis refroidi à 0 °C. L'eau distillée (0.3 mL), le benzaldéhyde (30.5  $\mu$ L, 0.300 mmol), l'acide benzoïque (2.20 mg, 0.018 mmol) et l'éther d'énol silylé **4** (74.3 mg, 0.360 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 16 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est

purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 70 mg (97%) d'aldol **5a** (*ee* (*syn*) = 97%).

**Tableau 56.** Détails expérimentaux pour le Tableau 20, entrées 1–6

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.6	13.3	–	1	–	–
2	74.3	30.5	5.6	5.3	–	1	17	24
3	74.3	30.5	5.6	20.9	–	1	60	83
4	74.3	30.5	5.6	16.0	–	1	58	80
5	74.3	30.5	5.6	16.0	–	1	68	94
6	74.3	30.5	5.6	10.7	–	1	4	6

**Tableau 57.** Détails expérimentaux pour le Tableau 21, entrées 1–2

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	72	99
2	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	68	94

**Tableau 58.** Détails expérimentaux pour le Tableau 22, entrées 1–4

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.6	5.9	–	1	55	76
2	74.3	30.5	5.6	9.9	–	1	69	96
3	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	68	94
4	74.3	30.5	5.6	19.7	–	1	71	98

**Tableau 59.** Détails expérimentaux pour le Tableau 23, entrées 1–10

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	68	94
2	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	67	93
3	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	55	76
4	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	64	89
5	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	66	92
6	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	66	92
7	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	55	76
8	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	61	85
9	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	–	–
10	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	–	–

**Tableau 60.** Détails expérimentaux pour le Tableau 24, entrées 1–4

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	72	99
2	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	69	96
3	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	66	92
4	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	44	61

**Tableau 61.** Détails expérimentaux pour le Tableau 25, entrées 1–6

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	69	96
2	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	69	96
3	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	70	97
4	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	64	89
5	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	69	96
6	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	–	–

**Tableau 62.** Détails expérimentaux pour le Tableau 26, entrées 1–12

entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.6	14.8	–	1	70	97
2	74.3	30.5	1.9	14.8	–	1	57	79
3	74.3	30.5	4.2	14.8	–	1	55	76
4	74.3	30.5	2.6	14.8	–	1	4	6
5	74.3	30.5	7.5	14.8	–	1	5	7
6	74.3	30.5	6.1	14.8	–	1	–	–
7	74.3	30.5	6.7	14.8	–	1	71	98
8	74.3	30.5	5.9	14.8	–	1	71	98
9	74.3	30.5	10.1	14.8	–	1	71	98
10	74.3	30.5	5.4	14.8	–	1	70	97
11	74.3	30.5	9.2	14.8	–	1	64	89
12	74.3	30.5	5.1	14.8	–	1	68	94

**Tableau 63.** Détails expérimentaux pour le Tableau 27, entrées 1–5

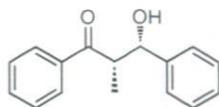
entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.4	14.8	–	1	32	44
2	74.3	30.5	5.4	14.8	4.5	1	35	49
3	74.3	30.5	5.4	14.8	4.9	1	59	82
4	74.3	30.5	5.4	14.8	6.7	1	56	78
5	74.3	30.5	5.4	14.8	4.5/2.4	1	46	64

**Tableau 64.** Détails expérimentaux pour le Tableau 28, entrées 1–11

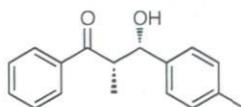
entrée	énolate silylé (mg)	benzaldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5	5.4	14.8	–	1	32	44
2	74.3	30.5	5.4	14.8	2.2 mg	1	71	98
3	74.3	30.5	5.4	14.8	1.0 $\mu$ L	1	72	99
4	74.3	30.5	5.4	14.8	1.3 $\mu$ L	1	–	–
5	74.3	30.5	5.4	9.9	2.2 mg	1	72	99
6	74.3	30.5	5.4	5.9	2.2 mg	1	72	99
7	74.3	30.5	5.6	14.8	2.2 mg	1	71	98
8	74.3	30.5	5.4	14.8	2.2 mg	1	72	99
9	74.3	30.5	6.9	14.8	2.2 mg	1	18	25
10	74.3	30.5	–	14.8	2.2 mg	1	–	–
11	74.3	30.5	5.4	14.8	2.2 mg	1	–	–

**Tableau 65.** Détails expérimentaux pour le Tableau 29, entrées 1–13

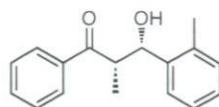
entrée	énolate silylé (mg)	aldéhyde	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	30.5 $\mu$ L	5.4	14.8	2.2	1	71	98
2	74.3	35.5 $\mu$ L	5.4	14.8	2.2	1	75	98
3	74.3	34.7 $\mu$ L	5.4	14.8	2.2	1	73	96
4	74.3	36.5 $\mu$ L	5.4	14.8	2.2	1	78	96
5	74.3	55.5 mg	5.4	14.8	2.2	1	95	99
6	74.3	42.2 mg	5.4	14.8	2.2	1	81	98
7	74.3	32.2 $\mu$ L	5.4	14.8	2.2	1	77	99
8	74.3	41.0 $\mu$ L	5.4	14.8	2.2	1	88	95
9	74.3	45.3 mg	5.4	14.8	2.2	1	84	98
10	74.3	39.3 mg	5.4	14.8	2.2	1	79	99
11	74.3	40.8 mg	5.4	14.8	2.2	1	77	95
12	74.3	46.9 mg	5.4	14.8	2.2	1	87	99
13	74.3	40.7 $\mu$ L	5.4	14.8	2.2	1	86	99



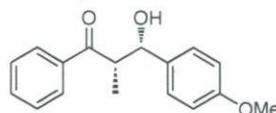
**3-Hydroxy-2-méthyl-1,3-diphénylpropan-1-one 5a** :<sup>75b</sup> Rendement 98%. Solide blanc. P.f. 44–45 °C. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.43; Rf (*anti*) = 0.39 (20% EtOAc dans hexane).  $[\alpha]_D = +9.3$  ( $c = 1$  dans  $\text{CHCl}_3$ , 97% *ee*). IR (KBr) :  $\nu = 3464, 3061, 3030, 2975, 2934, 2876, 1674, 1596, 1578, 1493, 1449, 1346, 1215, 971, 702$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 1H), 5.26 (dd,  $J = 2.9, 1.8$  Hz, 1H), 3.71 (dq,  $J = 7.2, 2.9$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 206.0, 142.1, 135.9, 133.9, 129.1, 128.7, 128.5, 127.6, 126.3, 73.4, 47.3, 11.5. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_R = 28.2$  min (minoritaire),  $t_R = 36.6$  min (majoritaire).



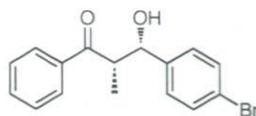
**3-Hydroxy-2-méthyl-3-(4-méthylphényl)-1-phénylpropan-1-one 5b** :<sup>201</sup> Rendement 98%. Huile incolore. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.48; Rf (*anti*) = 0.44 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu = 3466, 3056, 3024, 2976, 2932, 2875, 1674, 1596, 1578, 1514, 1448, 1346, 1215, 971, 817, 706$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.96–7.92 (m, 2H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.22 (dd,  $J = 3.1, 2.0$  Hz, 1H), 3.69 (dq,  $J = 7.2, 3.1$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 206.0, 139.1, 137.2, 135.9, 133.8, 129.2, 129.0, 128.7, 126.2, 73.3, 47.4, 21.4, 11.6. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_R = 24.8$  min (minoritaire),  $t_R = 30.2$  min (majoritaire).



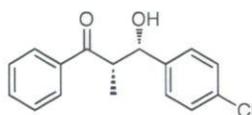
**3-Hydroxy-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-1-phénylpropan-1-one 5c** : Rendement 96%. Solide blanc. P.f. 110–111 °C. Temps de réaction 24 h. Rf (*syn*) = 0.43; Rf (*anti*) = 0.41 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3474, 3061, 3024, 2973, 2933, 2876, 1674, 1596, 1578, 1489, 1448, 1345, 1214, 972, 754, 706. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.96–7.92 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.28–7.22 (m, 1H), 7.21–7.12 (m, 2H), 5.43 (dd,  $J$  = 2.7, 2.1 Hz, 1H), 3.68 (dq,  $J$  = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 3.64 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 206.3, 139.8, 135.9, 134.0, 133.9, 130.6, 129.1, 128.7, 127.5, 126.9, 126.2, 69.9, 44.7, 19.5, 11.6. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}^+$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) : 277.1199, trouvé : 277.1203. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 99.5/0.5, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 66.2 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 71.1 min (majoritaire).



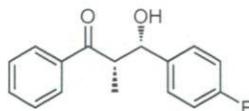
**3-Hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5d** :<sup>134</sup> Rendement 96%. Solide blanc. P.f. 41–43 °C. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.31; Rf (*anti*) = 0.28 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3482, 3060, 2966, 2934, 2836, 1674, 1612, 1596, 1513, 1449, 1347, 1303, 1248, 1215, 1176, 1033, 971, 831, 707. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.96–7.91 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.35–7.30 (m, 2H), 6.91–6.86 (m, 2H), 5.20 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (dq,  $J$  = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 3.54 (brs, 1H), 1.21 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 206.0, 159.1, 136.0, 134.3, 133.8, 129.0, 128.7, 127.5, 113.9, 73.1, 55.5, 47.4, 11.7. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 26.9 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 33.6 min (majoritaire).



**3-(4-Bromophényl)-3-hydroxy-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5e :**<sup>75b</sup> Rendement 99%. Solide blanc. P.f. 43–44 °C. Temps de réaction 20 h. Rf (*syn*) = 0.47; Rf (*anti*) = 0.45 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3496, 3082, 2992, 2943, 2865, 1662, 1594, 1577, 1487, 1449, 1396, 1335, 1218, 973, 795, 701. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 7.96–7.92 (m, 2H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 4H), 7.32–7.27 (m, 2H), 5.22 (dd,  $J$  = 2.9, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.65 (dq,  $J$  = 7.2, 2.9 Hz, 1H), 1.17 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 205.8, 141.1, 135.7, 134.0, 131.6, 129.1, 128.7, 128.1, 121.4, 72.7, 47.0, 11.4. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 34.1 min (minoritaire),  $t_R$  = 41.2 min (majoritaire).

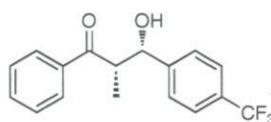


**3-(4-Chlorophényl)-3-hydroxy-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5f :**<sup>201</sup> Rendement 98%. Solide blanc. P.f. 70–71 °C. Temps de réaction 24 h. Rf (*syn*) = 0.39; Rf (*anti*) = 0.37 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3497, 3066, 2995, 2947, 2866, 1662, 1594, 1578, 1490, 1449, 1399, 1335, 1218, 973, 798, 701. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 7.96–7.91 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 4H), 5.22 (dd,  $J$  = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (dq,  $J$  = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 1.18 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 205.8, 140.6, 135.7, 134.0, 133.2, 129.1, 128.7, 128.6, 127.7, 72.7, 47.1, 11.4. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 29.4 min (minoritaire),  $t_R$  = 36.0 min (majoritaire).

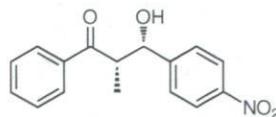


**3-(4-Fluorophényl)-3-hydroxy-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5g :**<sup>202</sup> Rendement 99%. Solide blanc. P.f. 78–79 °C. Temps de réaction 20 h. Rf (*syn*) = 0.39; Rf (*anti*) = 0.37 (20%

EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu = 3480, 3083, 3060, 2993, 2974, 2955, 2933, 2876, 2851, 1663, 1605, 1592, 1509, 1451, 1372, 1220, 972, 833, 712$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.96–7.92 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 2H), 7.08–7.01 (m, 2H), 5.23 (brs, 1H), 3.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.66 (dq,  $J = 7.2, 3.1$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 205.9, 162.3 (d,  $J = 245.4$  Hz), 137.8 (d,  $J = 3.1$  Hz), 135.8, 134.0, 129.1, 128.7, 127.9 (d,  $J = 7.7$  Hz), 115.3 (d,  $J = 20.7$  Hz), 72.8, 47.2, 11.5. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_R = 26.5$  min (minoritaire),  $t_R = 33.5$  min (majoritaire).

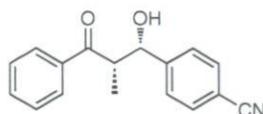


**3-Hydroxy-2-méthyl-1-phényl-3-(4-(trifluorométhyl)phényl)propan-1-one 5h** : Rendement 95%. Solide blanc. P.f. 38–39 °C. Temps de réaction 20 h. Rf (*syn*) = 0.44; Rf (*anti*) = 0.40 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu = 3513, 3069, 3004, 2918, 2895, 1667, 1618, 1598, 1579, 1448, 1415, 1323, 1219, 1157, 1123, 1066, 1018, 973, 856, 808, 699$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.97–7.94 (m, 2H), 7.66–7.60 (m, 3H), 7.57–7.48 (m, 4H), 5.33 (brs, 1H), 3.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.69 (dq,  $J = 7.4, 2.7$  Hz, 1H), 1.17 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 205.8, 146.0, 135.5, 134.1, 129.8 (q,  $J = 32.2$  Hz), 129.1, 128.8, 126.6, 125.5 (q,  $J = 3.8$  Hz), 124.4 (q,  $J = 272.3$  Hz), 72.7, 46.9, 11.2. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}^+$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) : 331.0916, trouvé : 331.0919. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_R = 28.7$  min (minoritaire),  $t_R = 35.5$  min (majoritaire).

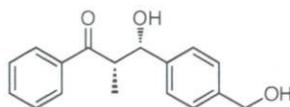


**3-Hydroxy-2-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1-phénylpropan-1-one 5i** :<sup>201</sup> Rendement 98%. Solide blanc. P.f. 111–113 °C. Temps de réaction 20 h. Rf (*syn*) = 0.21; Rf (*anti*) = 0.18 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu = 3391, 3110, 3067, 2980, 2942, 2850, 1658, 1598, 1580, 1513, 1447, 1340, 1243, 1217, 1102, 975, 870, 708$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*)

= 8.26–8.22 (m, 2H), 7.98–7.94 (m, 2H), 7.66–7.59 (m, 3H), 7.54–7.48 (m, 2H), 5.37 (dd,  $J = 2.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.69 (dq,  $J = 7.3, 2.6$  Hz, 1H), 1.16 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 205.5, 149.5, 147.4, 135.3, 134.3, 129.2, 128.8, 127.2, 123.8, 72.5, 46.7, 11.2. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_{\text{R}} = 26.4$  min (minoritaire),  $t_{\text{R}} = 31.9$  min (majoritaire).

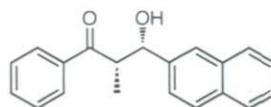


**3-(4-Cyanophényl)-3-hydroxy-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5j** :<sup>202</sup> Rendement 99%. Solide blanc. P.f. 127–129 °C. Temps de réaction 24 h. Rf (*syn*) = 0.19; Rf (*anti*) = 0.17 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu = 3492, 3061, 2993, 2923, 2864, 2232, 1661, 1608, 1594, 1578, 1449, 1403, 1336, 1219, 973, 862, 799, 700$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.97–7.92 (m, 2H), 7.69–7.60 (m, 3H), 7.56–7.47 (m, 4H), 5.31 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.98 (brs, 1H), 3.67 (dq,  $J = 7.2, 2.6$  Hz, 1H), 1.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 205.6, 147.4, 135.4, 134.2, 132.4, 129.2, 128.8, 127.1, 119.1, 111.4, 72.6, 46.7, 11.2. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_{\text{R}} = 46.1$  min (minoritaire),  $t_{\text{R}} = 51.2$  min (majoritaire).

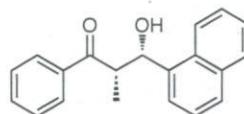


**3-Hydroxy-3-(4-(hydroxyméthyl)phényl)-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5k** : Rendement 95%. Huile incolore. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.32; Rf (*anti*) = 0.31 (50% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu = 3389, 3060, 2975, 2934, 2876, 1672, 1596, 1578, 1513, 1448, 1420, 1351, 1215, 1035, 1016, 1001, 971, 821, 795, 707$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.97–7.92 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 2H), 5.25 (brs, 1H), 4.69 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.70 (dq,  $J = 7.2, 3.1$  Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H), 1.73 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 205.9, 141.5, 140.3, 135.9, 133.8, 129.0, 128.7, 127.2, 126.5, 73.4, 65.1, 47.4, 11.7. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) : 293.1148,

trouvé : 293.1145. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 80/20, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 15.7 min (minoritaire),  $t_R$  = 22.5 min (majoritaire).



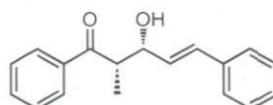
**3-Hydroxy-2-méthyl-3-(2-naphthyl)-1-phénylpropan-1-one 5l** :<sup>202</sup> Rendement 99%. Solide blanc. P.f. 80–81 °C. Temps de réaction 20 h. Rf (*syn*) = 0.41; Rf (*anti*) = 0.38 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3485, 3063, 2982, 2938, 2876, 1652, 1597, 1578, 1509, 1448, 1417, 1341, 1216, 1124, 977, 802, 703. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 8.00–7.92 (m, 3H), 7.89–7.82 (m, 3H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 5H), 5.44 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 3.87 (brs, 1H), 3.82 (dq,  $J$  = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 1.21 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 206.1, 139.4, 135.8, 133.9, 133.5, 133.0, 129.1, 128.8, 128.3, 128.2, 127.9, 126.4, 126.0, 125.2, 124.3, 73.3, 47.1, 11.4. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 62.5 min (minoritaire),  $t_R$  = 67.4 min (majoritaire).



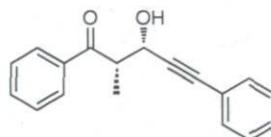
**3-Hydroxy-2-méthyl-3-(1-naphthyl)-1-phénylpropan-1-one 5m** :<sup>75b</sup> Rendement 99%. Huile incolore. Temps de réaction 20 h. Rf (*syn*) = 0.45; Rf (*anti*) = 0.37 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3501, 3058, 2980, 2934, 2876, 1665, 1596, 1578, 1510, 1449, 1353, 1215, 973, 909, 794, 732, 706. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 7.99–7.95 (m, 2H), 7.94–7.88 (m, 2H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.84–7.80 (m, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.58–7.46 (m, 5H), 6.07 (brs, 1H), 4.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.94 (dq,  $J$  = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 1.20 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 206.7, 136.9, 135.9, 134.0, 130.0, 129.5, 129.2, 128.8, 128.1, 126.4, 125.7, 125.6, 124.8, 122.6, 69.5, 45.2, 11.7. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 18.3 min (majoritaire),  $t_R$  = 30.2 min (minoritaire).

Tableau 66. Détails expérimentaux pour le Tableau 30, entrées 1–8

entrée	énolate silylé (mg)	aldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	74.3	37.8	5.4	14.8	2.2	1	79	99
2	74.3	36.7	5.4	14.8	2.2	1	77	97
3	74.3	42.8	5.4	14.8	2.2	1	76	98
4	74.3	24.8	5.4	14.8	2.2	1	69	99
5	74.3	28.0	5.4	14.8	2.2	1	73	99
6	74.3	36.1	5.4	14.8	2.2	1	70	95
7	74.3	33.3	5.4	14.8	2.2	1	16	24
8	74.3	27.0	5.4	14.8	2.2	1	59	95

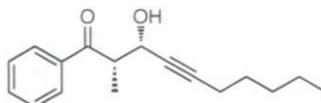


**(E)-3-Hydroxy-2-méthyl-1,5-diphénylpent-4-èn-1-one 5n** :<sup>75b</sup> Rendement 99%. Huile jaune pâle. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.33; Rf (*anti*) = 0.32 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3514, 3083, 3059, 3029, 3000, 2948, 2875, 1672, 1597, 1578, 1494, 1449, 1401, 1340, 1216, 1131, 1061, 977, 749, 697. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 8.01–7.96 (m, 2H), 7.64–7.58 (m, 1H), 7.53–7.47 (m, 2H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.27–7.22 (m, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J$  = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 4.81 (brs, 1H), 3.65 (dq,  $J$  = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 3.33 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 1.32 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 205.5, 137.0, 136.2, 133.8, 131.3, 129.5, 129.1, 128.8, 128.7, 127.9, 126.8, 72.6, 45.8, 12.2. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 20.6 min (minoritaire),  $t_R$  = 36.1 min (majoritaire).

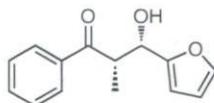


**3-Hydroxy-2-méthyl-1,5-diphénylpent-4-yn-1-one 5o** :<sup>75b</sup> Rendement 97%. Solide blanc. P.f. 47–49 °C. Temps de réaction 24 h. Rf (*syn*) = 0.29; Rf (*anti*) = 0.34 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3295, 3062, 2974, 2935, 2876, 2238, 1677, 1596, 1489, 1448,

1346, 1206, 1027, 978, 761, 707, 690. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 8.02–7.97 (m, 2H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.54–7.48 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 2H), 7.33–7.26 (m, 3H), 5.09 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 3.80 (dq,  $J$  = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 3.28 (brs, 1H), 1.51 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 204.3, 135.9, 133.9, 132.0, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 122.6, 88.1, 85.7, 64.0, 46.5, 13.0. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 19.7 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 43.5 min (majoritaire).

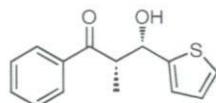


**3-Hydroxy-2-méthyl-1-phényldec-4-yn-1-one 5p** : Rendement 98%. Huile incolore. Temps de réaction 24 h. Rf (*syn*) = 0.39; Rf (*anti*) = 0.43 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3447, 3063, 2933, 2859, 2231, 1679, 1596, 1579, 1449, 1350, 1254, 1212, 1033, 969, 707. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.98–7.93 (m, 2H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 4.83 (ddd,  $J$  = 4.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 3.66 (dq,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.06 (brs, 1H), 2.18 (dt,  $J$  = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 1.46 (tt,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.41 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.36–1.22 (m, 4H), 0.87 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 204.5, 136.0, 133.8, 129.0, 128.8, 86.7, 79.2, 63.7, 46.7, 31.2, 28.4, 22.4, 18.9, 14.2, 12.8. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}^+$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) : 281.1512, trouvé : 281.1516. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 11.6 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 16.0 min (majoritaire).

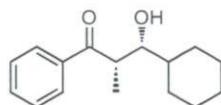


**3-(2-Furyl)-3-hydroxy-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5q** :<sup>202</sup> Rendement 99%. Huile incolore. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.31; Rf (*anti*) = 0.30 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3447, 3116, 3062, 2974, 2917, 2877, 2849, 1677, 1596, 1579, 1504, 1449, 1372, 1216, 1148, 1001, 972, 740, 710. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 8.00–7.94 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.35 (brs, 1H), 6.35–6.30 (m, 2H), 5.23 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.94 (dq,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.31 (brs, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

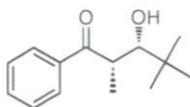
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 204.9, 154.8, 141.9, 135.8, 133.8, 129.0, 128.8, 110.6, 107.0, 68.9, 44.9, 12.7. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 34.5 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 41.8 min (majoritaire).



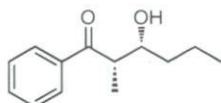
**3-Hydroxy-2-méthyl-1-phényl-3-(thiophèn-2-yl)propan-1-one 5r** :<sup>134</sup> Rendement 99%. Solide blanc. P.f. 45–46 °C. Temps de réaction 24 h. Rf (*syn*) = 0.39; Rf (*anti*) = 0.38 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3458, 3117, 3071, 2985, 2933, 1668, 1593, 1576, 1449, 1376, 1354, 1199, 1180, 1035, 1020, 972, 838, 706. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.97–7.93 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.24 (dd,  $J$  = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 5.49 (dd,  $J$  = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 3.80 (dq,  $J$  = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H), 1.33 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 205.2, 146.1, 135.8, 133.9, 129.1, 128.7, 126.9, 124.5, 123.8, 70.7, 47.9, 12.5. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 36.9 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 45.8 min (majoritaire).



**3-Cyclohexyl-3-hydroxy-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one 5s** :<sup>131</sup> Rendement 95%. Huile incolore. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.46; Rf (*anti*) = 0.53 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3497, 3062, 2925, 2852, 1677, 1596, 1579, 1448, 1345, 1313, 1264, 1216, 1079, 971, 709. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 7.97–7.91 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 3.72–3.65 (m, 2H), 3.09 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 2.12 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 1.83–0.92 (m, 10H), 1.24 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (*syn*) = 206.2, 136.1, 133.6, 129.0, 128.7, 75.7, 41.5, 40.4, 29.7, 29.4, 26.6, 26.4, 26.1, 10.8. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 14.7 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 17.7 min (majoritaire).



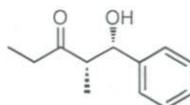
**3-Hydroxy-2,4,4-triméthyl-1-phénylpentan-1-one 5t** :<sup>203</sup> Rendement 24%. Solide blanc. P.f. 74–75 °C. Temps de réaction 24 h. Rf (*syn*) = 0.50; Rf (*anti*) = 0.58 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3529, 3062, 2970, 2873, 1674, 1596, 1579, 1448, 1365, 1301, 1206, 1064, 967, 710. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 7.99–7.94 (m, 2H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.53–7.47 (m, 2H), 3.81–3.74 (m, 2H), 2.64 (brs, 1H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 205.6, 135.9, 133.6, 129.0, 128.7, 77.8, 41.2, 35.9, 27.2, 13.4. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 99/1, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 18.8 min (minoritaire),  $t_R$  = 23.8 min (majoritaire).



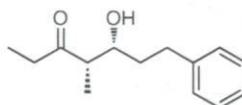
**3-Hydroxy-2-méthyl-1-phénylhexan-1-one 5u** :<sup>204</sup> Rendement 95%. Huile incolore. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.40; Rf (*anti*) = 0.44 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3447, 3064, 2960, 2934, 2873, 1676, 1596, 1579, 1449, 1369, 1308, 1255, 1214, 1120, 1101, 1075, 972, 708. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 7.99–7.93 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.53–7.47 (m, 2H), 4.10–4.02 (m, 1H), 3.48 (dq,  $J$  = 7.2, 2.9 Hz, 1H), 3.09 (brs, 1H), 1.68–1.48 (m, 2H), 1.48–1.34 (m, 2H), 1.27 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 206.2, 136.2, 133.7, 129.0, 128.7, 71.3, 44.8, 36.7, 19.5, 14.3, 11.3. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 99.5/0.5, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 35.1 min (minoritaire),  $t_R$  = 45.9 min (majoritaire).

**Tableau 67.** Détails expérimentaux pour le Tableau 31, entrées 1–2

entrée	énolate silylé (mg)	aldéhyde ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	additif (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	57.0	30.5	5.4	14.8	2.2	1	49	85
2	57.0	39.6	5.4	14.8	2.2	1	17	26



**1-Hydroxy-2-méthyl-1-phénylpentan-3-one 62a** :<sup>140</sup> Rendement 85%. Huile incolore. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.38; Rf (*anti*) = 0.37 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3460, 3063, 3031, 2977, 2938, 2879, 1705, 1604, 1494, 1454, 1408, 1378, 1357, 1197, 1117, 1015, 975, 762, 702. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 7.37–7.24 (m, 5H), 5.07 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.85 (dq,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.52 (qd,  $J$  = 7.2, 18.1 Hz, 1H), 2.35 (qd,  $J$  = 7.2, 18.1 Hz, 1H), 1.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 216.6, 142.0, 128.5, 127.6, 126.2, 73.5, 52.5, 35.7, 10.8, 7.7. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OJ-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 27.0 min (minoritaire),  $t_R$  = 29.8 min (majoritaire).

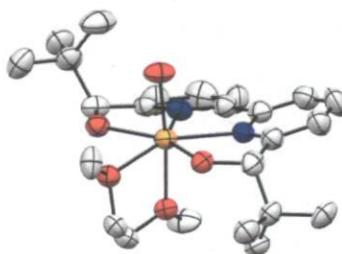


**5-Hydroxy-4-méthyl-7-phénylheptan-3-one 62v** :<sup>131</sup> Rendement 26%. Huile incolore. Temps de réaction 16 h. Rf (*syn*) = 0.31; Rf (*anti*) = 0.31 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3452, 3027, 2977, 2939, 1704, 1603, 1497, 1455, 1410, 1377, 1109, 1030, 974, 749, 700. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 7.32–7.25 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 3H), 3.97–3.90 (m, 1H), 2.9 (brs, 1H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.71–2.38 (m, 4H), 1.90–1.78 (m, 1H), 1.65–1.54 (m, 1H), 1.15 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (*syn*) = 217.1, 142.1, 128.7, 128.6, 126.1, 70.5, 50.0, 36.0, 35.3, 32.6, 10.3, 7.8. HPLC (Daicel

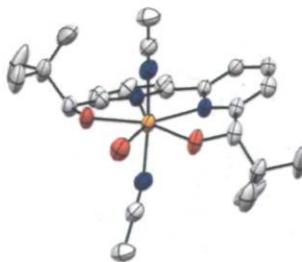
Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 30.7 min (minoritaire),  $t_R$  = 32.2 min (majoritaire).

### Mode opératoire pour la cristallisation des complexes bipyridine–Fe

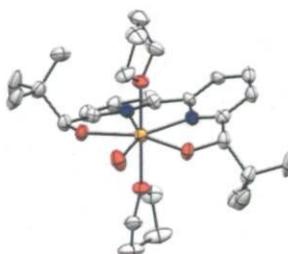
**[Bipy•Fe•DME•H<sub>2</sub>O]•2ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** : Dans un flacon en verre, on introduit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (5.60 mg, 15.4  $\mu$ mol), le ligand bipyridine **18** (5.10 mg, 15.5  $\mu$ mol) et le DME (0.2 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 30 minutes. Les cristaux se forment par diffusion d'éther dans la solution. L'analyse des cristaux par diffraction des rayons X (Francine Bélanger, Université de Montréal) fournit la structure suivante. Les données cristallographiques peuvent être obtenues *via The Cambridge Crystallographic Data Centre* ([www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)) – CCDC 828098.



**[Bipy•Fe•2MeCN•H<sub>2</sub>O]•2ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** : Dans un flacon en verre, on introduit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (5.40 mg, 14.9  $\mu$ mol), le ligand bipyridine **18** (4.90 mg, 14.9  $\mu$ mol) et MeCN (0.2 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 30 minutes. Les cristaux se forment par diffusion d'éther dans la solution. L'analyse des cristaux par diffraction des rayons X (Francine Bélanger, Université de Montréal) fournit la structure suivante. Les données cristallographiques peuvent être obtenues *via The Cambridge Crystallographic Data Centre* ([www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)) – CCDC 850236.



**[Bipy•Fe•2THF•H<sub>2</sub>O]•2Br<sup>-</sup>** : Dans un flacon en verre, on introduit FeBr<sub>2</sub> (5.00 mg, 23.2 μmol), le ligand bipyridine **18** (7.60 mg, 23.1 μmol) et le THF (0.25 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 30 minutes puis il est placé à -18 °C. Après 48 h, des cristaux sont récupérés. L'analyse des cristaux par diffraction des rayons X (Francine Bélanger, Université de Montréal) fournit la structure suivante. Les données cristallographiques peuvent être obtenues *via The Cambridge Crystallographic Data Centre* ([www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)) – CCDC 864123.



**Mode opératoire pour la synthèse de l'aldol 5a en utilisant les cristaux pré-formés de [Bipy•Fe•DME•H<sub>2</sub>O]•2ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>**

Dans un flacon en verre, on introduit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (18.1 mg, 49.9 μmol), le ligand bipyridine **18** (16.4 mg, 49.9 μmol) et le DME (0.7 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 30 minutes. Des cristaux se forment par diffusion d'éther dans la solution. Ils sont récupérés et lavés avec un minimum d'éther. Les cristaux orange obtenus sont directement utilisés pour la réaction d'aldolisation.

Dans un tube en verre, on introduit les cristaux obtenus (10.4 mg, 0.015 mmol) et le DME distillé (0.7 mL). Après agitation à 22 °C pendant 1 h, la solution est refroidie à 0 °C. L'eau distillée (0.3 mL), le benzaldéhyde (30.5 μL, 0.300 mmol), l'acide benzoïque (2.20 mg, 0.018 mmol) et l'éther d'énol silylé **4** (74.3 mg, 0.360 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 16 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie

(hexane/AcOEt 90:10). On obtient 71 mg (98%) d'une huile incolore (*syn/anti* = 97:3, *ee* (*syn*) = 93%).

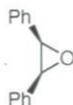
#### **Mode opératoire pour la synthèse de l'aldol 5a en utilisant le catalyseur pré-formé bipyridine-Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-PhCO<sub>2</sub>H**

Dans un flacon en verre, on introduit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (18.1 mg, 49.9 μmol), le ligand bipyridine **18** (49.3 mg, 150 μmol), l'acide benzoïque (7.3 mg, 60 μmol) et MeCN (3 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 45 minutes puis le solvant est évaporé. On obtient une poudre orange qui est directement utilisée pour la réaction d'aldolisation.

Dans un tube en verre, on introduit le catalyseur pré-formé (22.4 mg, 0.050 mmol en fer) et le DME distillé (0.7 mL). Après agitation à 22 °C pendant 1 h, la solution est refroidie à 0 °C. L'eau distillée (0.3 mL), le benzaldéhyde (30.5 μL, 0.300 mmol) et l'éther d'énol silylé **4** (74.3 mg, 0.360 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 16 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 72 mg (99%) d'une huile incolore (*syn/anti* = 97:3, *ee* (*syn*) = 97%).

#### **Mode opératoire pour la synthèse de l'oxyde de stilbène 63<sup>205</sup>**

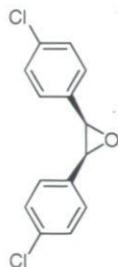
Dans un ballon de 250 mL, on introduit le *cis*-stilbène (5.0 mL, 28 mmol) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et *m*-CPBA (10.4 g, 42.2 mmol) est ajouté par portions. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 3 h. Après filtration, le filtrat est lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (150 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonnes de chromatographie (hexane/AcOEt 98:2). La séparation est difficile et plusieurs colonnes sont nécessaires pour récupérer le maximum de produit. On obtient finalement 3.64 g (66%) d'un solide blanc.



**Oxyde de *cis*-stilbène 63** :<sup>206</sup> Rendement 66%. Solide blanc. P.f. 36–37 °C. IR (KBr) :  $\nu =$  3448, 3087, 3064, 3032, 2968, 1604, 1496, 1453, 1408, 1373, 1178, 1077, 1027, 887, 747, 734, 694. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.20\text{--}7.12$  (m, 10 H), 4.38 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 134.6, 128.1, 127.8, 127.1, 60.0$ .

**Mode opératoire pour la synthèse de l'oxyde de *cis*-1,2-bis-(*p*-chlorophényl)éthane 70**  
165

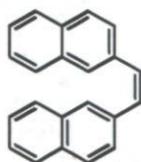
Dans un ballon de 25 mL, on introduit le *p*-chlorobenzaldéhyde (6.16 g, 43.8 mmol) et du benzène (5 mL). Après refroidissement à 0 °C, une solution de tris(diéthylamino)phosphine (5.00 mL, 18.3 mmol) dans un mélange hexane/benzène 1:1 (5 mL) est ajoutée à la pompe seringue sur une période de 2 h. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 28 h. Le mélange est versé dans 75 mL d'eau distillée et 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (30 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. La RMN  $^1\text{H}$  du brut montre la présence d'un mélange *p*-chlorobenzaldéhyde/époxyde *trans*/époxyde *cis* dans un ratio 68:15:17. Une première colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 99:1) permet de séparer une petite fraction d'époxyde *trans* mais le produit reste fortement contaminé. Le mélange est chauffé à 100 °C sous vide (1 mmHg) pour éliminer l'aldéhyde de départ (point d'ébullition = 51 °C, 1 mmHg). On obtient un mélange *cis/trans* 57:43 qui est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 98:2). On obtient 560 mg (12%) d'un solide blanc.



**Oxyde de *cis*-1,2-Bis-(*p*-chlorophényl)éthane 70 :**<sup>165</sup> Rendement 12%. Solide blanc. P.f. 45–46 °C. IR (KBr) :  $\nu = 3433, 3091, 3072, 2978, 1600, 1492, 1421, 1387, 1177, 1088, 1014, 895, 876, 829, 798, 763, 728$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.20\text{--}7.15$  (m, 4H), 7.11–7.07 (m, 4H), 4.32 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 133.8, 132.8, 128.4, 128.3, 59.4$ .

**Mode opératoire pour la synthèse de (*Z*)-1,2-di(naphthalèn-2-yl)éthène**<sup>207</sup>

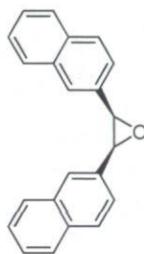
Dans un ballon de 200 mL, on introduit le 2-(bromométhyl)naphthalène (4.42 g, 20.0 mmol), le benzène (20 mL) et PPh<sub>3</sub> (5.25 g, 20.0 mmol) en 2 portions. Le mélange est agité à 22 °C pendant 30 minutes puis une solution aqueuse de NaOH 5N (60 mL) et le 2-naphthaldéhyde (1.56 g, 10.0 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 24 h. Le mélange est filtré et le précipité est lavé au benzène. Le filtrat est récupéré et les phases sont séparées. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est solubilisé dans 130 mL d'éthanol 95% chaud (reflux). Après refroidissement à –18 °C, le précipité formé est récupéré par filtration puis purifié par colonne de chromatographie (hexane). On obtient 622 mg (22%) d'un solide blanc.



**(*Z*)-1,2-di(naphthalèn-2-yl)éthène :**<sup>208</sup> Rendement 22%. Solide blanc. P.f. 98–99 °C. IR (KBr) :  $\nu = 3053, 3016, 1591, 1503, 1436, 1431, 1407, 1346, 1272, 950, 911, 865, 822, 802, 732$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.81\text{--}7.75$  (m, 4H), 7.75–7.69 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.47–7.41 (m, 4H), 7.39 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 135.2, 133.8, 133.0, 130.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.3, 126.4, 126.3$ .

### Mode opératoire pour la synthèse de l'oxyde de *cis*-1,2-bis-(2'-naphthyl)éthane 72 <sup>165</sup>

Dans un ballon de 25 mL, on introduit le (*Z*)-1,2-di(naphthalèn-2-yl)éthène (610 mg, 2.18 mmol) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La solution est refroidie à 0 °C et *m*-CPBA (1.07 g, 4.36 mmol) est ajouté par portions. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 4 h. Le solvant est évaporé et le résidu jaune est solubilisé dans 50 mL d'éther. Une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/toluène 60:40). On obtient 246 mg (38%) d'un solide blanc.



***cis*-1,2-Bis-(2'-naphthyl)éthane 72** :<sup>165</sup> Rendement 38%. Solide blanc. P.f. 99–100 °C. IR (KBr) :  $\nu = 3446, 3050, 2950, 1601, 1509, 1367, 1332, 1272, 1125, 907, 863, 818, 783, 763, 750, 738$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.78$  (s, 2H), 7.74–7.66 (m, 4H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42–7.35 (m, 4H), 7.29 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 2H), 4.61 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 133.1, 133.0, 132.2, 128.1, 127.9, 127.8, 126.5, 126.3, 126.1, 124.7, 60.6$ .

### Mode opératoire général pour la réaction d'ouverture d'époxyde *méso* par l'aniline catalysée par des complexes de gallium

Réactions en conditions aqueuses : Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub>, le ligand et le solvant organique. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h. L'eau distillée, l'époxyde et l'aniline sont successivement ajoutés. À la fin de la réaction, celle-ci est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

Réaction en conditions anhydres : Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub>, le ligand et le solvant. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h. L'époxyde et l'aniline sont successivement ajoutés. À la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par colonne de chromatographie.

**Mode opératoire spécifique pour la réaction d'ouverture d'époxyde *méso* par l'aniline catalysée par des complexes de gallium**

Dans un tube en verre, on introduit Ga(OTf)<sub>3</sub> (15.5 mg, 0.030 mmol), le ligand ProPhénol **15** (19.2 mg, 0.030 mmol) et le THF (1 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h. L'époxyde **63** (58.9 mg, 0.300 mmol) et l'aniline **64a** (27.4 µL, 0.301 mmol) sont successivement ajoutés. À la fin de la réaction, le THF est évaporé et le résidu est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 85:15). On obtient 57 mg (66%) de l'amino-alcool **65a** (*ee* = 16%).

**Tableau 68.** Détails expérimentaux pour le Tableau 32, entrées 1–3

entrée	époxyde (mg)	aniline (µL)	[Ga] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	58.9	27.4	7.8	8.3	1	–	–
2	58.9	27.4	7.8	4.2	1	–	–
3	58.9	27.4	7.8	8.3	1	17	20

**Tableau 69.** Détails expérimentaux pour le Tableau 33, entrées 1–11

entrée	époxyde (mg)	aniline (µL)	[Ga] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	58.9	27.4	7.8	28.7	1	–	–
2	58.9	27.4	7.8	9.6	1	–	–
3	58.9	27.4	31.0	46.0	1.5	1	1
4	58.9	27.4	15.5	19.2	1	53	61
5	58.9	27.4	15.5	57.5	1	9	10
6	58.9	27.4	15.5	19.2	1	42	48
7	58.9	27.4	15.5	57.5	1	8	9
8	58.9	27.4	15.5	19.2	1	57	66
9	58.9	27.4	15.5	57.5	1	12	14
10	58.9	27.4	15.5	19.2	1	67	77
11	58.9	27.4	15.5	57.5	1	30	35

### Mode opératoire général pour la réaction d'ouverture d'époxyde *méso* par des anilines catalysée par un complexe bipyridine-fer

Dans un tube en verre, on introduit le sel de fer, le ligand et le solvant. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis placé à la température réactionnelle. L'époxyde et l'aniline sont successivement ajoutés. À la fin de la réaction, celle-ci est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

### Mode opératoire spécifique pour la réaction d'ouverture d'époxyde *méso* par des anilines catalysée par un complexe bipyridine-fer

Dans un tube en verre, on introduit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (9.10 mg, 0.025 mmol), le ligand bipyridine **18** (9.90 mg, 0.030 mmol) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h. L'époxyde **63** (98.1 mg, 0.500 mmol) et l'aniline **64a** (45.6 µL, 0.500 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 16 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et le mélange est extrait à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie. (hexane/AcOEt 85:15). On obtient 130 mg (90%) de l'amino-alcool **65a** (*ee* = 95%).

**Tableau 70.** Détails expérimentaux pour le Tableau 34, entrées 1–8

entrée	époxyde (mg)	aniline (µL)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1 <sup>a</sup>	58.9	27.4	5.4	14.8	1	–	–
2	58.9	27.4	5.4	14.8	1	62	71
3	58.9	27.4	5.4	14.8	1	54	62
4	58.9	27.4	5.4	5.9	1	53	61
5	58.9	27.4	5.4	5.9	1	–	–
6	58.9	27.4	5.4	5.9	1	–	–
7	58.9	27.4	5.4	5.9	1	–	–
8	58.9	27.4	5.4	5.9	1	–	–

<sup>a</sup> H<sub>2</sub>O ajoutée avant l'ajout d'époxyde

**Tableau 71.** Détails expérimentaux pour le Tableau 35, entrées 1–7

entrée	époxyde (mg)	aniline ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	58.9	27.4	5.4	5.9	1	53	61
2	58.9	27.4	5.4	5.9	1	59	68
3 <sup>a</sup>	58.9	27.4	5.4	5.9	1	52	60
4	58.9	27.4	10.9	11.8	1	52	60
5	58.9	54.7	5.4	5.9	1	61	70
6	58.9	54.7	10.9	11.8	1	56	65
7	98.1	45.6	9.1	9.9	0.5	122	84

<sup>a</sup> Acide benzoïque (2.2 mg) ajouté avant l'ajout d'aniline

**Tableau 72.** Détails expérimentaux pour le Tableau 36, entrées 1–3

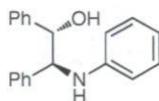
entrée	époxyde (mg)	aniline ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	98.1	45.6	9.1	9.9	0.5	130	90
2	98.1	45.6	4.5	4.9	0.5	119	82
3	98.1	45.6	1.8	2.0	0.5	113	78

**Tableau 73.** Détails expérimentaux pour le Tableau 37, entrées 1–3

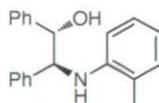
entrée	époxyde (mg)	aniline ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	98.1	45.6	9.1	9.9	0.5	130	90
2	98.1	45.6	9.1	9.9	0.5	127	88
3	98.1	45.6	9.3	9.9	0.5	109	75

Tableau 74. Détails expérimentaux pour le Tableau 38, entrées 1–13

entrée	époxyde (mg)	aniline	[Fe] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg)	(%)
1	98.1	45.6 $\mu$ L	9.1	9.9	0.5	130	90
2	98.1	53.4 $\mu$ L	9.1	9.9	0.5	118	78
3	98.1	56.4 $\mu$ L	9.1	9.9	0.5	112	70
4	98.1	63.8 mg	9.1	9.9	0.5	146	90
5	98.1	52.6 $\mu$ L	9.1	9.9	0.5	126	78
6	98.1	86.0 mg	9.1	9.9	0.5	161	87
7	98.1	62.8 $\mu$ L	9.1	9.9	0.5	160	90
8	98.1	59.1 mg	9.1	9.9	0.5	141	90
9	98.1	61.8 $\mu$ L	9.1	9.9	0.5	111	70
10	98.1	54.2 $\mu$ L	9.1	9.9	0.5	123	81
11	98.1	71.6 mg	9.1	9.9	0.5	147	87
12	98.1	71.6 mg	9.1	9.9	0.5	162	95
13	98.1	111.0 mg	9.1	9.9	0.5	184	88

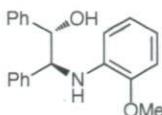


**(1S,2S)-1,2-Diphényl-2-(phénylamino)éthanol 65a** :<sup>167</sup> Rendement 90%. Solide blanc. P.f. 85–86 °C. Temps de réaction 16 h. Rf = 0.43 (20% EtOAc dans hexane).  $[\alpha]_D = -51.4$  ( $c = 0.53$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% *ee*). IR (KBr) :  $\nu = 3408, 3046, 3028, 2874, 2831, 1601, 1504, 1455, 1429, 1318, 1265, 1041, 753, 701, 694$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.32\text{--}7.20$  (m, 10H), 7.10–7.03 (m, 2H), 6.69–6.63 (m, 1H), 6.57–6.51 (m, 2H), 4.89 (dd,  $J = 5.8, 2.5$  Hz, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.54 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 2.50 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 147.6, 140.9, 140.5, 129.4, 128.8, 128.5, 128.2, 127.8, 127.6, 126.9, 118.2, 114.5, 78.4, 65.1$ . HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_R = 13.4$  min (minoritaire),  $t_R = 17.5$  min (majoritaire).

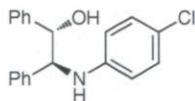


**(1S,2S)-1,2-Diphényl-2-(*o*-tolylamino)éthanol 65b** :<sup>167</sup> Rendement 78%. Mousse blanche. Temps de réaction 72 h. Rf = 0.49 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu = 3420, 3061,$

3029, 2888, 2855, 1607, 1587, 1508, 1453, 1316, 1266, 1048, 749, 700. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.35\text{--}7.21$  (m, 10H), 7.02 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.62–6.56 (m, 1H), 6.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 5.2, 2.2$  Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.58 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.40 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 145.5, 141.0, 140.6, 130.3, 128.9, 128.6, 128.2, 127.8, 127.5, 127.2, 126.8, 123.1, 117.6, 111.8, 78.4, 64.8, 17.9$ . HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 80/20, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_{\text{R}} = 10.8$  min (minoritaire),  $t_{\text{R}} = 14.2$  min (majoritaire).

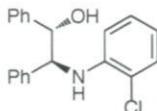


**(1S,2S)-2-(2-Méthoxyphénylamino)-1,2-diphényléthanol 65c** :<sup>167</sup> Rendement 70%. Mousse blanche. Temps de réaction 72 h. Rf = 0.44 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu = 3401, 3062, 3029, 2937, 2833, 1602, 1511, 1454, 1429, 1343, 1248, 1225, 1176, 1125, 1049, 1028, 910, 769, 737, 700$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.30\text{--}7.15$  (m, 10H), 6.75 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.70–6.59 (m, 2H), 6.40 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.89 (dd,  $J = 6.3, 2.0$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 147.7, 141.0, 140.5, 137.5, 128.7, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 127.1, 121.4, 117.5, 112.1, 109.9, 78.6, 65.2, 55.9$ . HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_{\text{R}} = 23.2$  min (minoritaire),  $t_{\text{R}} = 28.3$  min (majoritaire).

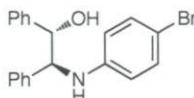


**(1S,2S)-2-(4-Chlorophénylamino)-1,2-diphényléthanol 65d** :<sup>167</sup> Rendement 90%. Mousse jaune pâle. Temps de réaction 16 h. Rf = 0.42 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu = 3403, 3061, 3029, 2882, 1598, 1497, 1453, 1400, 1316, 1295, 1260, 1177, 1090, 1050, 816, 768, 700$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.33\text{--}7.18$  (m, 10H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.45–6.40 (m, 2H), 4.89 (dd,  $J = 5.6, 2.6$  Hz, 1H), 4.75 (brs, 1H), 4.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.38 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 146.2, 140.7, 140.1, 129.2, 128.9, 128.6,$

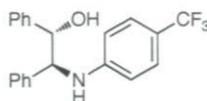
128.3, 127.9, 127.5, 126.8, 122.7, 115.5, 78.3, 65.0. HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 15.0 min (majoritaire),  $t_R$  = 18.0 min (minoritaire).



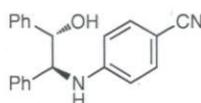
**(1*S*,2*S*)-2-(2-Chlorophénylamino)-1,2-diphényléthanol 65e** :<sup>209</sup> Rendement 78%. Mousse blanche. Temps de réaction 48 h. Rf = 0.54 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3403, 3062, 3030, 2884, 1597, 1503, 1453, 1432, 1323, 1052, 1033, 769, 742, 700. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.35–7.22 (m, 10H), 7.22 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93–6.87 (m, 1H), 6.58–6.53 (m, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.45 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J$  = 5.5, 2.7 Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 2.36 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 143.4, 140.8, 140.0, 129.3, 128.9, 128.6, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5, 126.8, 120.2, 117.9, 113.1, 78.3, 64.6. HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit = 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 19.2 min (minoritaire),  $t_R$  = 22.4 min (majoritaire).



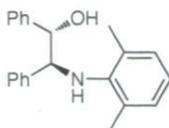
**(1*S*,2*S*)-2-(4-Bromophénylamino)-1,2-diphényléthanol 65f** :<sup>167</sup> Rendement 87%. Mousse jaune pâle. Temps de réaction 16 h. Rf = 0.37 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3406, 3062, 3028, 2882, 1593, 1494, 1453, 1396, 1316, 1295, 1260, 1179, 1073, 1051, 814, 768, 700. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.33–7.19 (m, 10H), 7.15–7.10 (m, 2H), 6.41–6.36 (m, 2H), 4.89 (dd,  $J$  = 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.76 (brs, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 2.34 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 146.6, 140.7, 140.0, 132.0, 128.9, 128.6, 128.3, 128.0, 127.5, 126.8, 115.9, 109.8, 78.2, 64.8. HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 80/20, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 18.5 min (majoritaire),  $t_R$  = 22.9 min (minoritaire).



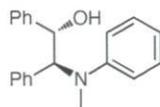
**(1S,2S)-1,2-Diphényl-2-(4-(trifluorométhyl)phénylamino)éthanol 65g :** Rendement 90%. Mousse jaune pâle. Temps de réaction 24 h. Rf = 0.34 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3414, 3064, 3032, 2888, 1618, 1532, 1491, 1454, 1327, 1274, 1188, 1163, 1110, 1064, 826, 769, 701. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.36–7.22 (m, 12H), 6.50 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 5.11 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.94 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (dd,  $J$  = 5.1, 5.1 Hz, 1H), 2.25 (brs, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 150.1, 140.6, 139.8, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.5, 126.7 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 125.3 (q,  $J$  = 270.8 Hz), 119.4 (q,  $J$  = 32.6 Hz), 113.4, 78.1, 64.2. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 358.1413, trouvé : 358.1411. HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 80/20, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 15.6 min (majoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 24.9 min (minoritaire).



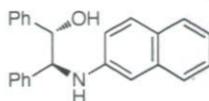
**(1S,2S)-2-(4-Cyanophénylamino)-1,2-diphényléthanol 65h :** Rendement 90%. Mousse blanche. Temps de réaction 24 h. Rf = 0.12 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3426, 3061, 3030, 2883, 2214, 1607, 1521, 1453, 1339, 1274, 1175, 1054, 826, 700. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.36–7.22 (m, 12H), 6.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J$  = 5.4, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 151.0, 140.7, 139.5, 133.7, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.4, 126.6, 120.8, 113.6, 98.9, 77.9, 63.9. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 315.1492, trouvé : 315.1486. HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 70/30, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 17.2 min (majoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 21.9 min (minoritaire).



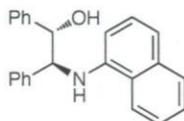
**(1S,2S)-2-(2,6-Diméthylphénylamino)-1,2-diphényléthanol 65i** : Rendement 70%. Huile incolore. Temps de réaction 72 h. Rf = 0.54 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3403, 3062, 3031, 2950, 2925, 2859, 1594, 1492, 1475, 1454, 1396, 1256, 1211, 1190, 1099, 1056, 1027, 910, 869, 768, 733, 699. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.29–7.24 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 6H), 7.06–7.01 (m, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 6.77 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.07 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 143.8, 141.1, 140.8, 129.6, 129.5, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.2, 122.5, 76.9, 69.2, 19.5. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 318.1852, trouvé : 318.1857. HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 7.9 min (majoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 25.5 min (minoritaire).



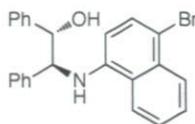
**(1S,2S)-2-(N-Méthyl-N-phénylamino)-1,2-diphényléthanol 65j** :<sup>163</sup> Rendement 81%. Huile incolore. Temps de réaction 24 h. Rf = 0.52 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3418, 3061, 3030, 2953, 2885, 2811, 1598, 1500, 1452, 1385, 1320, 1191, 1081, 1056, 1031, 911, 756, 736, 697. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.43–7.38 (m, 2H), 7.33–7.12 (m, 8H), 7.05–6.97 (m, 4H), 6.96–6.91 (m, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.72 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 151.7, 141.1, 135.2, 129.5, 129.1, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 120.6, 117.9, 73.9, 71.9, 33.1. HPLC (Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AS-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit = 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 14.7 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 20.7 min (majoritaire).



**(1S,2S)-2-(Naphthalen-2-ylamino)-1,2-diphényléthanol 65k** : Rendement 87%. Mousse orange pâle. Temps de réaction 16 h. Rf = 0.38 (20% EtOAc dans hexanes). IR (KBr) :  $\nu$  = 3403, 3059, 3028, 2885, 1630, 1602, 1521, 1483, 1453, 1396, 1359, 1274, 1228, 1190, 1051, 1019, 832, 747, 700. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.62 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.36–7.20 (m, 11H), 7.18–7.12 (m, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 5.6, 1H), 4.88 (brs, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.47 (brs, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 145.2, 140.9, 140.3, 135.2, 129.1, 128.9, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.6, 127.0, 126.5, 126.4, 122.5, 118.8, 106.9, 78.3, 64.9. HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 340.1696, trouvé : 340.1701. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 30.6 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 33.8 min (majoritaire).



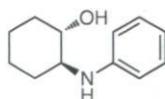
**(1S,2S)-2-(Naphthalen-1-ylamino)-1,2-diphényléthanol 65l** :<sup>167</sup> Rendement 95%. Mousse rose pâle. Temps de réaction 16 h. Rf = 0.47 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3423, 3060, 3030, 2886, 1582, 1526, 1479, 1454, 1409, 1345, 1281, 1051, 768, 700. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.02–7.97 (m, 1H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.53–7.43 (m, 2H), 7.40–7.21 (m, 10H), 7.20–7.08 (m, 2H), 6.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (brs, 1H), 5.05 (dd,  $J$  = 5.4, 2.8 Hz, 1H), 4.73 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 2.46 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 142.5, 141.0, 140.3, 134.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 127.9, 127.6, 126.9, 126.8, 126.1, 125.2, 124.3, 120.4, 118.1, 107.0, 78.6, 64.8. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 80/20, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_{\text{R}}$  = 10.2 min (minoritaire),  $t_{\text{R}}$  = 18.7 min (majoritaire).



**(1S,2S)-2-(4-Bromonaphthalèn-1-ylamino)-1,2-diphényléthanol 65m** :<sup>163</sup> Rendement 88%. Mousse grise pâle. Temps de réaction 16 h. Rf = 0.40 (20% EtOAc dans hexane). IR (film) :  $\nu$  = 3424, 3063, 3029, 2886, 1590, 1570, 1523, 1476, 1453, 1381, 1339, 1268, 1053, 916, 769, 752, 700. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.19–8.15 (m, 1H), 8.02–7.97 (m, 1H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.40–7.20 (m, 11H), 6.13 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.64 (brs, 1H), 5.05 (dd,  $J$  = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 2.35 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 142.5, 140.8, 139.7, 132.5, 130.5, 129.0, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.5, 127.4, 126.9, 125.9, 125.6, 120.9, 110.7, 107.6, 78.5, 64.7. HPLC (Daicel Chiralcel® OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 15.3 min (minoritaire),  $t_R$  = 20.4 min (majoritaire).

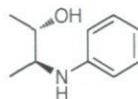
**Tableau 75.** Détails expérimentaux pour le Tableau 39, entrées 1–4

entrée	époxyde	aniline ( $\mu$ L)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	50.6 $\mu$ L	45.6	9.1	9.9	0.5	50	52
2	43.7 $\mu$ L	45.6	9.1	9.9	0.5	29	35
3	132.6 mg	45.6	9.1	9.9	0.5	142	79
4	148.2 mg	45.6	9.1	9.9	0.5	155	80

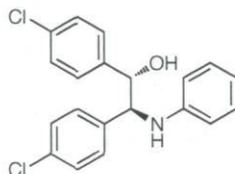


**2-(Phénylamino)cyclohexanol 67a** :<sup>167</sup> Rendement 52%. Solide jaune pâle. P.f. 57–58 °C. Temps de réaction 24 h. Rf = 0.21 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3395, 3053, 2026, 2939, 2924, 2859, 1601, 1514, 1498, 1450, 1322, 1259, 1152, 1056, 866, 742, 691. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.22–7.16 (m, 2H), 6.78–6.70 (m, 3H), 3.40–3.31 (m, 1H), 3.32 (brs, 1H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.77 (brs, 1H), 2.18–2.08 (m, 2H), 1.84–1.66 (m, 2H), 1.47–1.24 (m, 3H), 1.12–1.00 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 148.1, 129.6, 118.6, 114.6, 74.7,

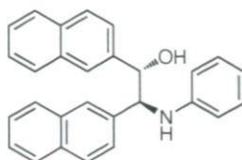
60.4, 33.4, 31.9, 25.3, 24.5. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 98/2, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 29.8 min et 34.7 min.



**3-(Phénylamino)butan-2-ol 69a** :<sup>165</sup> Rendement 35%. Huile jaune pâle. Temps de réaction 24 h. Rf = 0.20 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3402, 3052, 3020, 2973, 2929, 1602, 1505, 1453, 1430, 1380, 1319, 1257, 1076, 1009, 900, 750, 694. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.23–7.16 (m, 2H), 6.78–6.73 (m, 1H), 6.72–6.67 (m, 2H), 3.65 (dq,  $J$  = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.38 (brs, 1H), 3.34 (dq,  $J$  = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 2.61 (brs, 1H), 1.28 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 148.0, 129.6, 118.5, 114.5, 71.6, 56.3, 19.8, 17.5. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 12.3 min et 13.4 min.



**(1S,2S)-1,2-Bis(4-chlorophényl)-2-(phénylamino)éthanol 71a** :<sup>165</sup> Rendement 79%. Mousse jaune pâle. Temps de réaction 72 h. Rf = 0.39 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3403, 3052, 3025, 2885, 1602, 1503, 1491, 1431, 1409, 1315, 1263, 1092, 1053, 1013, 835, 752, 692. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.29–7.21 (m, 4H), 7.19–7.05 (m, 6H), 6.72–6.66 (m, 1H), 6.54–6.49 (m, 2H), 4.80 (dd,  $J$  = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (brs, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 2.53 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 147.0, 139.0, 138.6, 134.1, 133.6, 129.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 118.7, 114.5, 77.6, 64.6. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 90/10, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 20.5 min (minoritaire),  $t_R$  = 31.1 min (majoritaire).



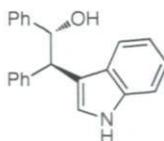
**(1S,2S)-1,2-di(naphtalèn-2-yl)-2-(phénylamino)éthanol 73a** :<sup>167</sup> Rendement 80%. Solide blanc. P.f. 150–151 °C. Temps de réaction 36 h. Rf = 0.36 (20% EtOAc dans hexane). IR (KBr) :  $\nu$  = 3551, 3421, 3050, 3019, 2883, 1602, 1506, 1428, 1359, 1302, 1128, 1058, 857, 826, 752, 690. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.86–7.70 (m, 8H), 7.50–7.42 (m, 4H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 2H), 6.66–6.61 (m, 1H), 6.59–6.53 (m, 2H), 5.18 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.82 (brs, 1H), 2.61 (brs, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 147.5, 138.3, 138.1, 133.7, 133.4, 133.3, 133.2, 129.4, 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 125.9, 125.6, 124.7, 118.3, 114.5, 78.2, 65.0. HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 80/20, débit = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm)  $t_R$  = 22.3 min (minoritaire),  $t_R$  = 31.0 min (majoritaire).

#### **Mode opératoire général pour la réaction d'ouverture d'époxyde *méso* par des indoles catalysée par un complexe bipyridine–fer**

Dans un tube en verre, on introduit le sel de fer, le ligand, le tamis moléculaire et le solvant. Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis l'indole et l'époxyde sont ajoutés. À la fin de la réaction, le mélange est directement déposé sur colonne de chromatographie puis élué avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### **Mode opératoire spécifique pour la réaction d'ouverture d'époxyde *méso* par des indoles catalysée par un complexe bipyridine–fer**

Dans un tube en verre, on introduit Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (18.1 mg, 0.050 mmol), le ligand bipyridine **18** (19.7 mg, 0.060 mmol), TM 4Å (50 mg) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). Le mélange est agité à 22 °C pendant 1 h puis l'indole **74a** (70.3 mg, 0.600 mmol) et l'époxyde **63** (98.1 mg, 0.500 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 20 h. Le mélange est directement déposé sur colonne de chromatographie et élué avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On obtient 141 mg (90%) de l'alcool **75a** (*ee* > 99%).



**(*R,R*)-2-(3-Indolyl)-1,2-diphényléthanol 75a** :<sup>175</sup> Rendement 90%. Solide blanc. P.f. 158–159 °C.  $[\alpha]_D = -77.5$  ( $c = 1$  dans  $\text{CHCl}_3$ ,  $>99\%$  *ee*). IR (neat) :  $\nu = 3535, 3306, 3058, 3025, 2880, 1598, 1455, 1422, 1338, 1224, 1032, 1018, 987, 740$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.15$  (brs, 1H), 7.48–7.44 (m, 1H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.26–7.07 (m, 10H), 7.07–7.02 (m, 1H), 5.35 (dd,  $J = 7.9, 2.8$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.49 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 142.6, 142.0, 136.6, 128.9, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 127.0, 126.6, 122.7, 122.6, 119.9, 119.6, 115.5, 111.4, 77.9, 52.3$ . HPLC (Daicel Chiralcel<sup>®</sup> OD-H, hexane/*i*-PrOH = 85/15, débit = 0.5 mL/min,  $\lambda = 220$  nm)  $t_R = 36.8$  min (majoritaire),  $t_R = 44.2$  min (minoritaire).

**Tableau 76.** Détails expérimentaux pour le Tableau 40, entrées 1–8

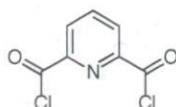
entrée	époxyde	indole (mg)	[Fe] (mg)	ligand (mg)	TM 4Å (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	98.1	70.3	9.1	9.9	–	1	78	50
2	98.1	70.3	18.1	19.7	–	1	78	50
3	98.1	70.3	18.1	19.7	50	1	143	91
4	98.1	70.3	18.1	19.7	50	0.5	141	90
5	98.1	70.3	18.1	19.7	50	0.5	138	88
6	98.1	70.3	18.6	19.7	–	0.5	119	76
7	98.1	70.3	23.1	19.7	50	0.5	83	53
8	98.1	70.3	18.1	19.7	50	0.5	42	27

**Tableau 77.** Détails expérimentaux pour le Tableau 41, entrées 1–11

entrée	époxyde	indole	[Fe] (mg)	ligand (mg)	TM 4Å (mg)	solvant (mL)	produit (mg) (%)	
1	98.1	70.3 mg	18.1	19.7	50	0.5	141	90
2	98.1	72.2 $\mu$ L	18.1	19.7	50	0.5	111	64
3	98.1	78.7 mg	18.1	19.7	50	0.5	162	99
4	98.1	88.3 mg	18.1	19.7	50	0.5	137	80
5	98.1	117.6 mg	18.1	19.7	50	0.5	171	87
6	98.1	97.3 mg	18.1	19.7	50	0.5	115	64
7	98.1	81.1 mg	18.1	19.7	50	0.5	143	86
8	98.1	78.4 $\mu$ L	18.1	19.7	50	0.5	153	89
9	98.1	74.9 $\mu$ L	18.1	19.7	50	0.5	135	82
10	98.1	100.3 mg	18.1	19.7	50	0.5	144	79
11	98.1	193.2 mg	18.1	19.7	50	0.5	197	76

**Mode opératoire pour la synthèse du bis-chlorure d'acide 77 :**<sup>187</sup>

Dans un ballon de 25 mL surmonté d'un réfrigérant, on introduit l'acide 2,6-pyridinedicarboxylique **76** (1,67 g, 10.0 mmol) et SOCl<sub>2</sub> (9 mL). Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 8 h. Après refroidissement à 22 °C, l'excès de SOCl<sub>2</sub> est évaporé sous pression réduite puis le produit est séché sous vide. On obtient 2.03 g (99.5%) d'un solide rosé qui est utilisé sans purification supplémentaire.

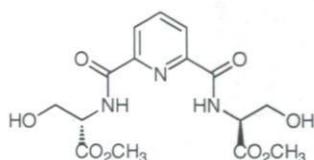


**2,6-Pyridinedicarbonyl dichloride 77 :**<sup>210</sup> Rendement 99.5%. Solide rosé. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.39–8.35 (m, 2H), 8.20–8.15 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 169.7, 149.5, 139.7, 129.3.

**Mode opératoire pour l'addition de l'ester méthylique de la L-sérine**<sup>187</sup>

Dans un ballon de 50 mL, on introduit l'ester méthylique de la L-sérine hydrochlorée **78** (1.71 g, 11.0 mmol) et CHCl<sub>3</sub> distillé (16 mL). La solution est refroidie à 0 °C et Et<sub>3</sub>N (3.48 mL, 25.0 mmol) est ajoutée. Après 5 minutes, une solution du bis-chlorure

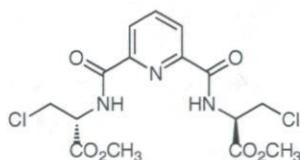
d'acide **77** (1.02 g, 5.00 mmol) dans  $\text{CHCl}_3$  distillé (4 mL) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 24 h. Les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (AcOEt/MeOH 15:1). On obtient 1.51 g (82%) d'un solide blanc.



***N,N'*-Bis(2-hydroxy-1-[méthoxy(oxo)méthyl]éthyl)pyridine-2,6-dicarboxamide **79**** :<sup>187</sup>  
Rendement 82%. Solide blanc. RMN <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 8.13 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.83 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.88–4.80 (m, 2H), 4.26–4.17 (m, 2H), 4.16–4.08 (m, 2H), 3.94–3.86 (m, 2H), 3.84 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 170.9, 164.6, 148.7, 139.4, 125.2, 61.5, 55.4, 51.8.

#### Mode opératoire pour la formation du produit bis-chloré **80** <sup>187</sup>

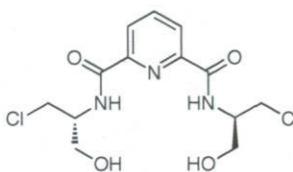
Dans un ballon de 50 mL surmonté d'un réfrigérant, on introduit le diol **79** (1.56 g, 4.23 mmol) et  $\text{CHCl}_3$  (21 mL). La solution est refroidie à 0 °C et  $\text{SOCl}_2$  (3.07 mL, 42.3 mmol) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 22 °C, le solvant et l'excès de  $\text{SOCl}_2$  sont évaporés sous pression réduite. On obtient 1.79 g (quantitatif) d'un solide jaune pâle qui est utilisé sans purification supplémentaire.



***N,N'*-Bis(2-chloro-1-[méthoxy(oxo)méthyl]éthyl)pyridine-2,6-dicarboxamide **80**** :<sup>187</sup>  
Rendement 100%. Solide jaune pâle. RMN <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.62 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 8.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.09 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.22–5.16 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J$  = 11.4, 3.0 Hz, 2H), 4.05 (dd,  $J$  = 11.4, 3.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 169.1, 163.3, 148.3, 139.5, 125.8, 53.6, 53.4, 45.2.

### Mode opératoire pour la réduction du diester **80**<sup>187</sup>

Dans un ballon de 250 mL, on introduit LiBH<sub>4</sub> (211 mg, 9.69 mmol) et le THF (50 mL). La suspension est refroidie à 0 °C et une solution de diester **80** (1.79 g, 4.41 mmol) dans le THF (7 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 2 h. La réaction est arrêtée par l'ajout de 5 mL d'eau. Le mélange est transféré dans une ampoule à décanter. 12 mL d'eau et 75 mL d'éther sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3x75 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées. On obtient 1.02 g (66%) d'un solide jaune pâle qui est utilisé sans purification supplémentaire.

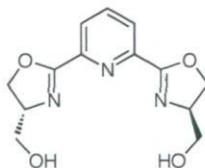


### *N,N'*-Bis(1-chloro-3-hydroxypropan-2-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide **81** :<sup>187</sup>

Rendement 66%. Solide jaune pâle. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.36 (tt, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 2H), 3.88–3.74 (m, 8H).

### Mode opératoire pour la cyclisation – Formation de la pyridine bisoxazoline **11**<sup>187</sup>

Dans un ballon de 100 mL, on introduit le bis-amide **81** (1.13 g, 3.22 mmol), CH<sub>3</sub>OH (5 mL) et une solution aqueuse de NaOH 1M (16.1 mL, 16.1 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 25 h. La réaction est filtrée et le précipité est lavé à l'éther puis séché. On obtient 775 mg (87%) d'un solide blanc.

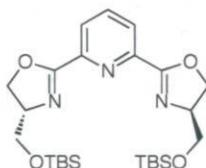


**2,6-Bis(4-(hydroxyméthyl)oxazolin-2-yl)pyridine **11** :**<sup>187</sup> Rendement 87%. Solide blanc. P.f. 240 °C (décomp.). IR (KBr) : ν = 3205, 2971, 2927, 2906, 2867, 1634, 1571, 1475, 1394, 1285, 1130, 1103, 1074, 994, 954, 948, 843, 676.

À cause de problèmes de solubilité, la Pybox **11** a été entièrement caractérisée sous forme de ses dérivés d'éthers silylés (TBS et TIPS)

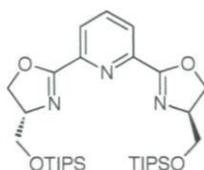
### Modes opératoires pour la silylation de la Pybox **11**

Avec TBSCl :<sup>187</sup> Dans un tube en verre, on introduit la Pybox **11** (32 mg, 0.12 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> distillé (0.6 mL), l'imidazole (55 mg, 0.81 mmol) et TBSCl (52 mg, 0.35 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 15 h. Le solvant est évaporé et le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt 1:1 à 1:4). On obtient 43 mg (74%) d'un solide blanc.



**2,6-Bis(4-(*tert*-butyldiméthylsiloxy-méthyl)oxazolin-2-yl)pyridine** :<sup>187</sup> Rendement 74%. Solide blanc. P.f. 88–90 °C.  $[\alpha]_D = +80.0$  ( $c = 1$  dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (KBr) :  $\nu = 3435, 2954, 2928, 2898, 2856, 1663, 1569, 1467, 1333, 1253, 1128, 1008, 992, 835, 784$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 8.17$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.86 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.60–4.52 (m, 2H), 4.51–4.41 (m, 4H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.68–3.61 (m, 2H), 0.87 (s, 18H), 0.07 (s, 6H), 0.05 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 163.8, 147.1, 137.5, 126.0, 71.5, 68.6, 65.3, 26.1, 18.5, -5.1$ .

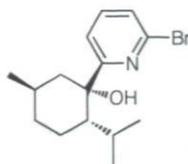
Avec TIPSCl :<sup>211</sup> Dans un tube en verre, on introduit la Pybox **11** (30 mg, 0.11 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> distillé (0.8 mL), l'imidazole (44 mg, 0.65 mmol) et TIPSCl (79  $\mu$ L, 0.37 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 17 h. Le solvant est évaporé et le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt/Et<sub>3</sub>N 10:20:5). Le produit n'est pas obtenu suffisamment pur. Il est de nouveau purifié par colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt/Et<sub>3</sub>N 10:1:1). On obtient 45 mg (70%) d'un solide blanc.



**2,6-Bis(4-(triisopropylsilyloxyméthyl)oxazolin-2-yl)pyridine** :<sup>211</sup> Rendement 70%. Solide blanc. P.f. 65–66 °C.  $[\alpha]_D = +68.9$  ( $c = 1$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR (KBr) :  $\nu = 3447, 2942, 2865, 1636, 1570, 1463, 1383, 1259, 1122, 1068, 1016, 882, 800, 751, 681$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.17$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.86 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.61–4.53 (m, 4H), 4.52–4.44 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J = 9.9, 4.1$  Hz, 2H), 3.72 (dd,  $J = 9.9, 7.2$  Hz, 2H), 1.16–0.96 (m, 42H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 163.8, 147.1, 137.5, 126.0, 71.6, 68.8, 65.7, 18.2, 12.1$ .

**Mode opératoire pour l'addition de *L*-menthone sur la 2,6-dibromopyridine** :<sup>188</sup>

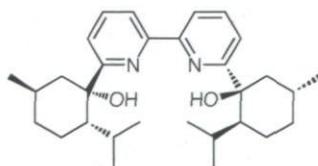
Dans un ballon de 250 mL, on introduit la 2,6-dibromopyridine (2.37 g, 10.0 mmol) et 50 mL d'éther distillé. La solution est refroidie à  $-78$  °C et un précipité blanc apparaît (précipitation de la 2,6-dibromopyridine). On ajoute à cette suspension une solution de *n*-BuLi dans l'hexane ( $c = 1.14$  M, 8.80 mL, 10.0 mmol) goutte à goutte. La solution est agitée à  $-78$  °C pendant 15 minutes puis à  $-40$  °C pendant 15 minutes. Le mélange est de nouveau refroidi à  $-78$  °C et une solution de *L*-menthone (1.73 mL, 10.0 mmol) dans l'éther (5 mL) est ajoutée au goutte à goutte rapide. Le mélange réactionnel est agité à  $-78$  °C pendant 1 h 30 puis à 22 °C pendant 3 h. La réaction est arrêtée par l'ajout de 25 mL d'eau distillée. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x25 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (25 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par 2 colonnes de chromatographies consécutives (hexane/toluène 90:10 à 85:15 puis éther de pétrole/AcOEt 95:5). On obtient 1.89 g (61%) d'un solide blanc.



**1-(6-Bromopyridin-2-yl)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexanol 84** :<sup>188</sup> Rendement 61%. Solide blanc. P.f. 40–42 °C. IR (KBr) :  $\nu = 3422, 2949, 2918, 2868, 2842, 1582, 1553, 1438, 1399, 1384, 1193, 1167, 1133, 1050, 1026, 992, 792, 743, 694$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.55$  (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.21 (brs, 1H), 2.00–1.82 (m, 2H), 1.74–1.53 (m, 4H), 1.38–1.20 (m, 2H), 1.11–0.98 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.71 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 168.1, 140.4, 139.4, 126.0, 118.4, 77.9, 50.8, 49.8, 35.3, 28.6, 27.8, 23.9, 22.5, 22.1, 18.8$ .

#### Mode opératoire pour la synthèse de la bipyridine-menthol 19<sup>189</sup>

Dans un ballon de 50 mL, on introduit PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> (123 mg, 0.321 mmol), 16 mL de DMF distillé et dégazé, l'alcool **84** (1.00 g, 3.20 mmol) puis le tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE) (1.48 mL, 6.36 mmol) au goutte à goutte rapide. Le mélange réactionnel est agité à 50 °C pendant 24 h. Après refroidissement à 22 °C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 65 mL d'eau distillée. Le mélange est extrait à l'éther (3x50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (éther de pétrole/AcOEt 50:1). On obtient 445 mg (60%) d'un solide blanc.



**1,1'-(2,2'-Bipyridine-6,6'-diyl)bis(2-isopropyl-5-méthylcyclohexanol) 19** :<sup>188</sup> Rendement 60%. Solide blanc. P.f. 162–163 °C. IR (KBr) :  $\nu = 3282, 2951, 2925, 2908, 2868, 2842, 1576, 1444, 1390, 1364, 1282, 1268, 1145, 1056, 1023, 950, 799, 752, 670$ .

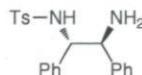
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.33 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (dd,  $J$  = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 5.40 (brs, 2H), 2.08–1.88 (m, 4H), 1.83–1.58 (m, 8H), 1.45–1.36 (m, 2H), 1.34–1.23 (m, 2H), 1.16–1.02 (m, 2H), 0.92 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 6H), 0.86 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 0.71 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 165.1, 153.0, 138.3, 119.8, 119.1, 77.6, 51.0, 50.2, 35.5, 28.8, 27.8, 23.9, 22.7, 22.2, 18.8.

#### Mode opératoire pour la synthèse de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ <sup>212</sup>

Dans un ballon de 15 mL, on introduit  $\text{PdCl}_2$  (300 mg, 1.69 mmol) et 7.5 mL de benzonitrile. Le mélange réactionnel est agité à 100 °C pendant 18 h. La solution est filtrée à chaud et 45 mL d'éther de pétrole sont ajoutés au filtrat. Un précipité jaune apparaît. Celui-ci est récupéré par filtration, lavé à l'éther de pétrole puis séché sous vide. On obtient 605 mg (93%) d'un solide jaune.

#### Mode opératoire pour la tosylation de la diamine chirale **88**<sup>213</sup>

Dans un ballon de 25 mL, on introduit la (1*S*,2*S*)-1,2-diphényléthane-1,2-diamine (199 mg, 0.937 mmol), 8 mL de THF distillé et  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.4 mL). La solution est refroidie à 0 °C et une solution de TsCl (179 mg, 0.939 mmol) dans 2 mL de THF est ajoutée goutte à goutte sur 30 minutes. La suspension blanche obtenue est agitée à 0 °C pendant 15 h. Les solvants sont évaporés et le résidu est traité par 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 20 mL d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane/ $\text{AcOEt}$  25:75). On obtient 292 mg (85%) d'un solide blanc.

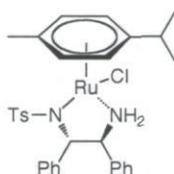


***N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-diphényléthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide **89**** :<sup>213</sup> Rendement 85%. Solide blanc. P.f. 123–124 °C. IR (KBr) :  $\nu$  = 3345, 3287, 3085, 3064, 3029, 2863, 1598, 1493, 1455, 1329, 1156, 1087, 1057, 913, 813, 768, 698, 670. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.34–7.29 (m, 2H), 7.21–7.09 (m, 10H), 7.00–6.95 (m, 2H), 6.05 (brs, 1H), 4.38 (d,  $J$  = 5.2

Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (brs, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 142.7, 141.7, 139.5, 137.3, 129.4, 128.6, 128.5, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 126.8, 63.4, 60.8, 21.7$ .

**Mode opératoire pour la synthèse du  $\text{Ru}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2]\text{-}(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})$  **86**** <sup>214</sup>

Dans un ballon de 25 mL, on introduit le *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-diphényléthyl)-4-méthylbenzènesulfonamide **89** (284 mg, 0.775 mmol),  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  (237 mg, 0.387 mmol), 8 mL d'isopropanol et  $\text{Et}_3\text{N}$  (216  $\mu\text{L}$ , 1.55 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 80 °C pendant 1 h. Après refroidissement à température ambiante, la solution rouge foncée est concentrée à l'évaporateur rotatif jusqu'à l'apparition d'un précipité. De l'eau est ajoutée et le précipité est filtré puis lavé avec un minimum d'eau. On obtient 474 mg (97%) d'un solide orange.



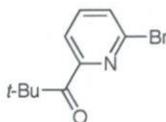
**$\text{Ru}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2]\text{-}(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})$  **86**** :<sup>214</sup> Rendement 97%. Solide orange. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.20\text{--}6.40$  (m, 15H), 5.78–5.60 (m, 4H), 3.86–2.98 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.44–1.32 (m, 6H).

**Mode opératoire pour la synthèse de la cétone **85**** <sup>141b</sup>

Réaction sur 2.5 mmol : Dans un ballon en verre de 25 mL, on introduit la 2,6-dibromopyridine (592 mg, 2.50 mmol) et 10 mL d'éther distillé. La solution est refroidie à  $-78$  °C et un précipité blanc apparaît (précipitation de la 2,6-dibromopyridine). On ajoute à cette suspension une solution de *n*-BuLi dans l'hexane ( $c = 1.77$  M, 1.55 mL, 2.75 mmol) goutte à goutte. La solution jaune obtenue est agitée à  $-78$  °C pendant 30 minutes puis le pivalonitrile (332  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à  $-78$  °C pendant 1 h puis on laisse la température remonter à 22 °C (1 h). On rajoute une solution

aqueuse de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N (9 mL) et le mélange est chauffé au reflux pendant 2 h (température du bain d'huile 60 °C). Après refroidissement à température ambiante, le mélange est transféré dans une ampoule à décanter et 5 mL d'éther sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt 85:15). On obtient 545 mg (90%) d'une huile incolore.

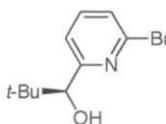
Réaction sur 75 mmol : Dans un ballon en verre de 1 L, on introduit la 2,6-dibromopyridine (17.8 g, 75.1 mmol) et 300 mL d'éther distillé. La solution est refroidie à -78 °C et un précipité blanc apparaît (précipitation de la 2,6-dibromopyridine). On ajoute à cette suspension une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (c = 2.50 M, 33.0 mL, 82.5 mmol). La solution jaune obtenue est agitée à -78 °C pendant 30 minutes puis le pivalonitrile (9.95 mL, 90.0 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 1 h puis on laisse la température remonter à 22 °C (1 h 30). On rajoute une solution aqueuse de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N (270 mL) et le mélange est chauffé au reflux pendant 2 h (température du bain d'huile 60 °C). Après refroidissement à température ambiante, le mélange est transféré dans une ampoule à décanter et 75 mL d'éther sont ajoutés. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3x75 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation au Kugelrohr (100–110 °C/0.1 mmHg). On obtient 13.6 g (75%) d'une huile incolore.



**1-(6-Bromopyridin-2-yl)-2,2-diméthylpropanone 85** :<sup>141b</sup> Rendement 75–90%. Huile incolore. IR (film) :  $\nu$  = 2970, 2957, 2932, 2908, 2870, 1688, 1555, 1481, 1428, 1390, 1298, 1204, 1154, 1123, 972, 816, 753. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.87 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 205.2, 155.0, 139.9, 139.3, 130.8, 122.8, 44.5, 27.6.

### Mode opératoire pour la réduction énantiosélective de la cétone **85**<sup>189</sup>

Dans un ballon de 50 mL, on introduit la cétone **85** (7.60 g, 31.3 mmol) et le catalyseur **86** (200 mg, 0.314 mmol). On rajoute un mélange de Et<sub>3</sub>N (10.9 mL, 78.2 mmol) et d'acide formique (5.10 mL, 135 mmol) et le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 20 h. La réaction est arrêtée par l'ajout de 100 mL d'eau distillée. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (2x50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt 95:5 à 90:10). On obtient 6.98 g (91%) d'un solide blanc. L'excès énantiomérique de l'alcool est estimé à 92% par mesure du pouvoir rotatoire ( $[\alpha]_D = +21.4$ ,  $c = 1$  dans CHCl<sub>3</sub> ; litt.  $[\alpha]_D = +23.3$ ,  $c = 1$  dans CHCl<sub>3</sub> pour  $ee > 99\%$ ). Le produit est recristallisé dans 20 mL d'hexane chaud. On obtient 5.41 g (71%) de cristaux blancs. L'excès énantiomérique de l'alcool est estimé à  $> 99\%$  par mesure du pouvoir rotatoire.



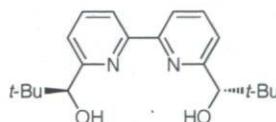
**(S)-1-(6-Bromopyridin-2-yl)-2,2-diméthylpropanol 87**<sup>189</sup> Rendement 71%. Solide blanc. P.f. 73–75 °C.  $[\alpha]_D = +23.3$  ( $c = 1$  dans CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr) :  $\nu = 3357, 2974, 2961, 2930, 2901, 2882, 2866, 1583, 1549, 1475, 1434, 1405, 1381, 1362, 1280, 1236, 1214, 1154, 1121, 1087, 1066, 1017, 992, 906, 806, 768, 707$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 7.50$  (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 0.92 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 162.2, 140.9, 138.2, 126.9, 121.8, 80.6, 36.5, 26.0$ .

### Mode opératoire pour la synthèse de la bipyridine chirale **18**<sup>141b,189</sup>

Pour les 2 modes opératoires de couplage suivants, le DMF est préalablement distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> puis dégazé 3 fois (méthode “freeze-pump-thaw”).

Couplage au palladium :<sup>189</sup> Dans un ballon de 25 mL, on introduit PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> (38 mg, 0.10 mmol), 10 mL de DMF distillé et dégazé, l'alcool **87** (488 mg, 2.00 mmol) puis le tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE) (0.93 mL, 4.00 mmol) au goutte à goutte rapide. Le mélange réactionnel est agité à 50 °C pendant 15 h. Après refroidissement à 22 °C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 15 mL d'eau distillée. Le mélange est extrait à l'éther (3x30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (5 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 mL), séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt 85:15). On obtient 279 mg (85%) d'un solide blanc.

Couplage au nickel :<sup>141b</sup> Dans un ballon de 250 mL, on introduit 160 mL de DMF distillé. Celui-ci est dégazé 3 fois (méthode "freeze-pump-thaw") puis NiCl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (6.38 g, 26.8 mmol) est ajouté. La solution verte obtenue est chauffée à 70 °C puis PPh<sub>3</sub> (28.15 g, 107.3 mmol) et Zn (1.90 g, 29.1 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange passe alors d'une couleur bleue (après l'ajout de PPh<sub>3</sub>) à rouge foncée (après l'ajout de Zn). Le mélange est agité à 70 °C pendant 1 h puis l'alcool **87** (5.46 g, 22.4 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 70 °C pendant 2 h. Après refroidissement à 22 °C, la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>OH à 5% (225 mL). Un précipité brun apparaît. D'après la RMN <sup>1</sup>H, celui-ci contient beaucoup de triphénylphosphine mais également le produit de couplage attendu. La triphénylphosphine est séparée lors d'une première colonne de chromatographie rapide (Hexane/AcOEt 80/20 à 0/100) puis le produit est purifié lors d'une deuxième colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt 80/20). On obtient 3.07 g (84%) d'un solide blanc. Le produit peut être recristallisé dans l'hexane chaud (260 mL) pour fournir 2.62 g (71%) de cristaux blancs.



**(S,S)-6,6'-Bis(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-2,2'-bipyridine 18** :<sup>141b,189</sup> Rendement 71–85%. Solide blanc. P.f. 156–157 °C. IR (KBr) :  $\nu = 3448, 2960, 2904, 2868, 1573, 1478, 1443, 1406, 1385, 1363, 1276, 1242, 1206, 1109, 1070, 1050, 1015, 809, 769$ . RMN <sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.31 (dd,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.79 (dd,  $J$  = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 4.44 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 4.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (s, 18H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 159.5, 154.0, 136.9, 123.3, 119.8, 80.5, 36.5, 26.2.

### Mode opératoire pour la préparation du (Salen)CoOAc <sup>191</sup>

Dans un ballon de 100 mL, on introduit le (Salen)Co (2.42 g, 4.00 mmol), le toluène distillé (15 mL) et AcOH (2.5 mL, 44 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 22 °C pendant 30 minutes (ballon ouvert). Les solvants sont évaporés et le résidu noir obtenu est utilisé directement à l'étape suivante.

### Mode opératoire pour le dédoublement cinétique de l'époxyde racémique **90** <sup>191</sup>

Dans le ballon de 100 mL contenant le résidu noir de (Salen)CoOAc obtenu à l'étape précédente, on introduit l'époxyde **90** (22.0 mL, 181 mmol) et le (±)-1,2-hexanediol (6 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et de l'eau distillée (1.80 mL, 100 mmol) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 30 minutes puis à 22 °C pendant 48 h. Le produit est distillé sous vide (1mmHg) vers un ballon de récupération refroidi à -78 °C. Le produit est placé au congélateur et de l'eau présente dans l'échantillon se solidifie. Le liquide est rapidement transféré vers un autre récipient pour éliminer la glace formée. On obtient 7.75 g (43%) d'une huile incolore.



**(R)-3,3-Diméthyl-1,2-époxybutane 90** :<sup>191</sup> Rendement 43%. Huile incolore.  $[\alpha]_D = -22.0$  ( $c = 1$  dans CHCl<sub>3</sub>). IR (film) :  $\nu = 3054, 2960, 2872, 1482, 1364, 1250, 1210, 1048, 982, 916, 848, 811$ . RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 2.73$  (dd,  $J = 4.1, 2.9$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 4.8, 4.1$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 4.8, 2.9$  Hz, 1H), 0.92 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 60.3, 44.3, 30.8, 25.8$ .

### **Mode opératoire général pour l'ouverture de l'époxyde 90 racémique par la 2,6-dibromopyridine**

Dans un ballon, on introduit la 2,6-dibromopyridine et le solvant distillé. La solution est refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis une solution de *n*-BuLi dans l'hexane ( $c = 2.50\text{ M}$ ) est ajoutée goutte à goutte. La solution est agitée à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 15 minutes puis à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 15 minutes [Pour les réactions dans le THF, la solution n'est pas réchauffée à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ]. Le mélange est de nouveau refroidi à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis l'époxyde **90** et l'acide de Lewis sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à la température indiquée. La réaction est arrêtée par l'ajout de 10 mL d'eau distillée. Le mélange est extrait avec de l'éther (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie.

### **Mode opératoire spécifique pour l'ouverture de l'époxyde 90 racémique par la 2,6-dibromopyridine**

Dans un ballon de 25 mL, on introduit la 2,6-dibromopyridine (474 mg, 2.00 mmol) et  $\text{Et}_2\text{O}$  distillé (10 mL). La solution est refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis une solution de *n*-BuLi dans l'hexane ( $c = 2.50\text{ M}$ , 960  $\mu\text{L}$ , 2.40 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La solution est agitée à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 15 minutes puis à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 15 minutes. Le mélange est de nouveau refroidi à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis l'époxyde **90** (487  $\mu\text{L}$ , 4.00 mmol) et  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (247  $\mu\text{L}$ , 2.00 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 1 h. La réaction est arrêtée par l'ajout de 10 mL d'eau distillée et on laisse la température remonter à  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Le mélange est extrait avec de l'éther (3x20 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 95:5). On obtient 143 mg (28%) de produit **91**.

**Tableau 78.** Détails expérimentaux pour le Tableau 42, entrées 1–6

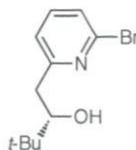
entrée	2,6-dibromo- pyridine (mg)	solvant (mL)	<i>n</i> -BuLi ( $\mu$ L)	époxyde ( $\mu$ L)	acide de Lewis ( $\mu$ L)	produit (mg)	(%)
1	474	10	960	244	247	80	15
2	474	10	960	487	247 <sup>a</sup>	–	–
3	474	10	960	487	247	143	28
4	474	10	960	487	247 <sup>b</sup>	–	–
5	474	10	960	487	247	–	–
6	474	10	960	487	219	–	–

<sup>a</sup> rajouté en 3 portions (25  $\mu$ L, 50  $\mu$ L puis 172  $\mu$ L). 2 h entre chaque ajout.

<sup>b</sup> rajouté en 3 portions (50  $\mu$ L, 50  $\mu$ L puis 147  $\mu$ L). 2 h entre chaque ajout.

### Mode opératoire pour l'addition de l'époxyde **90** énantiopur sur la 2,6-dibromopyridine :

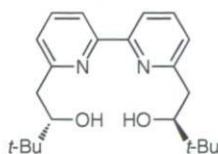
Dans un ballon de 500 mL, on introduit la 2,6-dibromopyridine (9.05 g, 38.2 mmol) et 200 mL d'éther distillé. La solution est refroidie à  $-78$  °C et un précipité blanc apparaît (précipitation de la 2,6-dibromopyridine). On ajoute à cette suspension une solution de *n*-BuLi dans l'hexane ( $c = 2.50$  M, 18.3 mL, 45.8 mmol) goutte à goutte. La solution est agitée à  $-78$  °C pendant 15 minutes puis à  $-40$  °C pendant 15 minutes. Le mélange est de nouveau refroidi à  $-78$  °C et l'époxyde **90** (9.30 mL, 76.3 mmol) puis  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (4.70 mL, 38.2 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à  $-78$  °C pendant 1 h. La réaction est arrêtée par l'ajout de 100 mL d'eau distillée et on laisse la température remonter à 22 °C. Le mélange est placé dans une ampoule à décanter. De l'éther (50 mL) et de l'eau (50 mL) sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x150 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (Hexane/AcOEt 90:10). On obtient 1.96 g (20%) d'une huile orangée.



**1-(6-Bromopyridin-2-yl)-3,3-diméthylbutan-2-ol 91** : Rendement 20%. Huile orangée.  $[\alpha]_D = +18.1$  ( $c = 1$  dans  $\text{CHCl}_3$ ). IR (film) :  $\nu = 3426, 2957, 2907, 2869, 1584, 1554, 1480, 1438, 1406, 1364, 1179, 1121, 1086, 1068, 1013, 792, 768, 676$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 7.48$  (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.67 (ddd,  $J = 10.4, 2.7, 1.8$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 14.6, 1.8$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 14.6, 10.4$  Hz, 1H), 1.00 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 162.8, 141.3, 139.1, 125.9, 122.9, 78.6, 38.9, 35.0, 26.0$ . HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrNO}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 258.0488, trouvé : 258.0490.

### Mode opératoire pour la synthèse de la nouvelle bipyridine 21

Dans un ballon de 25 mL, on introduit l'alcool **91** (645 mg, 2.50 mmol) et le DMF (12.5 mL). Le mélange est dégazé par bullage à l'argon pendant 30 minutes.  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  (96 mg, 0.25 mmol) et le tétrakis(diméthylamino)éthylène (TDAE) (1.15 mL, 5.00 mmol) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est agité à 50 °C pendant 17 h. Après refroidissement à 22 °C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 mL d'eau distillée. Le mélange est extrait à l'éther (3x50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (40 mL), séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par colonne de chromatographie (hexane/AcOEt 90:10). On obtient 358 mg (80%) d'un solide blanc.



**1,1'-(2,2'-Bipyridine-6,6'-diyl)bis(3,3-diméthylbutan-2-ol) 21** : Rendement 20%. Solide blanc. P.f. 120–122 °C.  $[\alpha]_D = +160.5$  ( $c = 1$  dans  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr) :  $\nu = 3380, 2962, 2871, 1573, 1479, 1442, 1393, 1363, 1265, 1176, 1083, 1064, 1042, 1012, 787, 768, 638$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.19$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.59 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 3.73 (ddd,  $J = 10.4, 1.7, 1.4$  Hz, 2H), 2.99 (dd,  $J = 14.8, 1.7$  Hz, 2H), 2.86 (dd,  $J = 14.8, 10.4$  Hz, 2H), 1.04 (s, 18H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 160.9, 154.6, 138.3, 124.2, 119.1, 78.9, 38.2, 34.9, 26.2$ . HRMS (ESI-TOF) calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 357.2537, trouvé : 357.2538.

## **Bibliographie**

## Bibliographie

- <sup>1</sup> Pasteur, L. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1848**, 26, 535.
- <sup>2</sup> (a) Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337. (b) van't Hoff, J. H. *Arch. Néerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445.
- <sup>3</sup> Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, 5, 385.
- <sup>4</sup> a) Barton D. H. R.; Hassel, O. dans *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Allinger, N. L., Eds.; Wiley: New York, 1971; Vol. 6. b) Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrisson, G. A. *Conformational Analysis*; Wiley: New York, 1965.
- <sup>5</sup> (a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828. (b) Dale, J. A.; Dull, D. L. Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543. (c) Prelog, V. *Science* **1976**, 193, 17. (d) Vigneron, J. P.; Dhaenens, M.; Horeau, A. *Tetrahedron* **1973**, 29, 1055. (e) Vigneron, J. P.; Kagan, H.; Horeau, A. *Tetrahedron. Lett.* **1968**, 9, 5681.
- <sup>6</sup> (a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Nosse, B.; Schall, A.; Shinde, Y.; Jezek, E.; Haque, M. M.; Chhor, R. B.; Reiser, O. *Org. Synth.* **2006**, 83, 97. (b) Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4541.
- <sup>7</sup> Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.
- <sup>8</sup> Sheldon, R. A. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC: Chim.* **2000**, 3, 541.
- <sup>9</sup> Hagen, J. *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
- <sup>10</sup> (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley: Hoboken, 2010. (b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999.
- <sup>11</sup> *Asymmetric Organocatalysis dans Topics in Current Chemistry*; List, B., Ed.; Springer: Berlin, 2010; Vol. 291.
- <sup>12</sup> Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*, 6<sup>th</sup> ed.; Springer: Berlin, 2011.
- <sup>13</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford: Oxford, 2000.
- <sup>14</sup> (a) Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816. (b) Breslow, R.; Maitra, U.; Rideout, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1901. (c) Breslow, R.; Maitra, U. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1239.
- <sup>15</sup> (a) Grieco, P. A.; Yoshida, K.; Garner, P. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3137. (b) Grieco, P. A.; Garner, P.; He, Z.-m. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1897.
- <sup>16</sup> (a) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095. (b) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68. (c) Pirrung, M. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1312. (d) Herrerías, C. I.; Yao, X.; Li, Z.; Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2546. (e) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6302. (f) *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*; Lindström, U. M., Ed.; Blackwell: Oxford, 2007. (g) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley: Hoboken, 2007.
- <sup>17</sup> Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3275.

- <sup>18</sup> (a) Baes, C. F., Jr.; Mesmer, R. E. *The Hydrolysis of Cations*; Wiley: New York, 1976. (b) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287. (c) Kobayashi, S.; Ogawa, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5954.
- <sup>19</sup> Les premiers résultats de Borodin sont cités dans l'article : Von Richter, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 552.
- <sup>20</sup> (a) Wurtz, C. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, *17*, 436. (b) Wurtz, C. A. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1872**, *74*, 1361. (c) Wurtz, C. A. *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457.
- <sup>21</sup> Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1838**, *15*, 129.
- <sup>22</sup> Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- <sup>23</sup> (a) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. (b) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.
- <sup>24</sup> (a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248. (b) Heathcock, C. H.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5973. (c) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027.
- <sup>25</sup> (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.
- <sup>26</sup> Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.
- <sup>27</sup> (a) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. (b) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127.
- <sup>28</sup> Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.
- <sup>29</sup> (a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883. (b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.
- <sup>30</sup> Fowles, G. W. A.; Rice, D. A.; Wilkins, J. D. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 1920.
- <sup>31</sup> Braun, M.; Devant, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031.
- <sup>32</sup> Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 874.
- <sup>33</sup> (a) Oppolzer, W.; Marco-Contelles, J. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1699. (b) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767.
- <sup>34</sup> Saito, S.; Hatanaka, K.; Kano, T.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3378.
- <sup>35</sup> Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586.
- <sup>36</sup> Ghosh, A. K.; Onishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2527.
- <sup>37</sup> Myers, A. G.; Widdowson, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9672.
- <sup>38</sup> Paterson, I.; Lister, M. A.; McClure, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4787.
- <sup>39</sup> Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.-M.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279.
- <sup>40</sup> Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721.
- <sup>41</sup> Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976.
- <sup>42</sup> (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. dans *Topics in Stereochemistry*; Allinger, N. L.; Eliel, E. L.; Wilen, S. H., Eds.; Wiley: New York, 1982; Vol. 13, p. 1. (b) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.

- 43 Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537.
- 44 Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
- 45 Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1566.
- 46 (a) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047. (b) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2127.
- 47 (a) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585. (b) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788.
- 48 Stocker, B. L.; Teesdale-Spittle, P.; Hoberg, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 330.
- 49 Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4299.
- 50 (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.
- 51 (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, 10, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- 52 Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475.
- 53 List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- 54 Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386.
- 55 Suri, J. T.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F., III *Org. Lett.* **2005**, 7, 1383.
- 56 Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798.
- 57 (a) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2152. (b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, 305, 1752.
- 58 Casas, J.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Kaynak, B.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1343.
- 59 Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1441.
- 60 Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405.
- 61 (a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 1871. (b) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187.
- 62 (a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12003. (b) Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2497.
- 63 (a) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2466. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1539.
- 64 Slough, G. A.; Bergman, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 938.
- 65 (a) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 297. (b) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247.
- 66 (a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1990**, 129. (b) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455.
- 67 Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041.
- 68 Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365.
- 69 Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907.
- 70 Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077.
- 71 Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2363.

- <sup>72</sup> Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5403.
- <sup>73</sup> Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.
- <sup>74</sup> (a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814. (b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893. (c) Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859.
- <sup>75</sup> (a) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404. (b) Denmark, S. E.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2333.
- <sup>76</sup> Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- <sup>77</sup> (a) Yamaguchi, M. dans *Main Group Metals in Organic Synthesis*; Yamamoto, H.; Oshima, K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol. 1, p. 307. (b) Yamaguchi, M.; Amemiya, R. dans *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*; Yamamoto, H.; Ishihara, K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; Vol. 1, p. 347. (c) Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5145. (d) Yamaguchi, M.; Nishimura, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 35. (e) Prakash, G. K. S.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 565.
- <sup>78</sup> Olah, G. A.; Farooq, O.; Farnia, S. M. F.; Olah, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2560.
- <sup>79</sup> Plancq, B.; Justafort, L. C.; Ollevier, T., *soumis*.
- <sup>80</sup> Koshima, H.; Kubota, M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3983.
- <sup>81</sup> Prakash, G. K. S.; Yan, P.; Török, B.; Bucsi, I.; Tanaka, M.; Olah, G. A. *Catal. Lett.* **2003**, *85*, 1.
- <sup>82</sup> Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075.
- <sup>83</sup> (a) Li, H.-J.; Tian, H.-Y.; Chen, Y.-J.; Wang, D.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2002**, 2994. (b) Li, H.-J.; Tian, H.-Y.; Wu, Y.-C.; Chen, Y.-J.; Liu, L.; Wang, D.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1247.
- <sup>84</sup> Ogawa, C.; Azoulay, S.; Kobayashi, S. *Heterocycles* **2005**, *66*, 201.
- <sup>85</sup> Kobayashi, S.; Ogino, T.; Shimizu, H.; Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4729.
- <sup>86</sup> Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491.
- <sup>87</sup> Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368.
- <sup>88</sup> (a) Iida, T.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4783. (b) Iida, T.; Yamamoto, N.; Matsunaga, S.; Woo, H.-G.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2223.
- <sup>89</sup> (a) Vogl, E. M.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7917. (b) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252. (c) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3.
- <sup>90</sup> (a) Arai, T.; Sekiguti, T.; Iizuka, Y.; Takizawa, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2083. (b) Takizawa, S.; Patil, M. L.; Marubayashi, K.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6512.

- <sup>91</sup> Zhu, C.; Yuan, F.; Gu, W.; Pan, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 692.
- <sup>92</sup> (a) Ford, A.; Woodward, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 335. (b) Blake, A. J.; Cunningham, A.; Ford, A.; Teat, S. J.; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3586.
- <sup>93</sup> (a) Yang, M.; Zhu, C.; Yuan, F.; Huang, Y.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1927. (b) Sun, J.; Yuan, F.; Yang, M.; Pan, Y.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 548. (c) Sun, J.; Yang, M.; Yuan, F.; Jia, X.; Yang, X.; Pan, Y.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 920.
- <sup>94</sup> Mihara, H.; Xu, Y.; Shepherd, N. E.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8384.
- <sup>95</sup> (a) Thakur, S. S.; Li, W.; Shin, C.-K.; Kim, G.-J. *Catal. Lett.* **2005**, *104*, 151. (b) Thakur, S. S.; Chen, S.-W.; Li, W.; Shin, C.-K.; Kim, S.-J.; Koo, Y.-M.; Kim, G.-J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1862. (c) Kawthekar, R. B.; Ahn, C.-H.; Kim, G.-J. *Catal. Lett.* **2007**, *115*, 62. (d) Kim, D. H.; Shin, U. S.; Song, C. E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *271*, 70.
- <sup>96</sup> (a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. dans *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Zhou, Q.-L., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2011; p. 295. (b) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. (c) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1.
- <sup>97</sup> Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Araki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325.
- <sup>98</sup> (a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295. (b) Naruta, Y.; Ushida, S.; Maruyama, K. *Chem. Lett.* **1979**, 919. (c) Hosomi, A.; Iguchi, H.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1979**, 977.
- <sup>99</sup> Quelques exemples sélectionnés de réactions d'allylation asymétriques utilisées en synthèse totale : (a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130. (b) Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073. (c) Keck, G. E.; Wager, C. A.; Wager, T. T.; Savin, K. A.; Covell, J. A.; McLaws, M. D.; Krishnamurthy, D.; Cee, V. J. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2001**, *40*, 231. (d) Smith, A. B., III; Zhu, W.; Shirakami, S.; Sfougataki, C.; Doughty, V. A.; Bennett, C. S.; Sakamoto, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 761. (e) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3883. (f) Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2153. (g) Denmark, S. E.; Fu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951. (h) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774. (i) Maki, K.; Motoki, R.; Fujii, K.; Kanai, M.; Kobayashi, T.; Tamura, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17111. (j) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236. (k) Han, S. B.; Hassan, A.; Kim, I. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15559.
- <sup>100</sup> Quelques exemples sélectionnés : (a) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4963. (b) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092. (c) Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186. (d) Chen, M.; Handa, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14602. (e) Kister, J.; DeBaillie, A. C.; Lira, R.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14174. (f) Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954. (g) Reetz, M. T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1607. (h) Short, R. P.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892. (i) Corey, E. J.; Yu, C.-M.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495. (j) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 494. (k) Panek, J. S.; Yang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6594.

- (l) Kinnaird, J. W. A.; Ng, P. Y.; Kubota, K.; Wang, X.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920. (m) Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375. (n) Kim, H.; Ho, S.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6517. (o) Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701. (p) Burgos, C. H.; Canales, E.; Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044. (q) González, A. Z.; Román, J. G.; Alicea, E.; Canales, E.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1269. (r) Althaus, M.; Mahmood, A.; Suárez, J. R.; Thomas, S. P.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4025.
- <sup>101</sup> (a) Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561. (b) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001. (c) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467. (d) Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723. (e) Teo, Y.-C.; Tan, K.-T.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2005**, 1318. (f) Lu, J.; Hong, M.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2005**, 1010. (g) Denmark, S. E.; Wynn, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199. (h) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161. (i) Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419. (j) Malkov, A. V.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Muir, K. W.; Langer, V.; Meghani, P.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047. (k) Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891. Pour des articles de revues sur les réactions d'allylation catalytiques énantiosélectives : (l) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763. (m) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
- <sup>102</sup> (a) *Organobismuth Chemistry*; Suzuki, H.; Matano, T., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2001. (b) *Bismuth-Mediated Organic Reactions* dans *Topics in Current Chemistry*; Ollevier, T., Ed.; Springer: Berlin, 2012; Vol. 311. (c) Bothwell, J. M.; Krabbe, S. W.; Mohan, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4649. (d) Kawai, N.; Abe, R.; Matsuda, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2102. (e) Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1611. (f) Anzalone, P. W.; Baru, A. R.; Danielson, E. M.; Hayes, P. D.; Nguyen, M. P.; Panico, A. F.; Smith, R. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2091. (g) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456. (h) Rubenbauer, P.; Herdtweck, E.; Strassner, T.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10106. (i) Ollevier, T.; Li, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3251. (j) Ollevier, T.; Bouchard, J.-E.; Desyroy, V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 331. (k) Ollevier, T.; Nadeau, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3126. (l) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieawsuwan, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033. (m) Sun, H.; Hua, R.; Chen, S.; Yin, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1919. (n) Komeyama, K.; Saigo, N.; Miyagi, M.; Takaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9875. (o) Godeau, J.; Olivero, S.; Antoniotti, S.; Duñach, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3320. (p) Salvador, J. A. R.; Pinto, R. M. A.; Santos, R. C.; Le Roux, C.; Matos Beja A.; Paixão, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 508.
- <sup>103</sup> Li, Z.; Plancq, B.; Ollevier, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3144.
- <sup>104</sup> Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621.
- <sup>105</sup> (a) Trost, B. M.; Chan, V. S.; Yamamoto, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186. (b) Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438.

- <sup>106</sup> Des acides de Brønsted sont des catalyseurs efficaces pour l'addition d'allylstannanes sur des aldéhydes : (a) Li, G.-I.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4272. La libération d'acide triflique provenant de l'hydrolyse de Bi(OTf)<sub>3</sub> a déjà été décrite : (b) Répichet, S.; Zwick, A.; Vendier, L.; Le Roux, C.; Dubac, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 993.
- <sup>107</sup> Au cours du processus d'optimisation, des énantiosélectivités de 76:24 et 83:17 ont été obtenues avec des ratios ligand/métal 1.2:1 et 2:1, respectivement. Dans les mêmes conditions, une énantiosélectivité de 89:11 a été obtenue avec un ratio ligand/métal 3:1.
- <sup>108</sup> BiL : HRMS (ESI-TOF) calculé pour C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>BiF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> ([LBi(OTf)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>) : 1145.2347, trouvé : 1145.2353. BiL<sub>2</sub> : HRMS (ESI-TOF) calculé pour C<sub>88</sub>H<sub>92</sub>BiF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> ([L<sub>2</sub>Bi(OTf)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>) : 1783.5856, trouvé : 1783.5871.
- <sup>109</sup> Les mêmes conditions ont été appliquées sans optimisation supplémentaire à l'allylation d'aldéhydes aliphatiques. Au cours de ces expériences préliminaires, la réaction de l'allyltributylstannane avec le cyclohexancarboxaldéhyde et le 2-(benzyloxy)acétaldéhyde a fourni les alcools homoallyliques correspondants avec de bonnes sélectivités (88:12 et 96:4 respectivement) et des rendements non optimisés (45% et 28% respectivement).
- <sup>110</sup> Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1.
- <sup>111</sup> Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418.
- <sup>112</sup> Henry, L. C. R. *Hebd. Séances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265.
- <sup>113</sup> (a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418. (b) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851. (c) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388. (d) Iseki, K.; Oishi, S.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9081.
- <sup>114</sup> (a) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222. (b) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875.
- <sup>115</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.
- <sup>116</sup> (a) Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978. (b) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595.
- <sup>117</sup> Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, 4066.
- <sup>118</sup> (a) Xiong, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 829. (b) Qin, B.; Xiao, X.; Liu, X.; Huang, J.; Wen, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323.
- <sup>119</sup> (a) Bandini, M.; Piccinelli, F.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A.; Ventrici, C. *Chem. Commun.* **2007**, 616. (b) Bandini, M.; Benaglia, M.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2151.
- <sup>120</sup> Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarżewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2310.
- <sup>121</sup> (a) Sudo, Y.; Shirasaki, D.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12588. (b) Aillaud, I.; Wright, K.; Collin, J.; Schulz, E.; Mazaleyrat, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 82.
- <sup>122</sup> Fox, M. E.; Gerlach, A.; Lennon, I. C.; Meek, G.; Praquin, C. *Synthesis* **2005**, 3196.

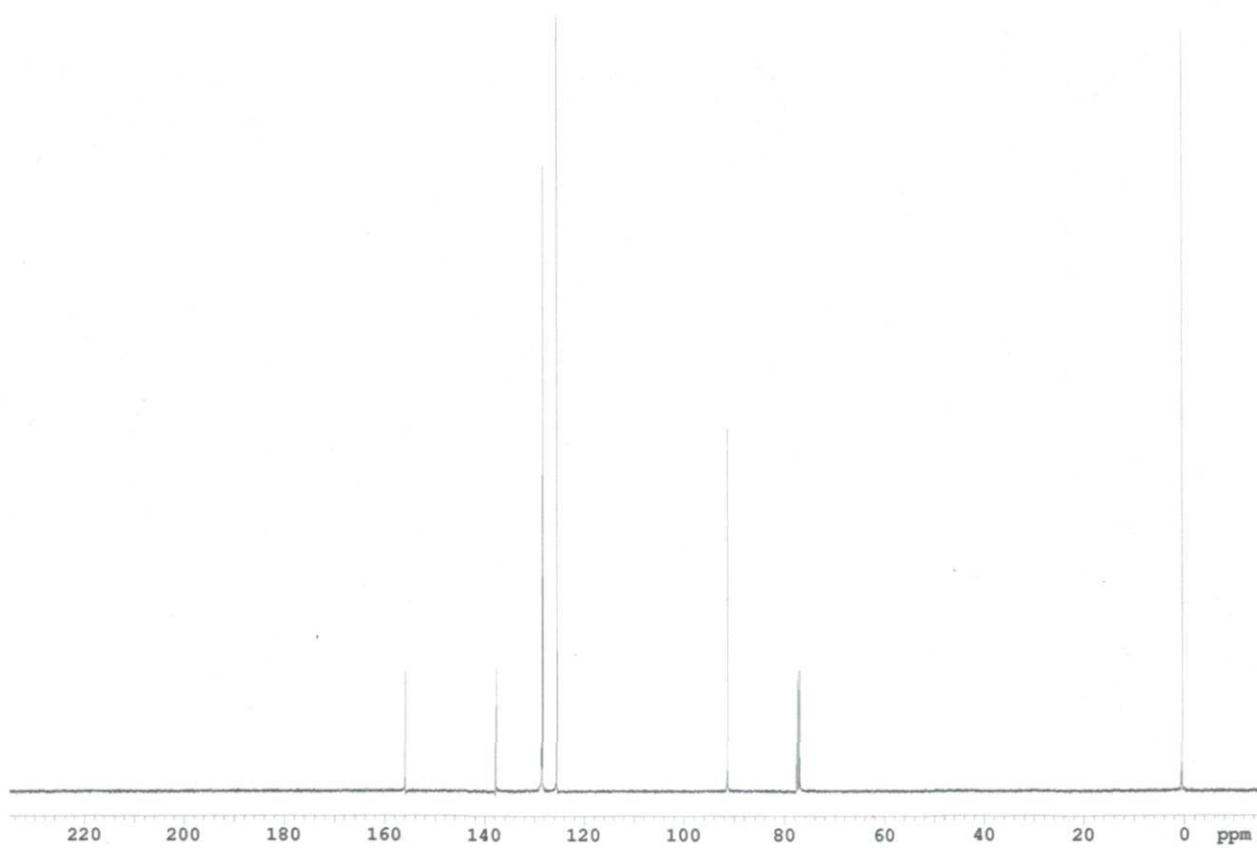
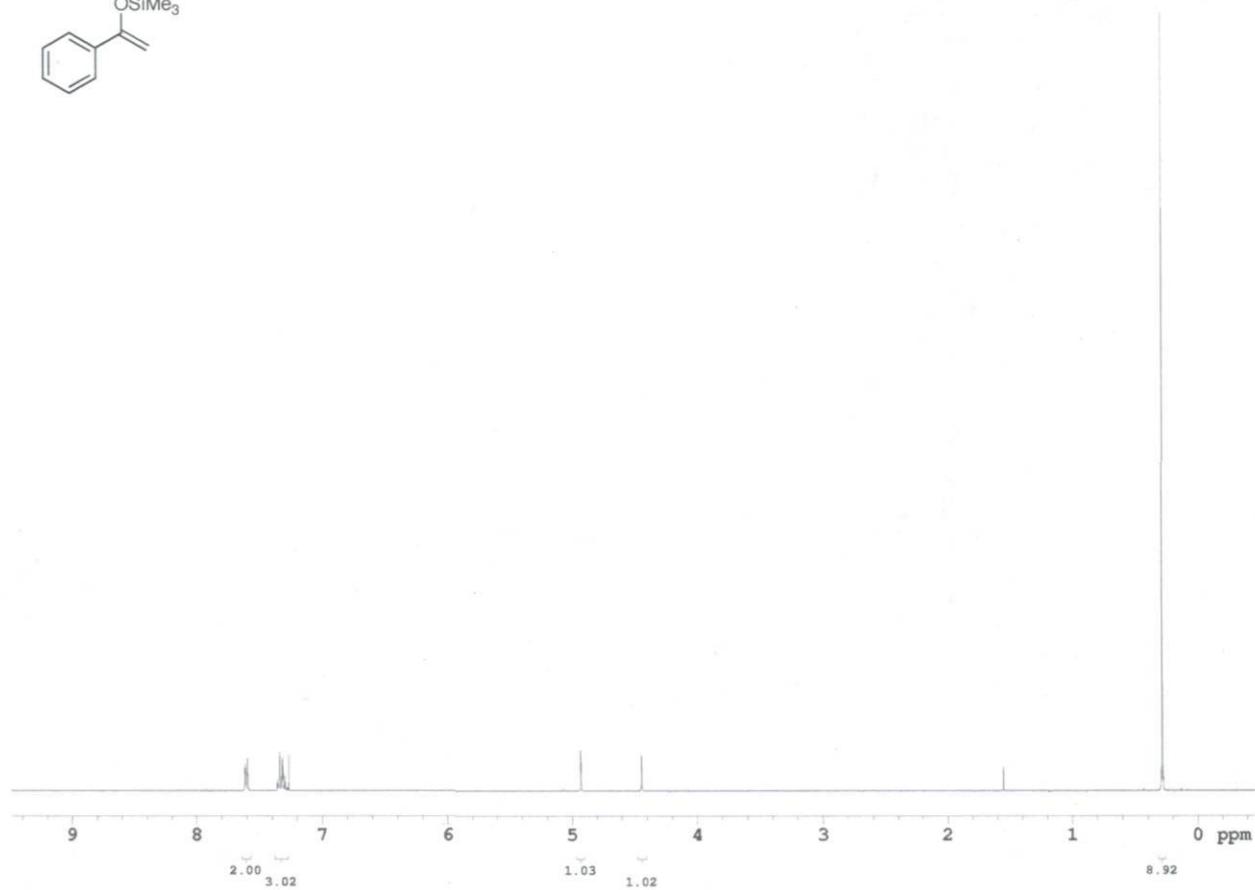
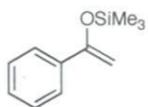
- <sup>123</sup> Quelques exemples sélectionnés : (a) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2008**, 4840. (b) Breuning, M.; Hein, D.; Steiner, M.; Gessner, V. H.; Strohmman, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12764. (c) Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5682. (d) Cheng, L.; Dong, J.; You, J.; Gao, G.; Lan, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6761. (e) Jin, W.; Li, X.; Huang, Y.; Wu, F.; Wan, B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8259. (f) Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1114. (g) Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588.
- <sup>124</sup> (a) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217. (b) Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317. (c) Bauer, E. B. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1341. (d) *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*; Plietker, B., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008. (e) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293. (f) *Iron Catalysis: Fundamentals and Applications dans Topics in Organometallic Chemistry*; Plietker, B., Ed.; Springer: Berlin, 2011; Vol. 33.
- <sup>125</sup> Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2187.
- <sup>126</sup> Kobayashi, S.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1625.
- <sup>127</sup> Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590.
- <sup>128</sup> Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Yamanoi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2342.
- <sup>129</sup> Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Synlett* **1993**, 472.
- <sup>130</sup> Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Chem. Lett.* **1997**, 959.
- <sup>131</sup> Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739.
- <sup>132</sup> Kobayashi, S.; Mori, Y.; Nagayama, S.; Manabe, K. *Green Chem.* **1999**, *1*, 175.
- <sup>133</sup> Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11531.
- <sup>134</sup> Hamada, T.; Manabe, K.; Ishikawa, S.; Nagayama, S.; Shiro, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2989.
- <sup>135</sup> Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12236.
- <sup>136</sup> Kokubo, M.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6909.
- <sup>137</sup> Jankowska, J.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1317.
- <sup>138</sup> Jankowska, J.; Paradowska, J.; Rakiel, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2228.
- <sup>139</sup> Jankowska, J.; Paradowska, J.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281.
- <sup>140</sup> Mei, Y.; Dissanayake, P.; Allen, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12871.
- <sup>141</sup> (a) Bolm, C.; Zehnder, M.; Bur, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 205. (b) Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M.; Schlingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169.
- <sup>142</sup> Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.
- <sup>143</sup> Xie, L.; Vanlandeghem, K.; Isenberger, K. M.; Bernier, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 641.
- <sup>144</sup> Hassner, A.; Reuss, R. H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3427.
- <sup>145</sup> Li, H.-J.; Zhao, J.-L.; Chen, Y.-J.; Liu, L.; Wang, D.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2005**, *7*, 61.
- <sup>146</sup> Atlamsani, A.; Brégeault, J.-M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5663.
- <sup>147</sup> (a) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561. (b) Manabe, K.; Mori, Y.; Nagayama, S.; Odashima, K.; Kobayashi, S. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 158.

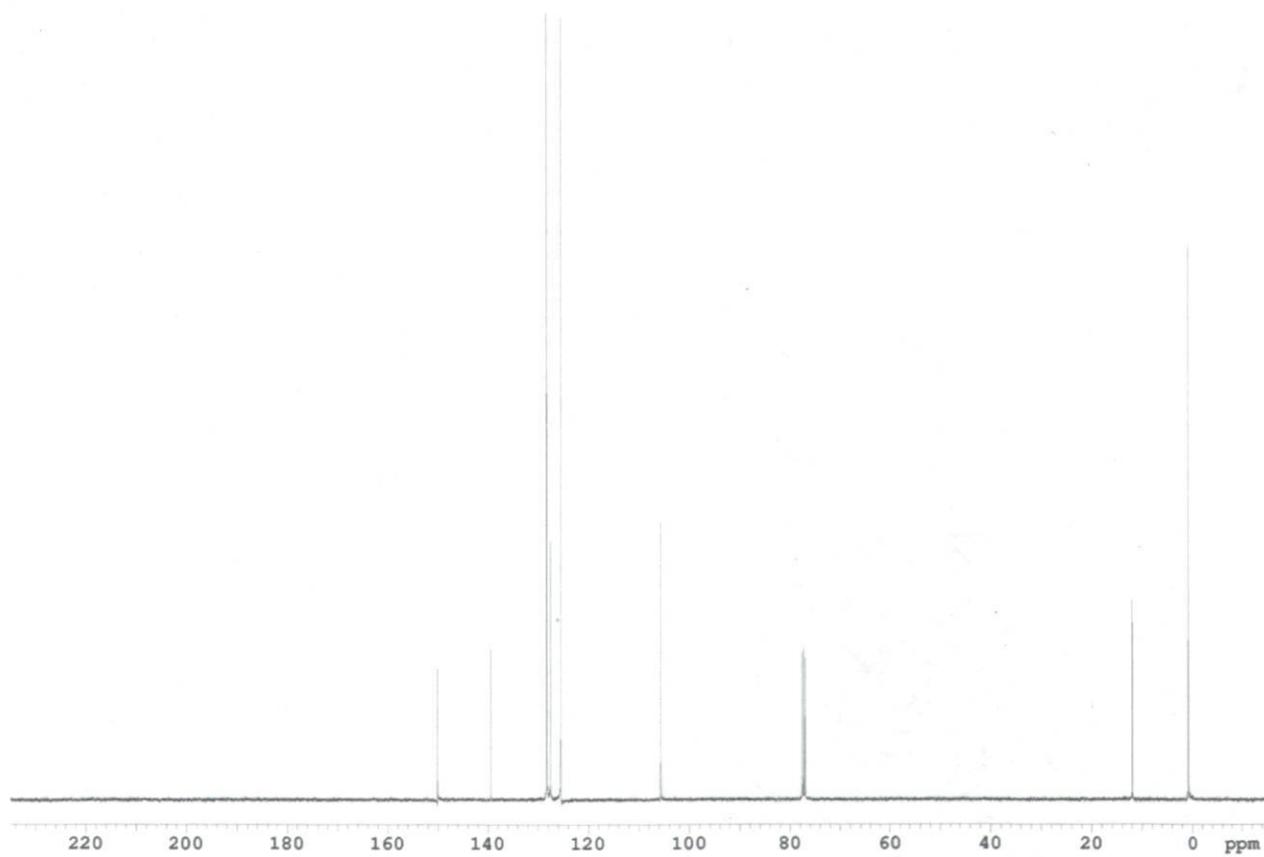
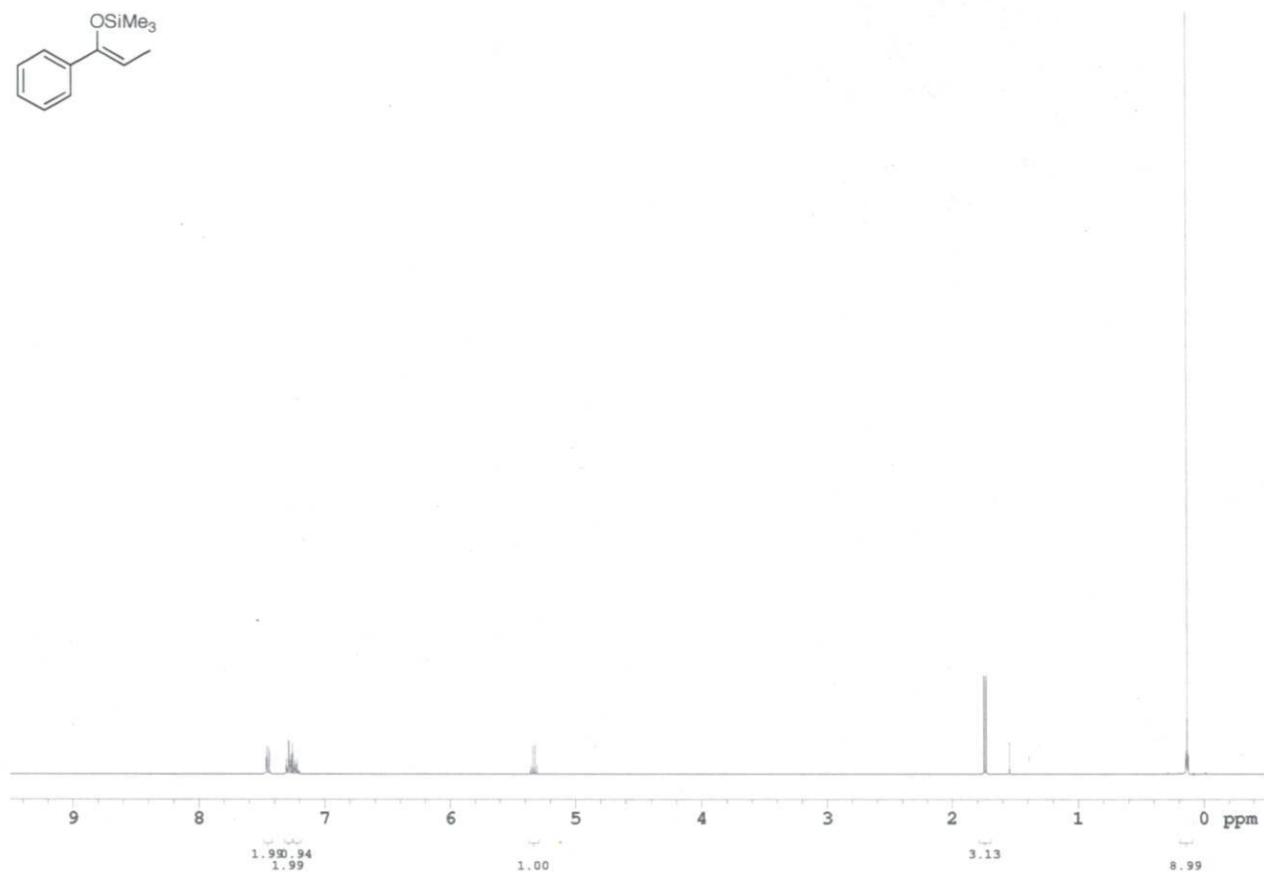
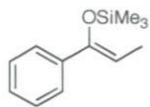
- <sup>148</sup> Nandakumar, M. V.; Tschöp, A.; Krautscheid, H.; Schneider, C. *Chem. Commun.* **2007**, 2756.
- <sup>149</sup> Bu, X.-H.; Chen, W.; Zhang, Z.-H.; Zhang, R.-H.; Kuang, S.-M.; Clifford, T. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 310, 110.
- <sup>150</sup> Brown, I. D.; Altermatt, D. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1985**, B41, 244.
- <sup>151</sup> (a) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *The CH/ $\pi$  Interaction: Evidence, Nature, and Consequences*; Wiley-VCH: New York, 1998. (b) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fisher, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 33. (c) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 37. (d) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1699.
- <sup>152</sup> (a) White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7194. (b) Legros, J.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4225.
- <sup>153</sup> Ollevier, T.; Plancq, B. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2289.
- <sup>154</sup> (a) Paterson, I.; Berrisford, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, 31, 1179. (b) Jacobsen, E. N.; Wu, M. H. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. III, p. 1309. (c) Schneider, C. *Synthesis* **2006**, 3919. (d) Nielsen, L. P. C.; Jacobsen, E. N. dans *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006; p. 229.
- <sup>155</sup> Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2768.
- <sup>156</sup> Martínez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897.
- <sup>157</sup> (a) Cole, B. M.; Shimizu, K. D.; Krueger, C. A.; Harrity, J. P. A.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1668. (b) Shimizu, K. D.; Cole, B. M.; Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 1704.
- <sup>158</sup> Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1001.
- <sup>159</sup> Belokon, Y. N.; Chusov, D.; Peregudov, A. S.; Yashkina, L. V.; Timofeeva, G. I.; Maleev, V. I.; North, M.; Kagan, H. B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3157.
- <sup>160</sup> Hou, X.-L.; Wu, J.; Dai, L.-X.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1747.
- <sup>161</sup> (a) Sagawa, S.; Abe, H.; Hase, Y.; Inaba, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4962. (b) Bao, H.; Zhou, J.; Wang, Z.; Guo, Y.; You, T.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10116.
- <sup>162</sup> (a) Carrée, F.; Gil, R.; Collin, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1023. (b) Martin, M.; El Hellani, A.; Yang, J.; Collin, J.; Bezenine-Lafollée S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9801.
- <sup>163</sup> Azoulay, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4593.
- <sup>164</sup> (a) Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 955. (b) Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8103.
- <sup>165</sup> Mai, E.; Schneider, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2729.
- <sup>166</sup> Mai, E.; Schneider, C. *Synlett* **2007**, 2136.
- <sup>167</sup> Gao, B.; Wen, Y.; Yang, Z.; Huang, X.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 385.
- <sup>168</sup> Wu, M. H.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2012.
- <sup>169</sup> Schneider, C.; Sreekanth, A. R.; Mai, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5691.

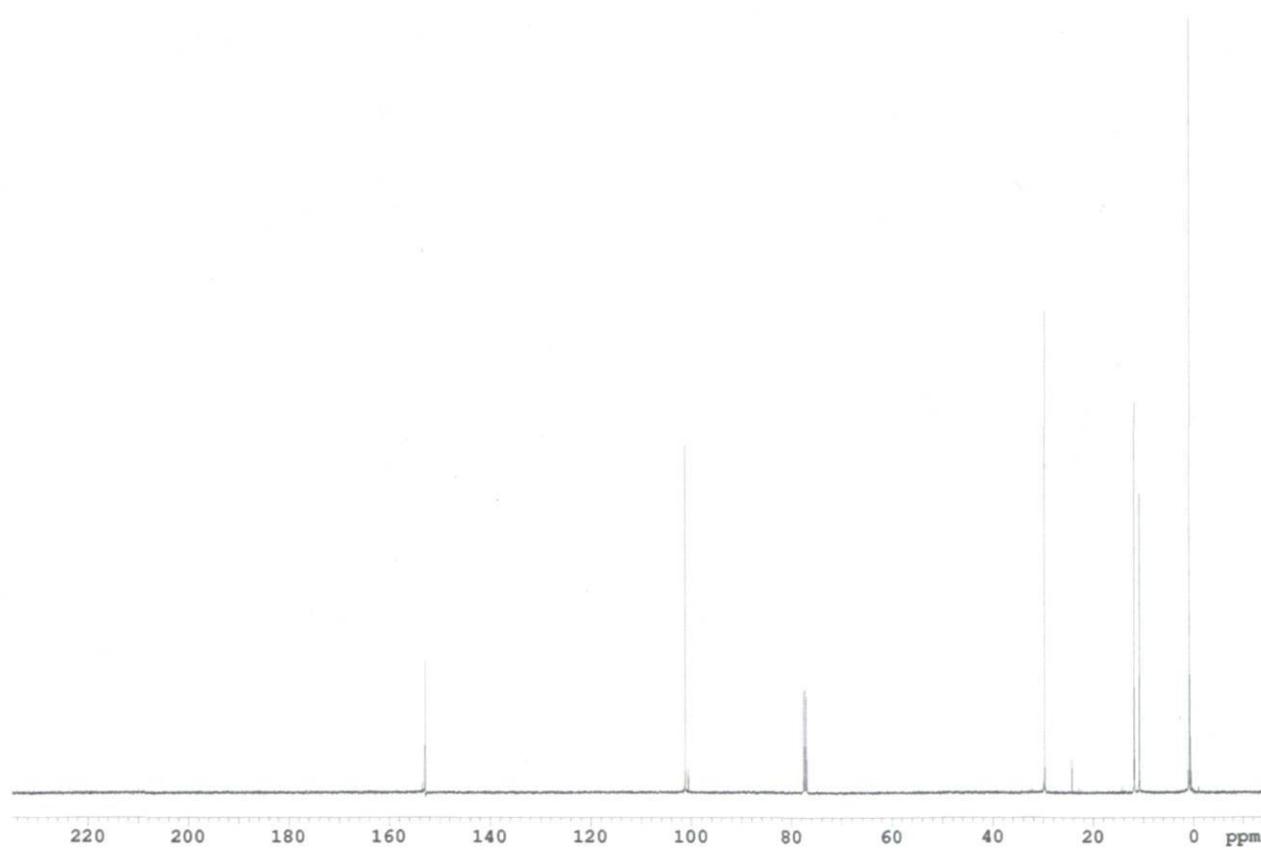
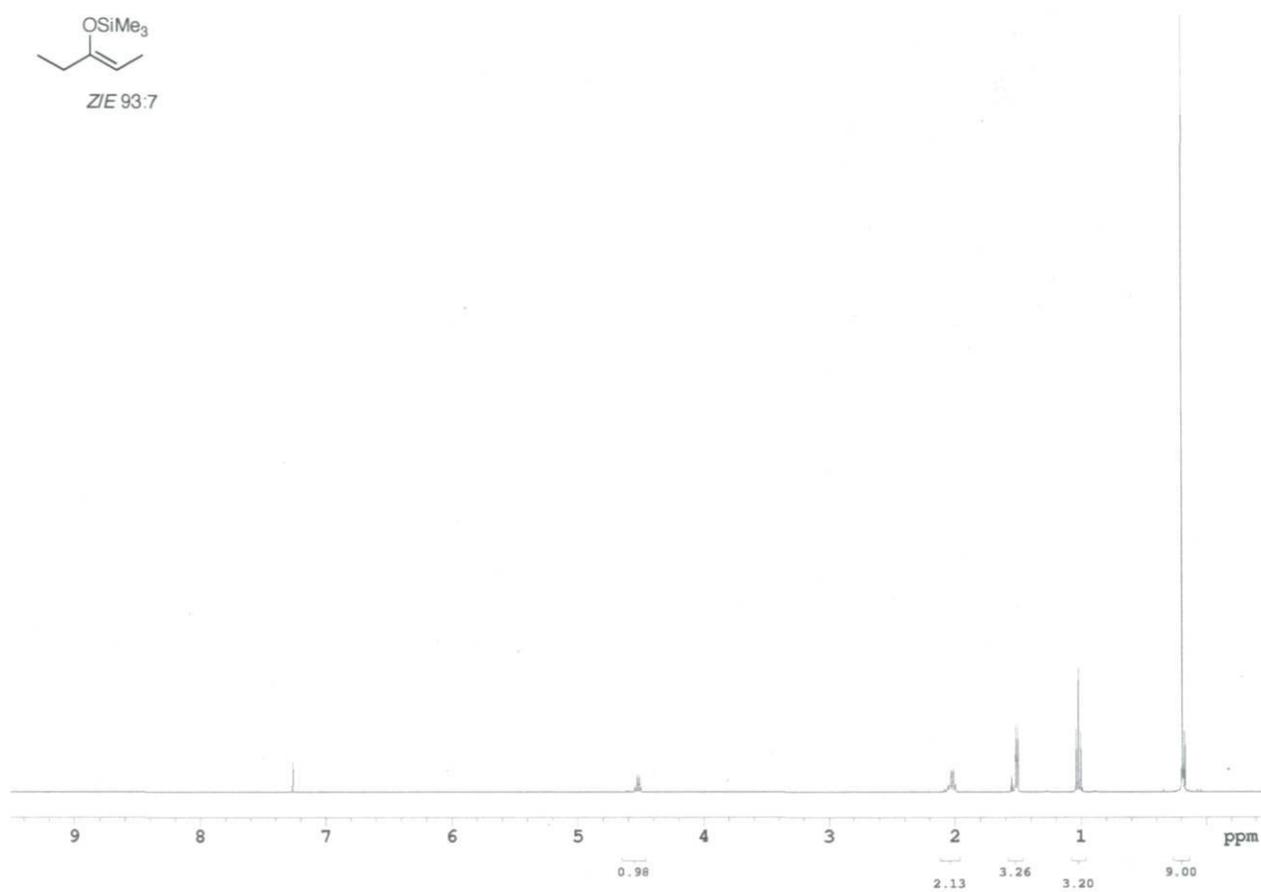
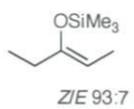
- <sup>170</sup> Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687.
- <sup>171</sup> Zhao, L.; Han, B.; Huang, Z.; Miller, M.; Huang, H.; Malashock, D. S.; Zhu, Z.; Milan, A.; Robertson, D. E.; Weiner, D. P.; Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11156.
- <sup>172</sup> Yamashita, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1643.
- <sup>173</sup> Ogawa, C.; Wang, N.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 34.
- <sup>174</sup> Tschöp, A.; Nandakumar, M. V.; Pavlyuk, O.; Schneider, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1030.
- <sup>175</sup> Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 84.
- <sup>176</sup> (a) Kokubo, M.; Naito, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 904. (b) Kokubo, M.; Naito, T.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1111.
- <sup>177</sup> Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428.
- <sup>178</sup> Tao, B.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353.
- <sup>179</sup> Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.
- <sup>180</sup> Pu, X.; Qi, X.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10364.
- <sup>181</sup> Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3268.
- <sup>182</sup> Plancq, B.; Ollevier, T. *Chem. Commun.* **2012**, 3806.
- <sup>183</sup> Plancq, B.; Lafantaisie, M.; Companys, S.; Maroun, C.; Ollevier, T., *soumis*.
- <sup>184</sup> Pour la réaction d'ouverture par les anilines : 1.0 équiv. d'époxyde / 1.0 équiv. d'aniline. Pour la réaction d'ouverture par les indoles : 1.0 équiv. d'époxyde / 1.2 équiv. d'indole.
- <sup>185</sup> (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. (b) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561.
- <sup>186</sup> (a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1970. (b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
- <sup>187</sup> Iwasa, S.; Nakamura, H.; Nishiyama, H. *Heterocycles* **2000**, *52*, 939.
- <sup>188</sup> Kwong, H.-L.; Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3791.
- <sup>189</sup> Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Synthesis* **2005**, 2176.
- <sup>190</sup> Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Noyori, R. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 102.
- <sup>191</sup> Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.
- <sup>192</sup> (a) Ollevier, T.; Lavie-Compin, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7891. (b) Ollevier, T.; Ba, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9003. (c) Ollevier, T.; Nadeau, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9292. (d) Ollevier, T.; Desyroy, V.; Asim, M.; Brochu, M.-C. *Synlett* **2004**, 2794. (e) Ollevier, T.; Lavie-Compin, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 49. (f) Ollevier, T.; Desyroy, V.; Debailleul, B.; Vaur, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4971. (g) Ollevier, T.; Nadeau, E.; Eguillon, J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2080. (h) Ollevier, T.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4440. (i) Ollevier, T.; Nadeau, N. *Synlett* **2006**, 219. (j) Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Synthesis* **2006**, 3963. (k) Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4051. (l) Ollevier, T.; Nadeau, E.; Guay-Bégin, A.-A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8351. (m) Ollevier, T.; Desyroy, V.; Catrinescu, C.; Wischert, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9089. (n) Ollevier, T.; Li, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5665. (o) Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Can. J. Chem.*

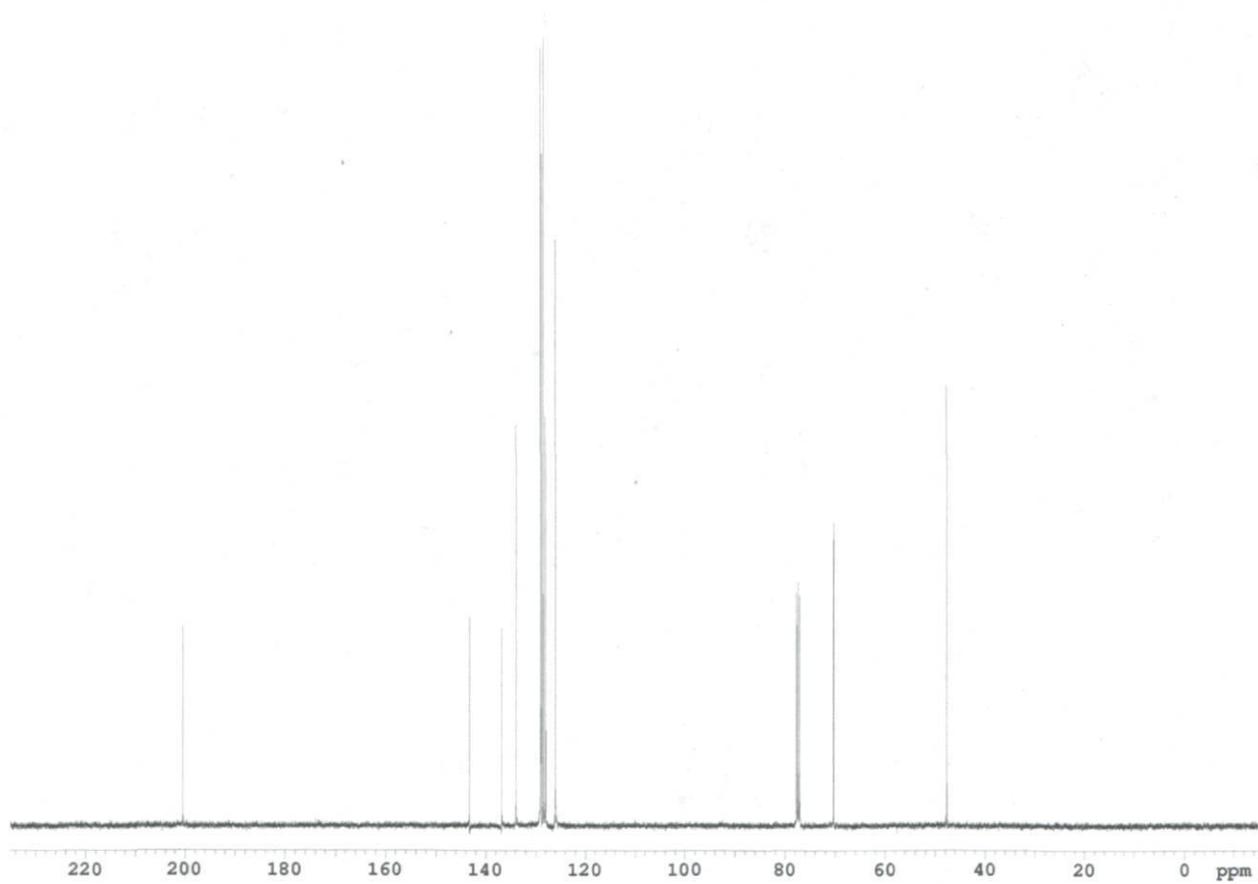
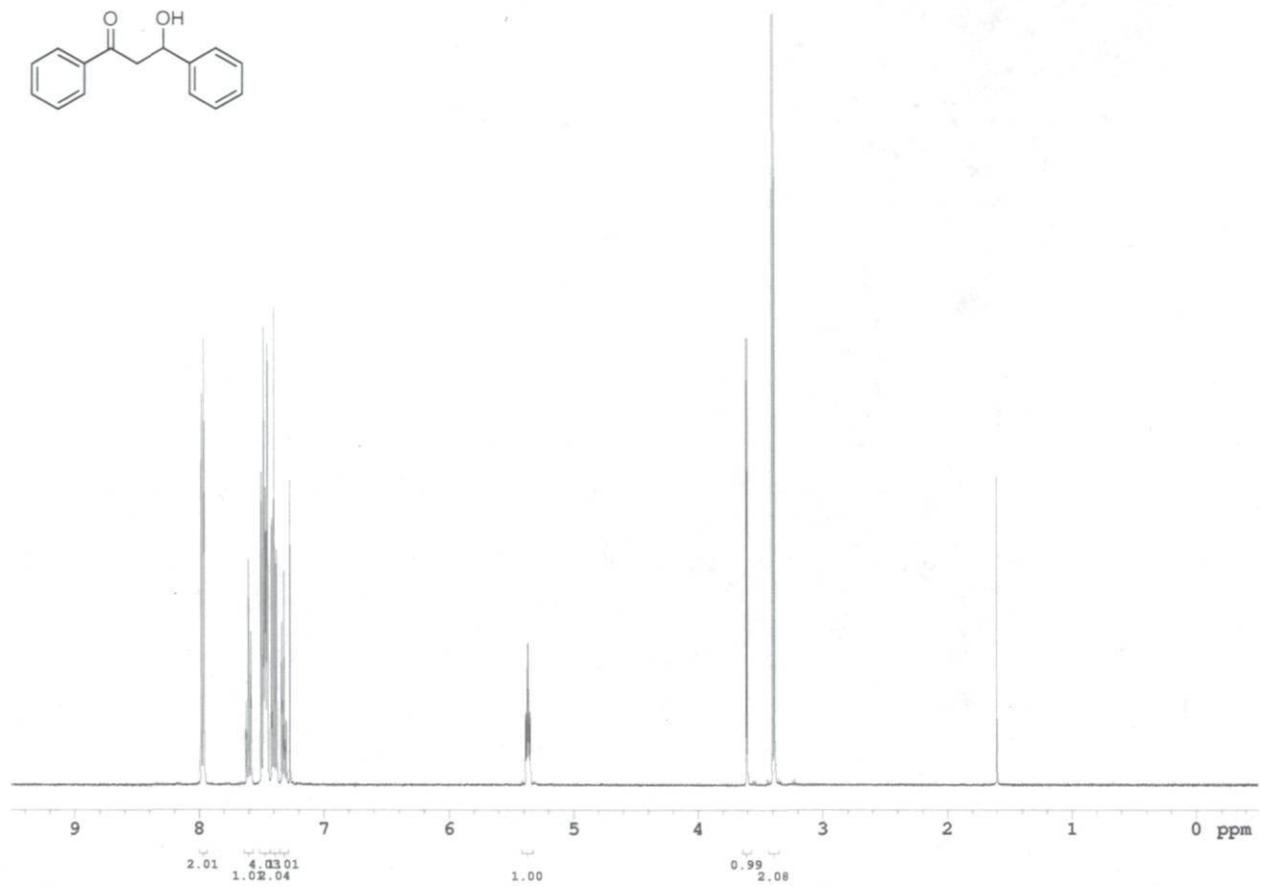
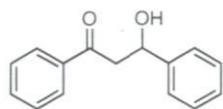
- 2008, 86, 209. (p) Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5150. (q) Ollevier, T.; Nadeau, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1546.
- <sup>193</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- <sup>194</sup> Seredyuk, M.; Gaspar, A. B.; Muñoz, M. C.; Verdaguer, M.; Villain, F.; Gütllich, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4481.
- <sup>195</sup> Hasegawa, E.; Ishiyama, K.; Horaguchi, T.; Shimizu, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1631.
- <sup>196</sup> Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2763.
- <sup>197</sup> Ballini, R.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 425.
- <sup>198</sup> Carroll, F. I.; Blough, B. E.; Abraham, P.; Mills, A. C.; Holleman, J. A.; Wolckenhauer, S. A.; Decker, A. M.; Landavazo, A.; McElroy, K. T.; Navarro, H. A.; Gatch, M. B.; Forster, M. J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6768.
- <sup>199</sup> Tada, N.; Ban, K.; Hirashima, S.-i.; Miura, T.; Itoh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4701.
- <sup>200</sup> Duh, T.-H.; Wang, Y.-F.; Wu, M.-J. *J. Chin. Chem. Soc.* **1995**, 42, 579.
- <sup>201</sup> Shibata, I.; Suwa, T.; Sakakibara, H.; Baba, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 301.
- <sup>202</sup> Bartoszewicz, A.; Livendahl, M.; Martín-Matute, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10547.
- <sup>203</sup> Orsini, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1159.
- <sup>204</sup> Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8269.
- <sup>205</sup> Lusinchi, X.; Hanquet, G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13727.
- <sup>206</sup> Robinson, M. W. C.; Davies, A. M.; Buckle, R.; Mabbett, I.; Taylor, S. H.; Graham, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2559.
- <sup>207</sup> (a) Tagaki, W.; Inoue, I.; Yano, Y.; Okonogi, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2587. (b) Wong, J. P. K.; Fahmi, A. A.; Griffin, G. W.; Bhacca, N. S. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3345.
- <sup>208</sup> Maya, A. B. S.; Pérez-Melero, C.; Mateo, C.; Alonso, D.; Fernández, J. L.; Gajate, C.; Mollinedo, F.; Peláez, R.; Caballero, E.; Medarde, M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 556.
- <sup>209</sup> Kureshy, R. I.; Singh, S.; Khan, N.-u. H.; Abdi, S. H. R.; Suresh, E.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1303.
- <sup>210</sup> Leonard, J. P.; Jensen, P.; McCabe, T.; O'Brien, J. E.; Peacock, R. D.; Kruger, P. E.; Gunnlaugsson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10986.
- <sup>211</sup> Iwasa, S.; Tsushima, S.; Shimada, T.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 227.
- <sup>212</sup> Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic Press: London, 1985.
- <sup>213</sup> Shankaraiah, N.; da Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Santos, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4289.
- <sup>214</sup> Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916.

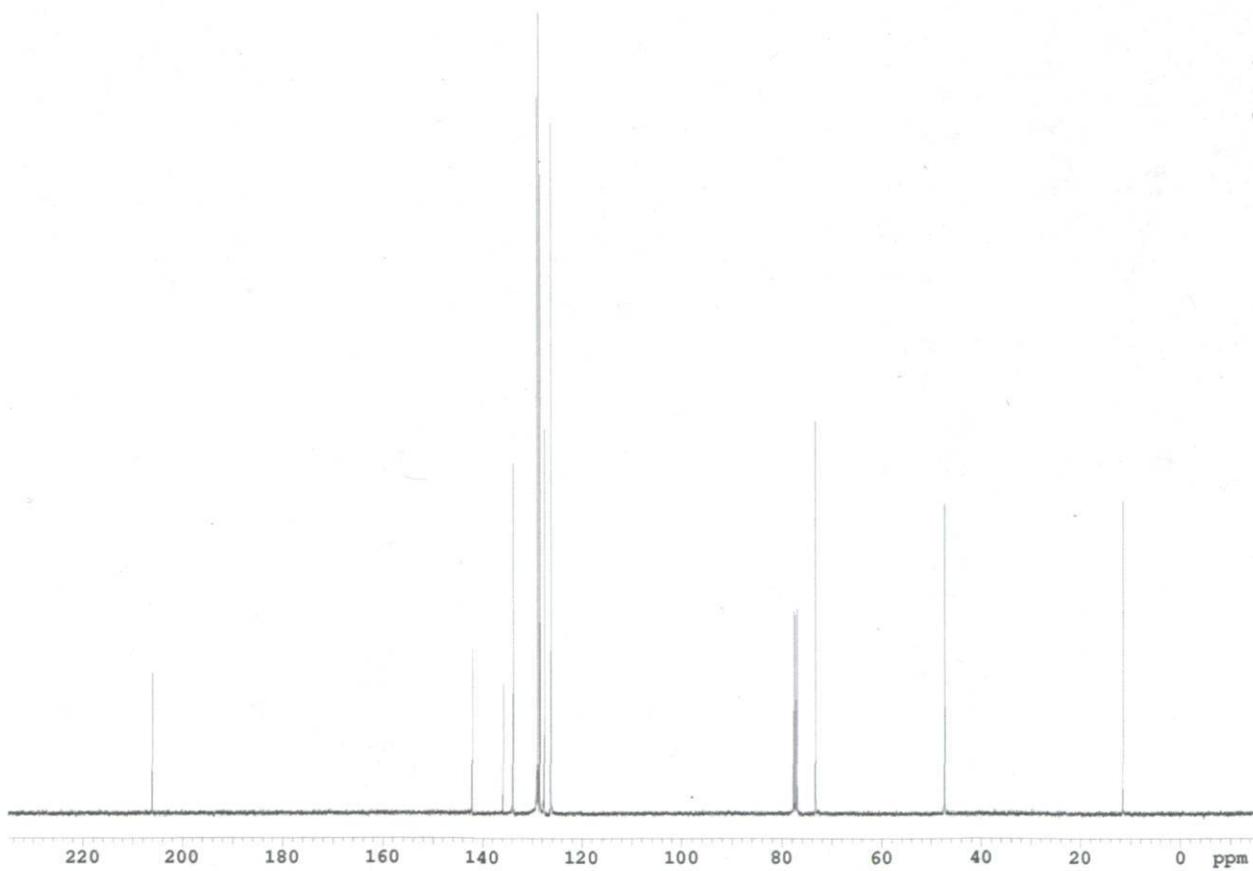
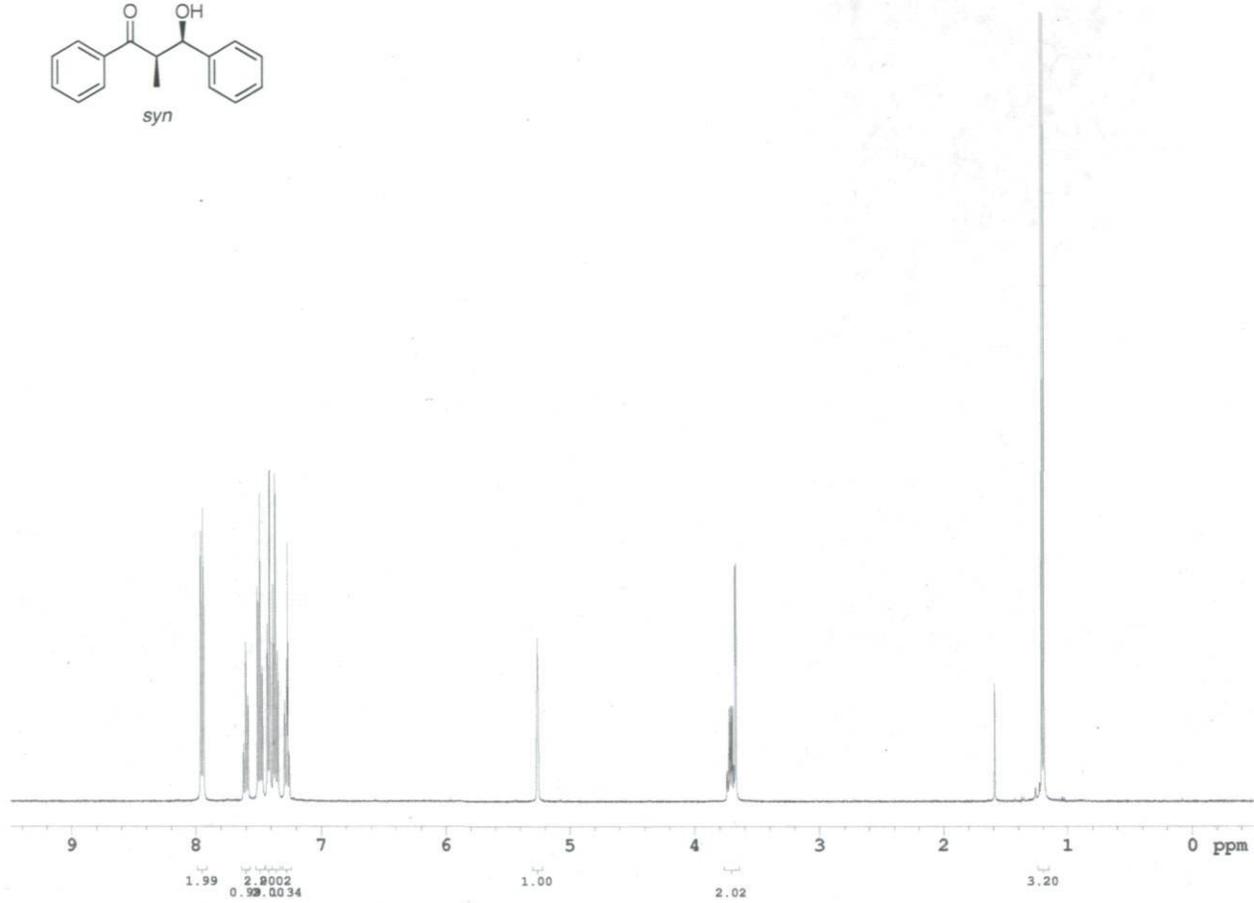
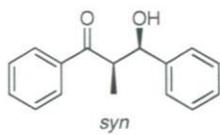
## **Annexes**

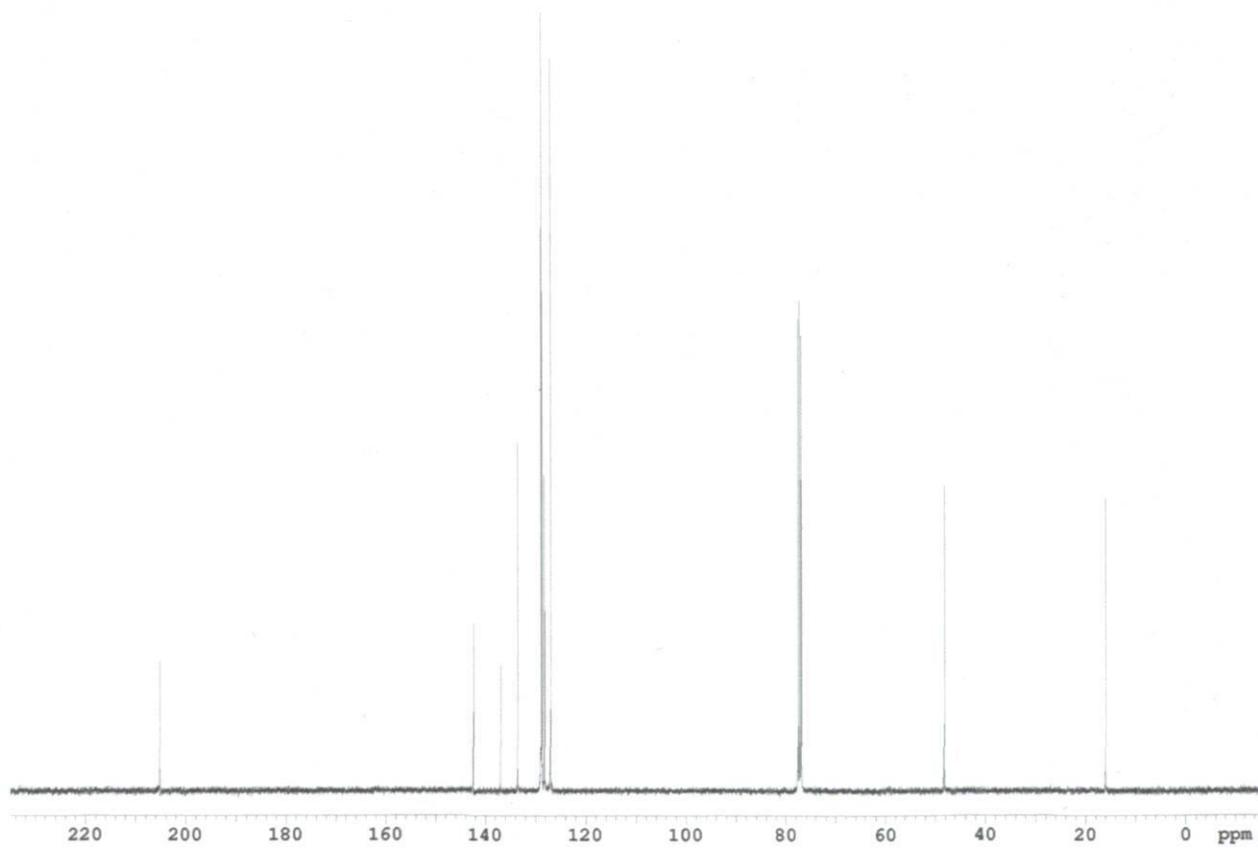
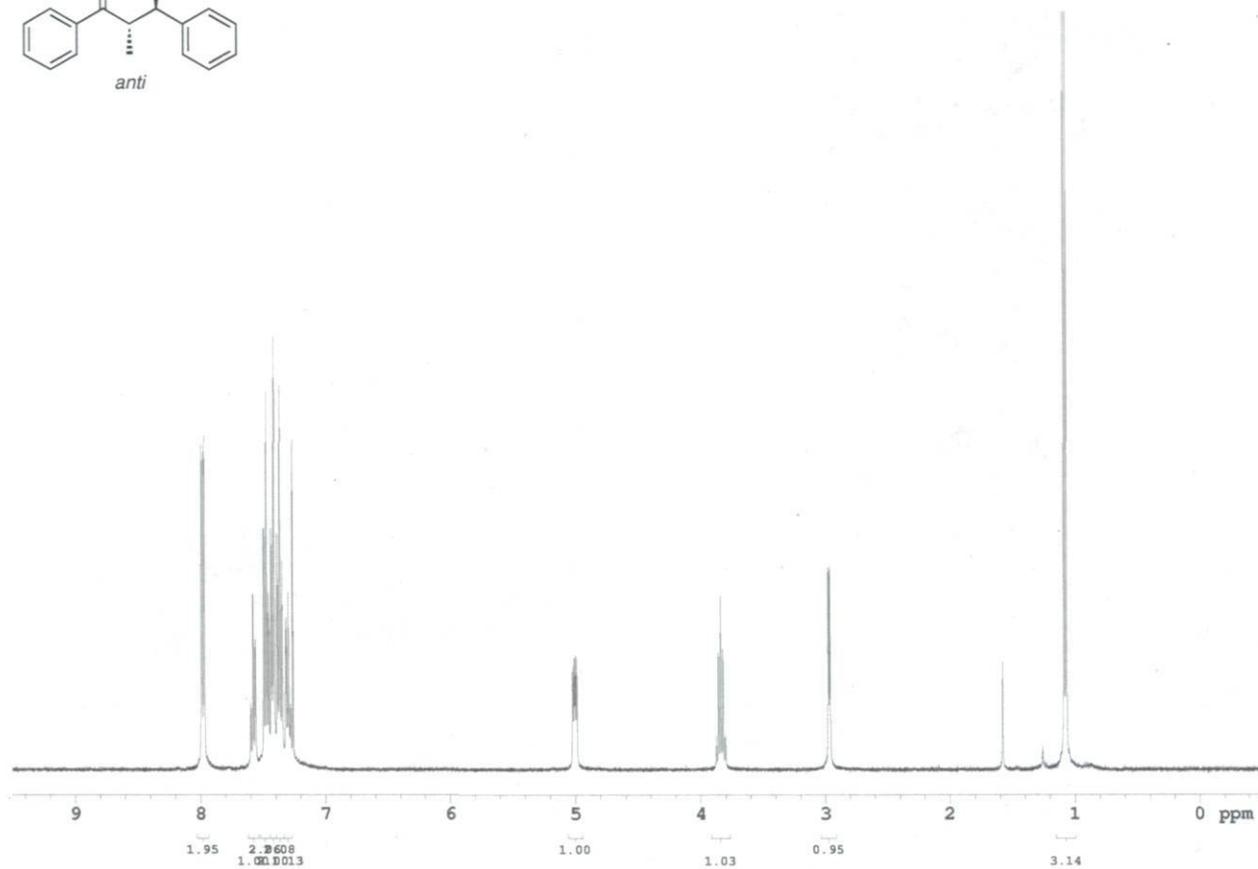
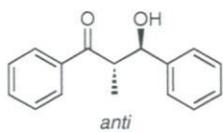


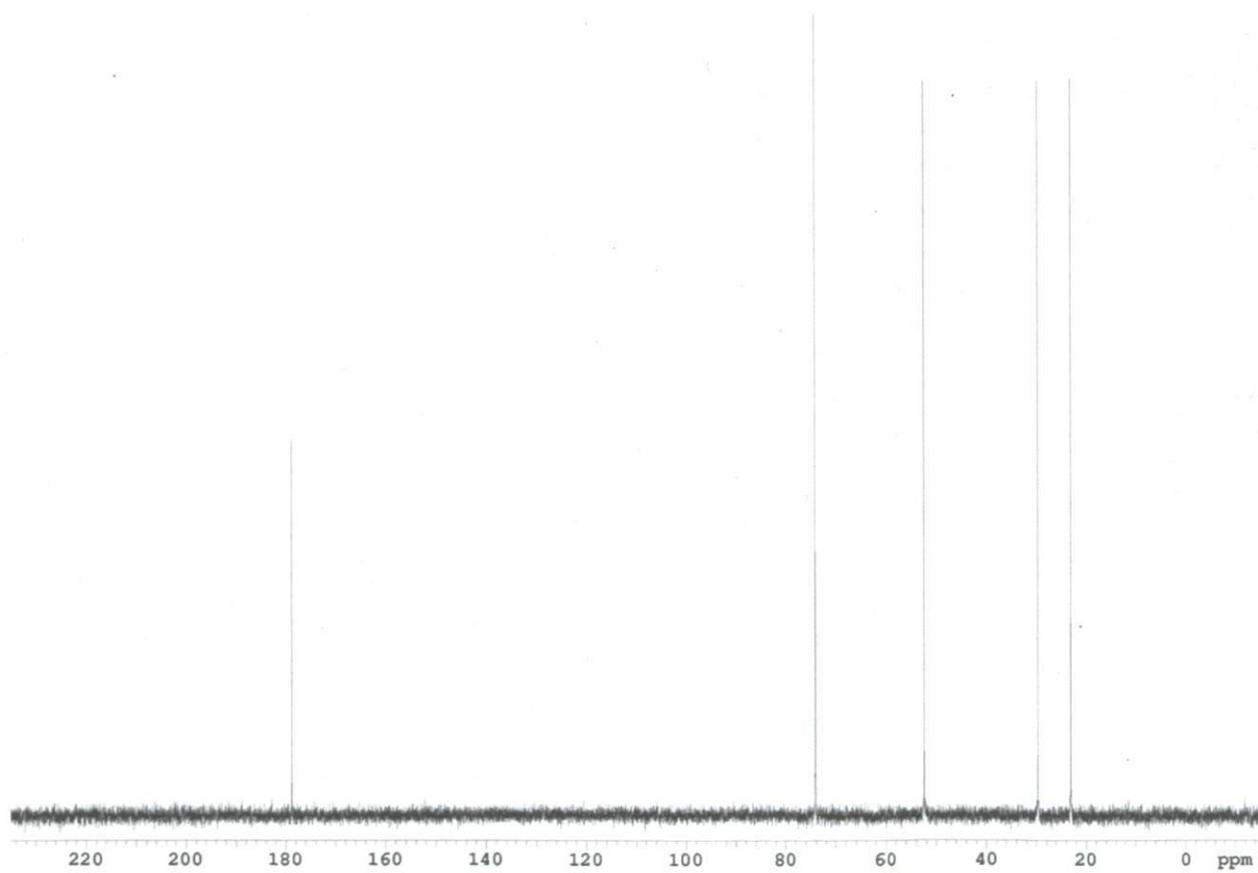
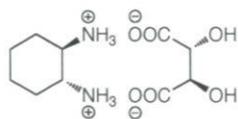


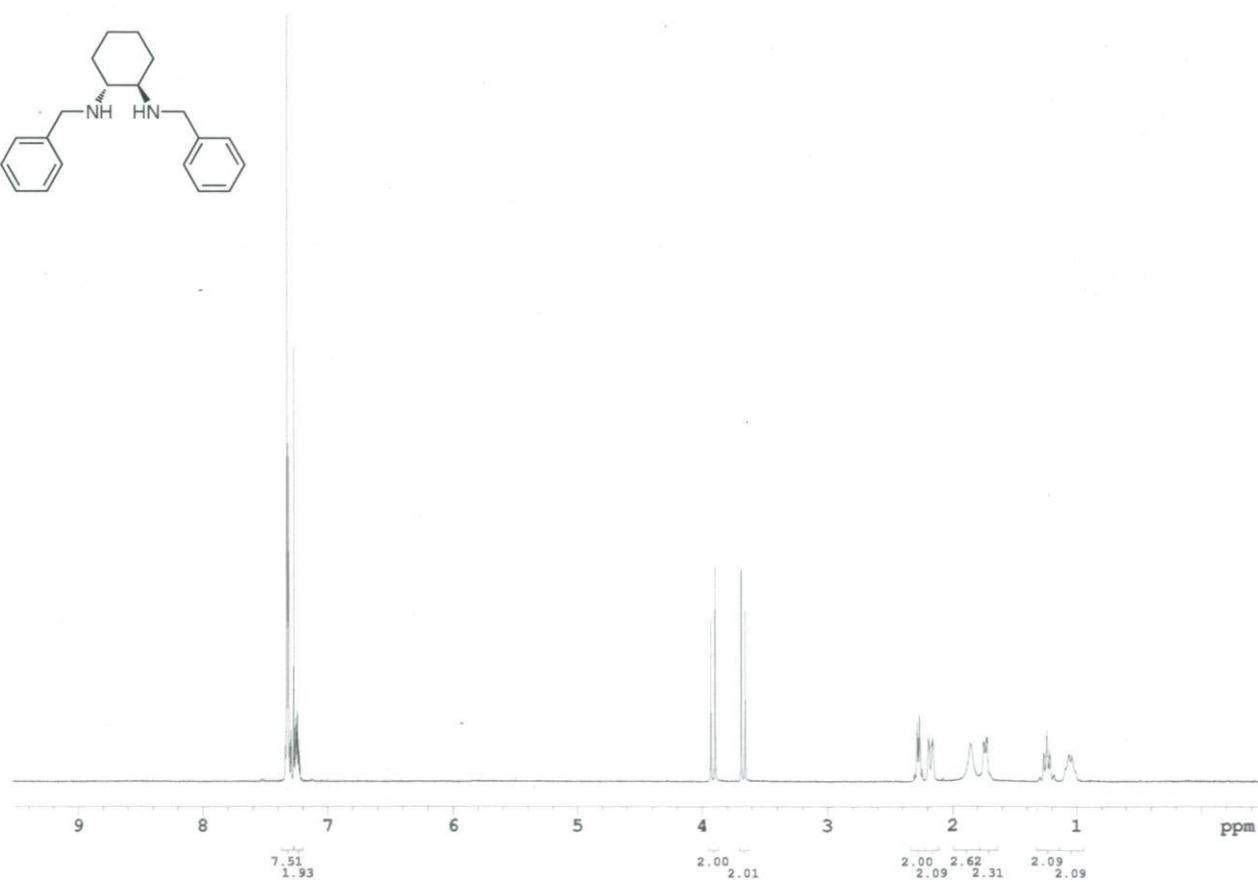
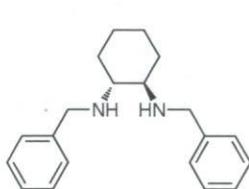
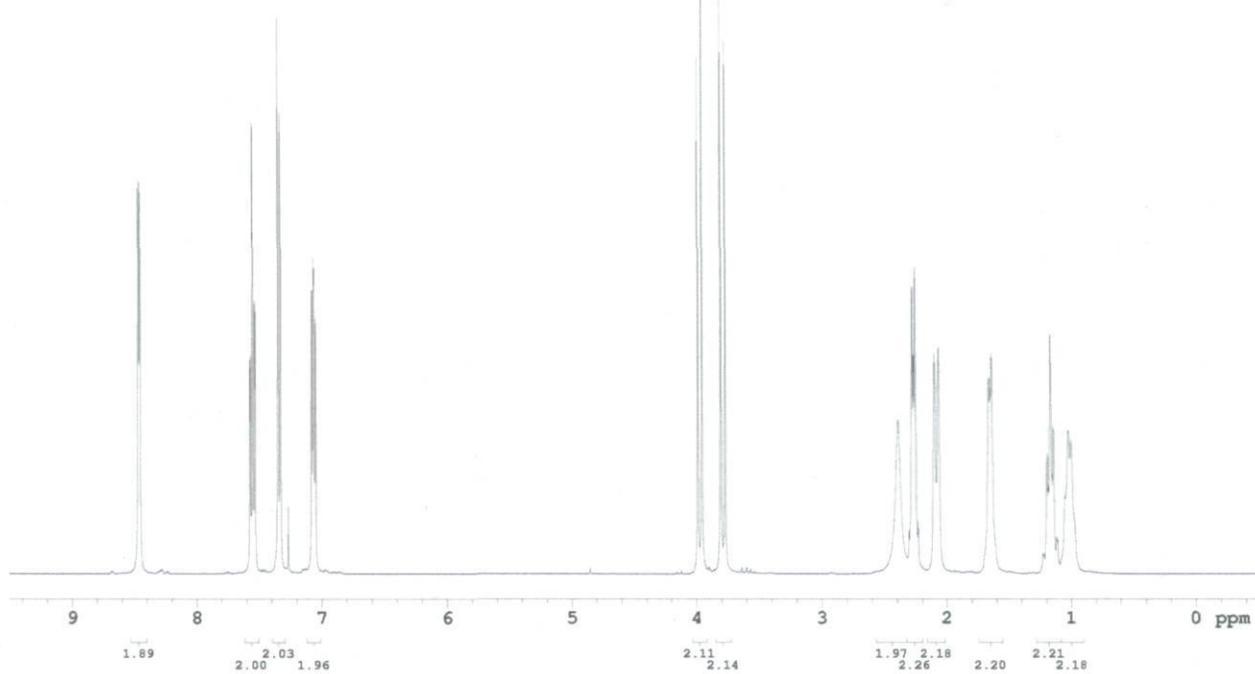
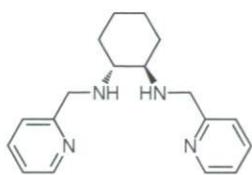


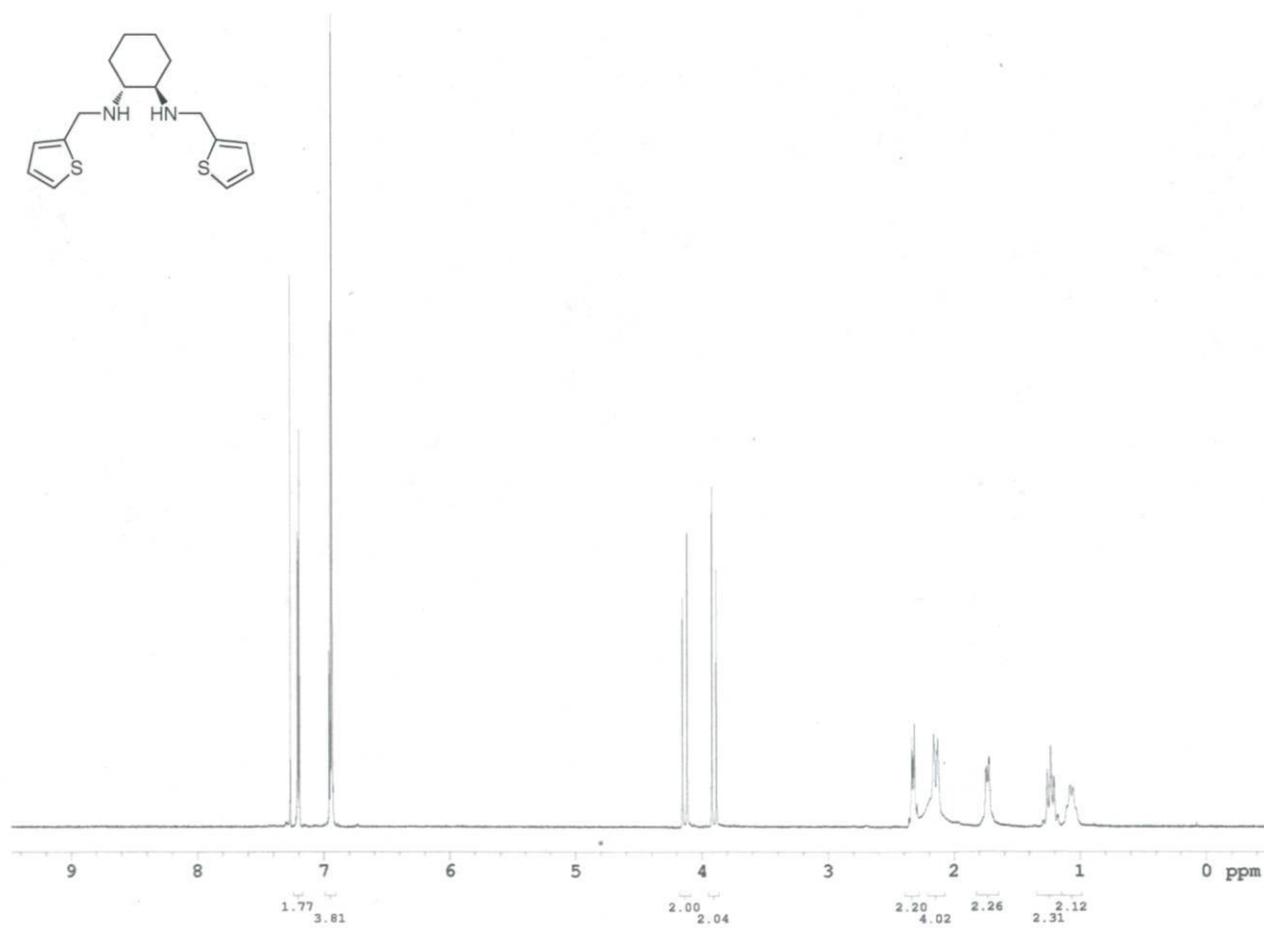
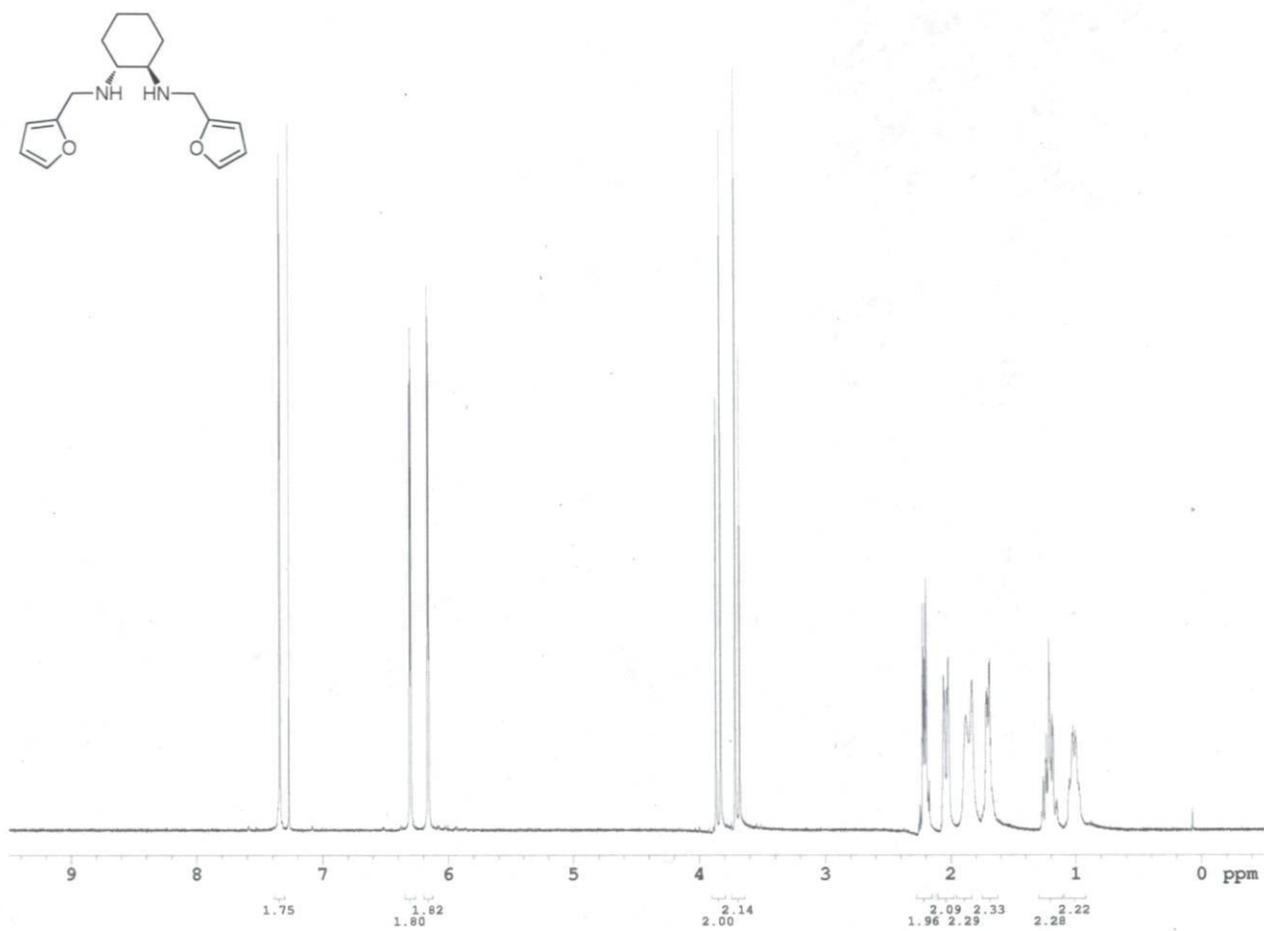


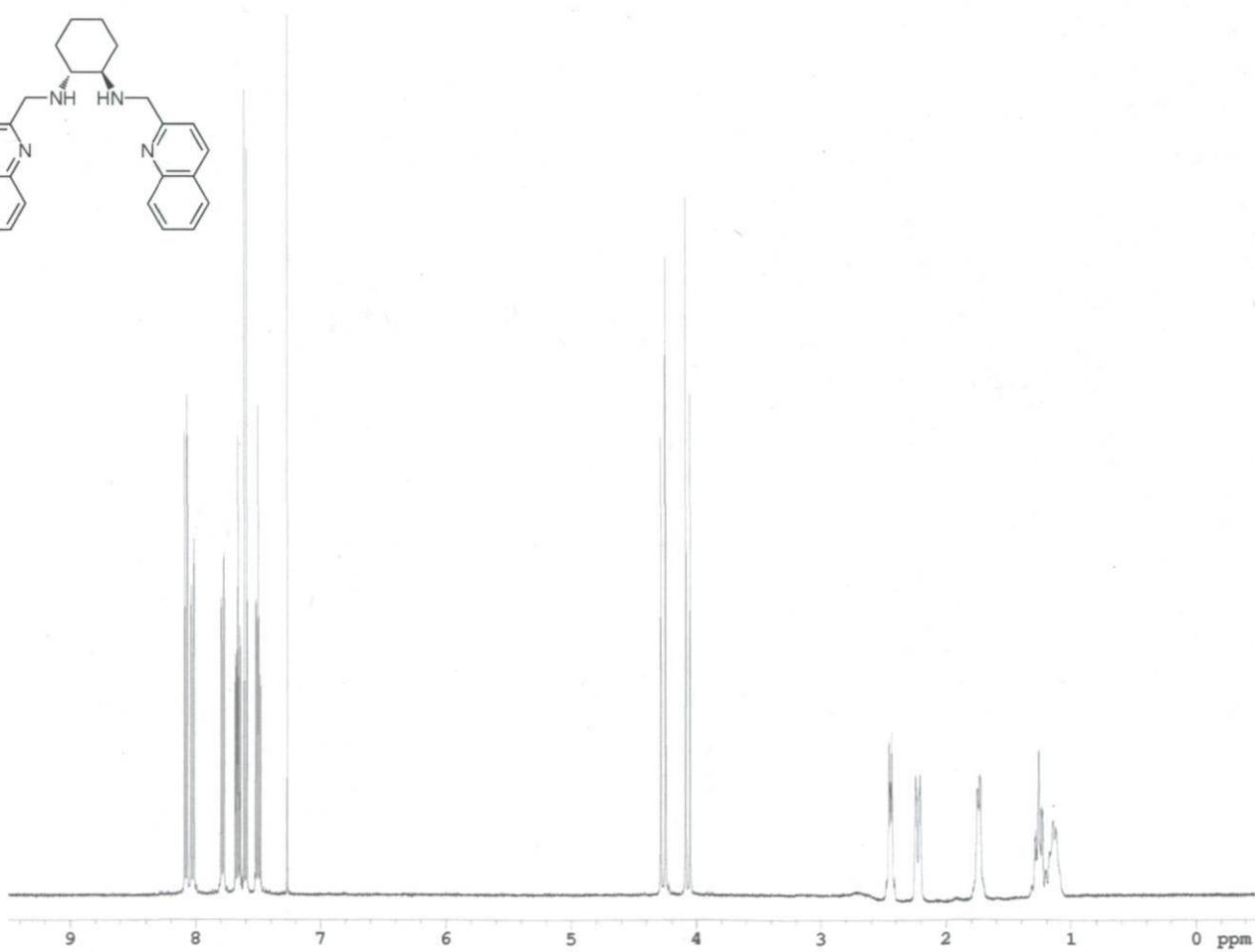
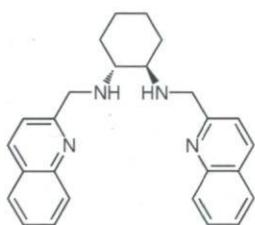
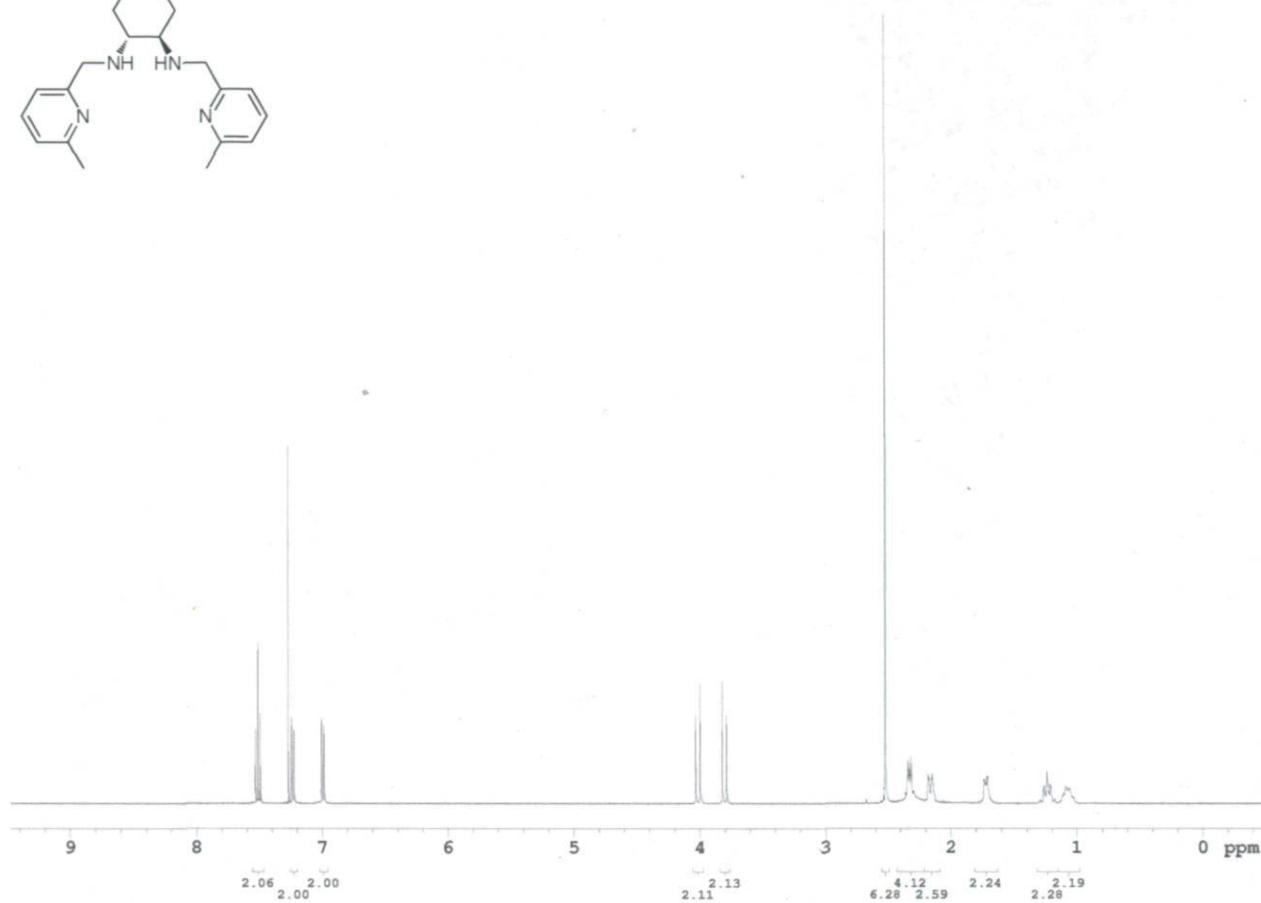
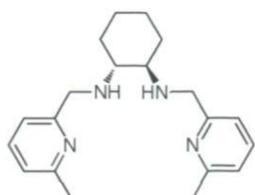


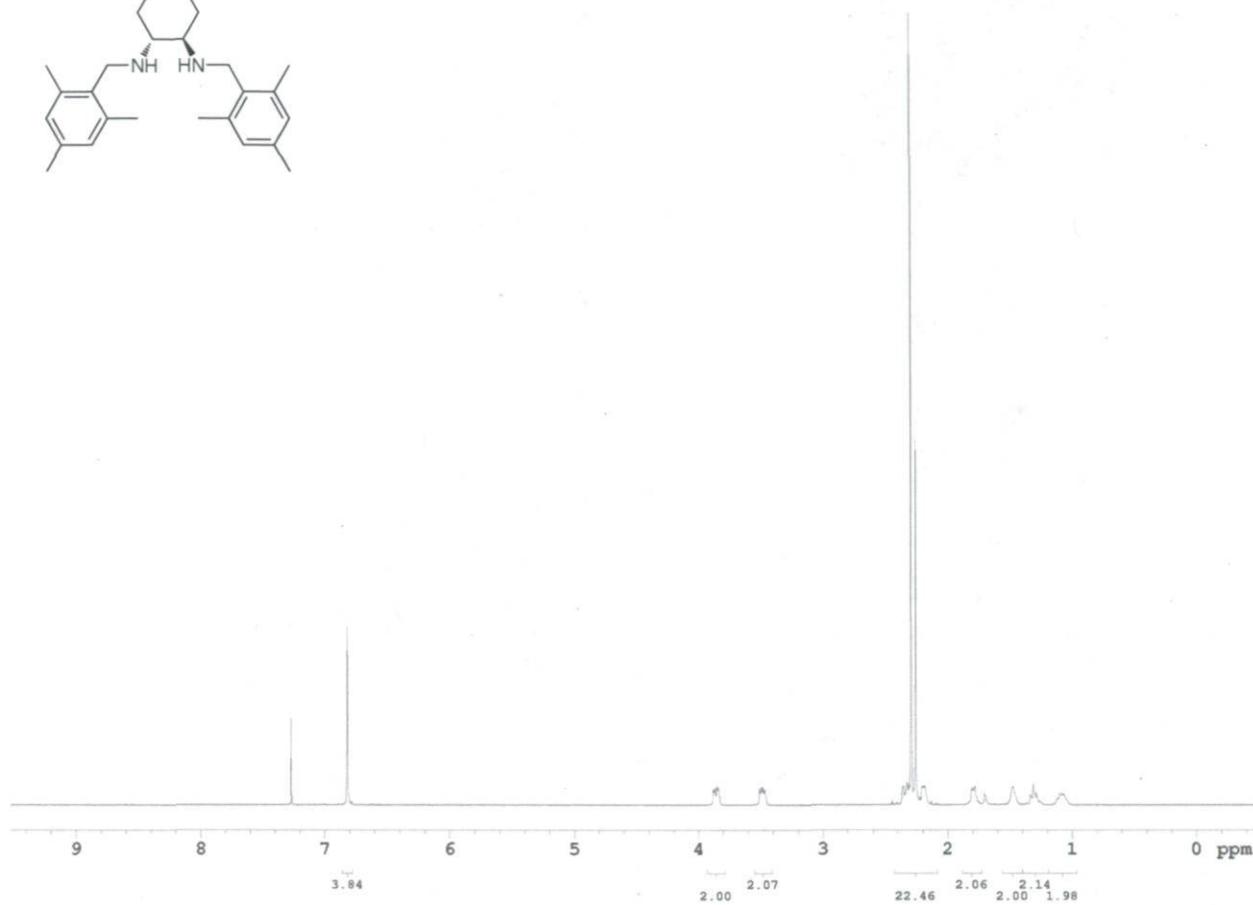
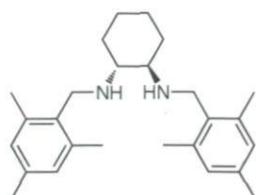


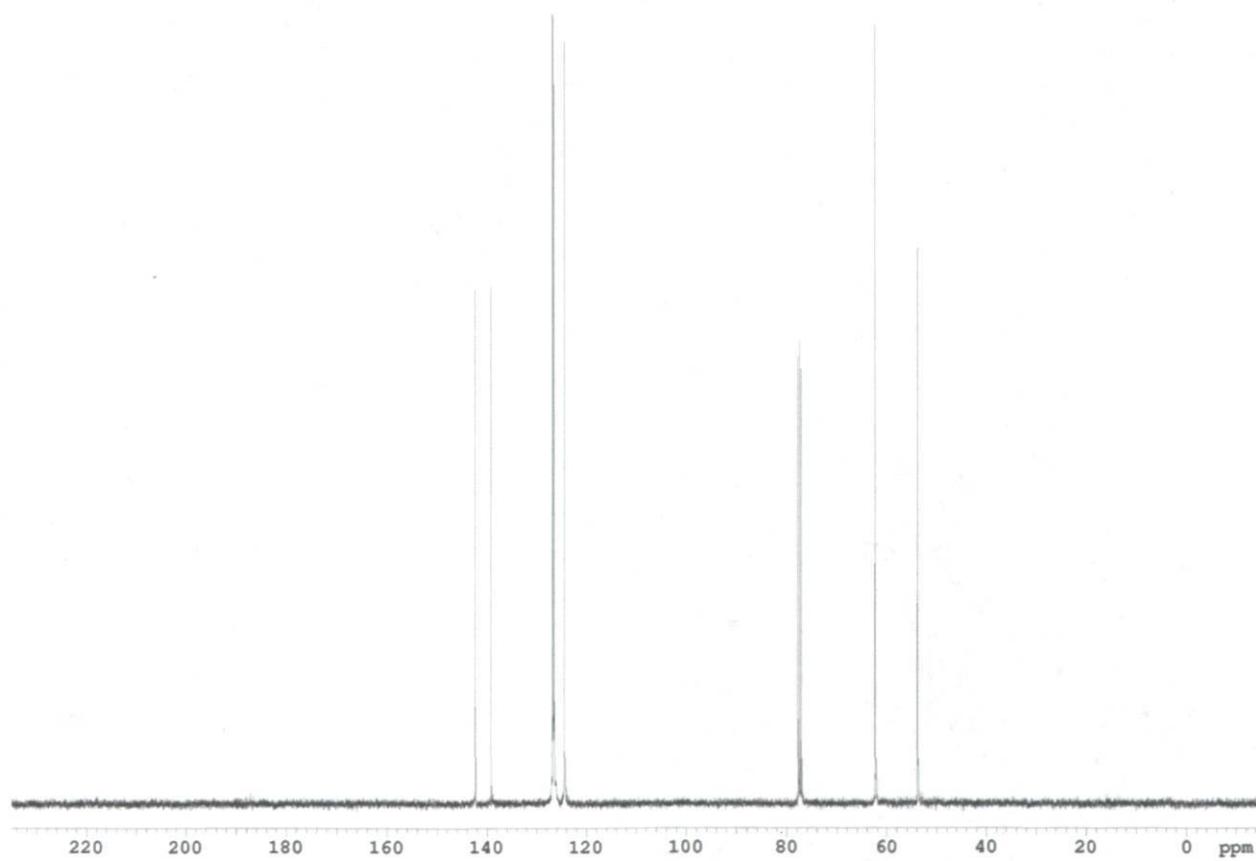
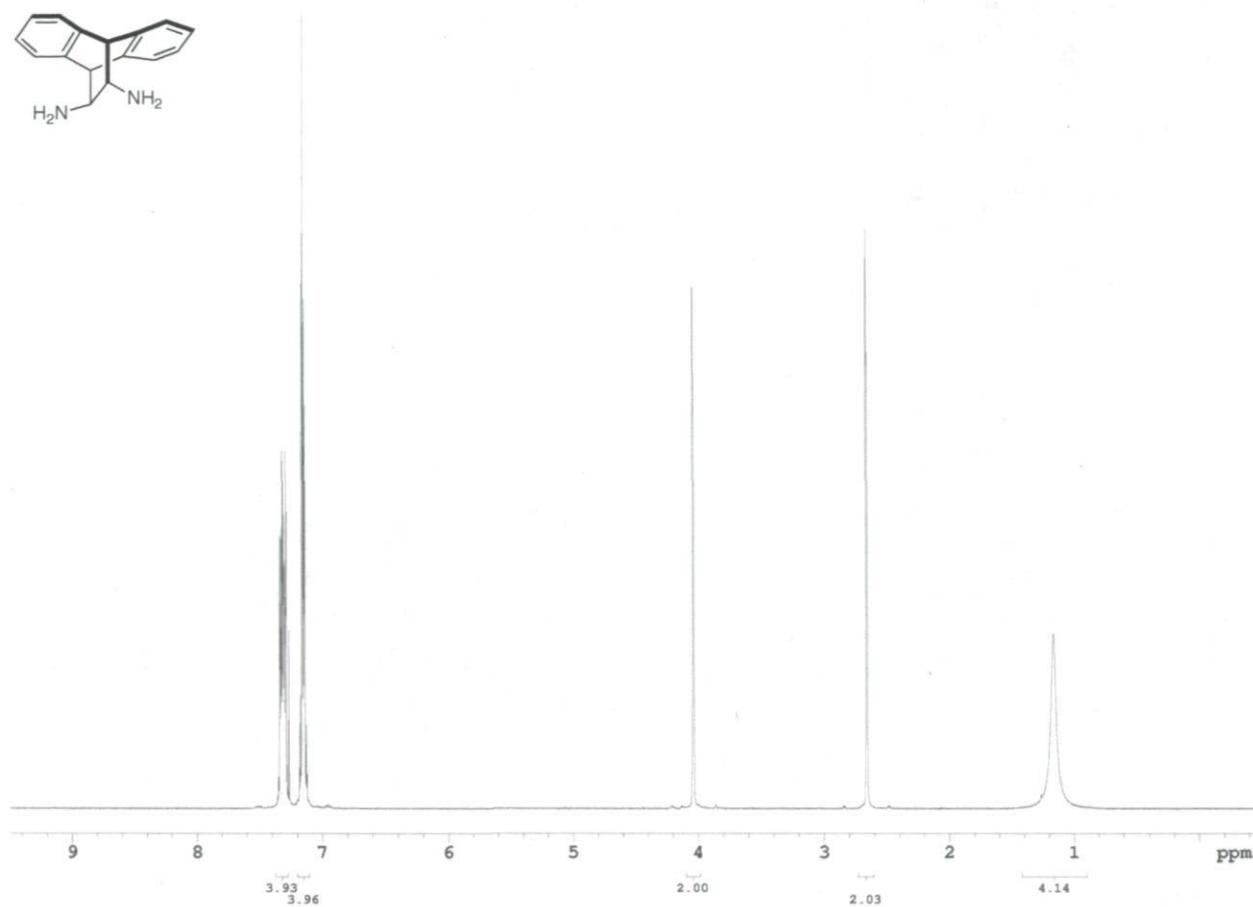
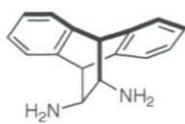


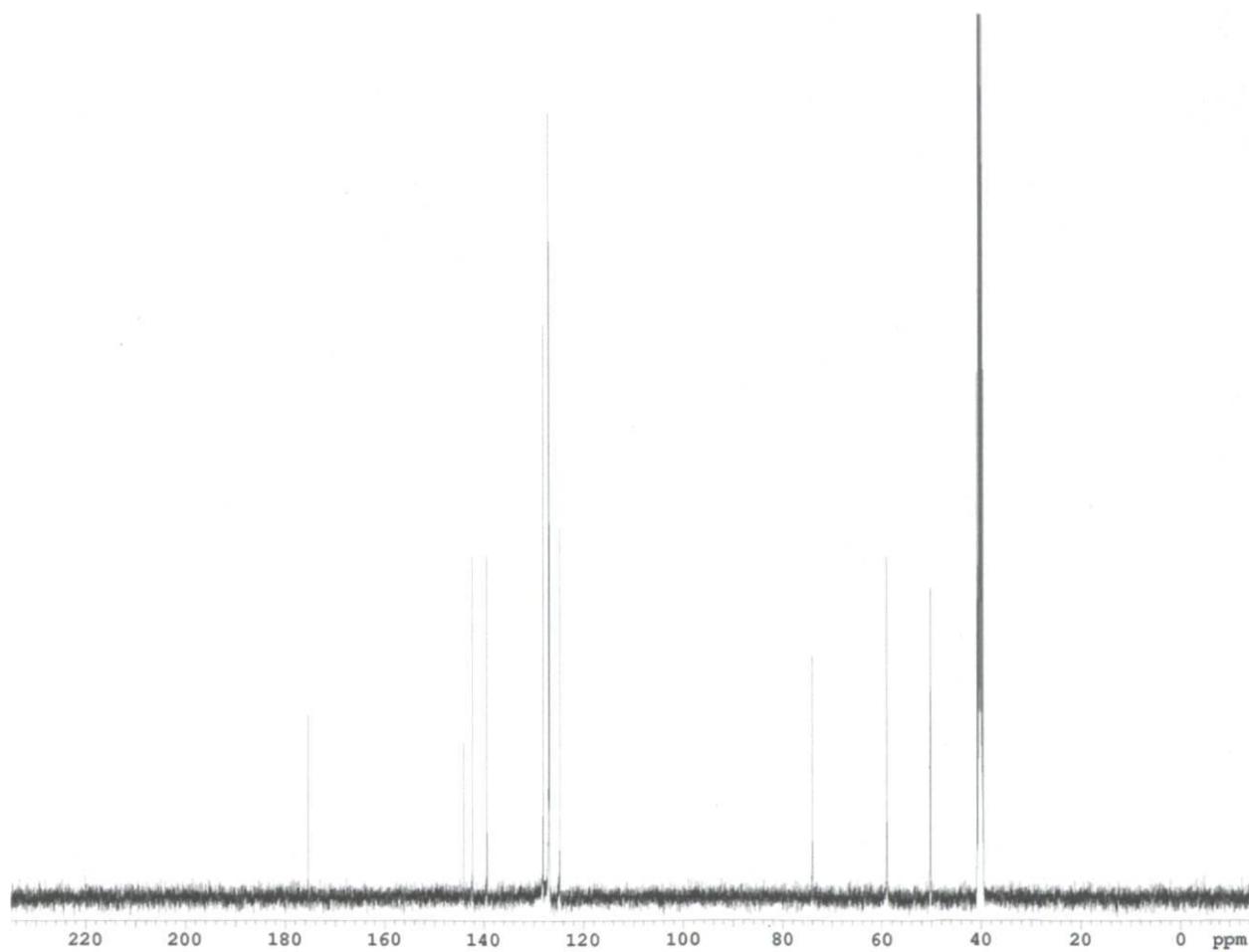
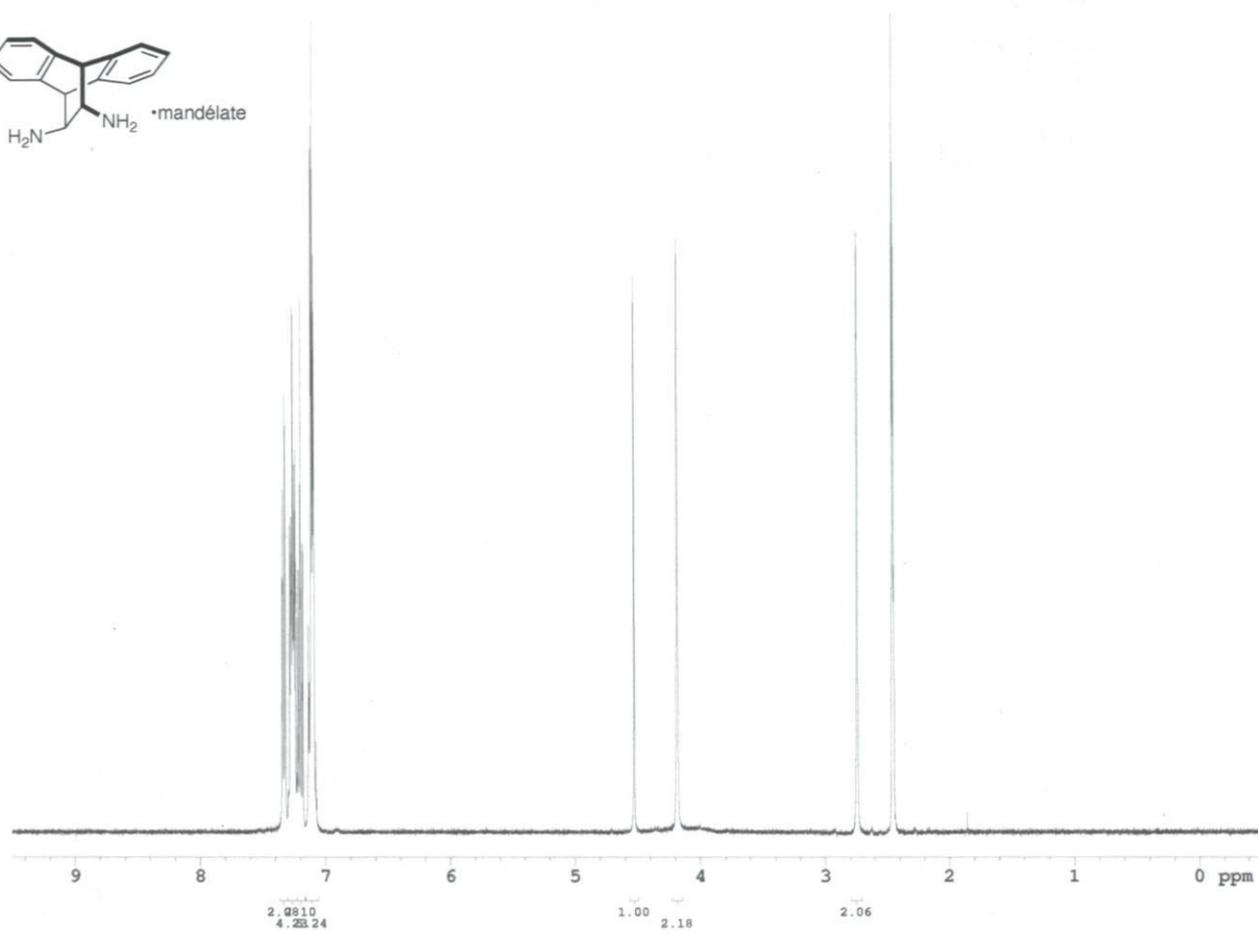
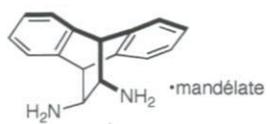


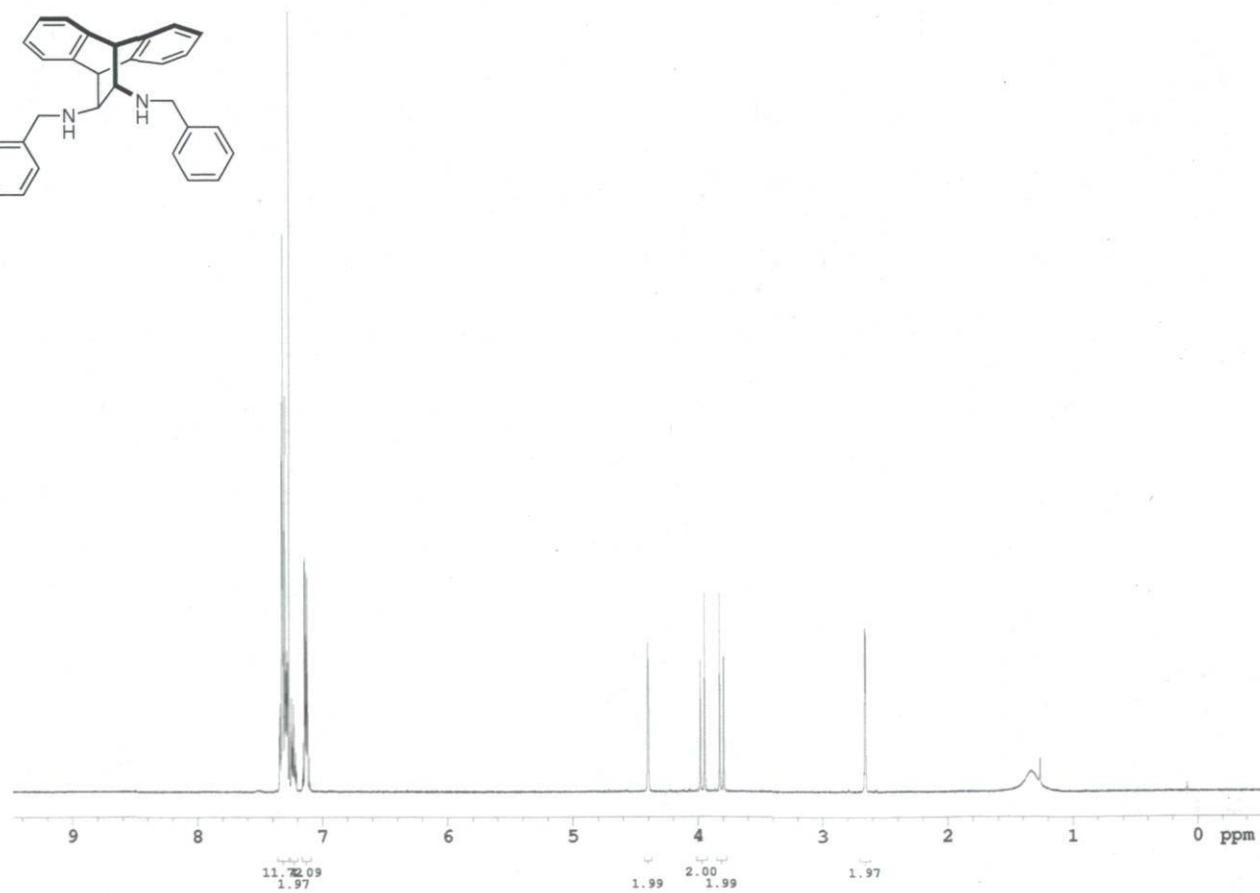
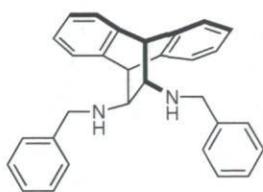
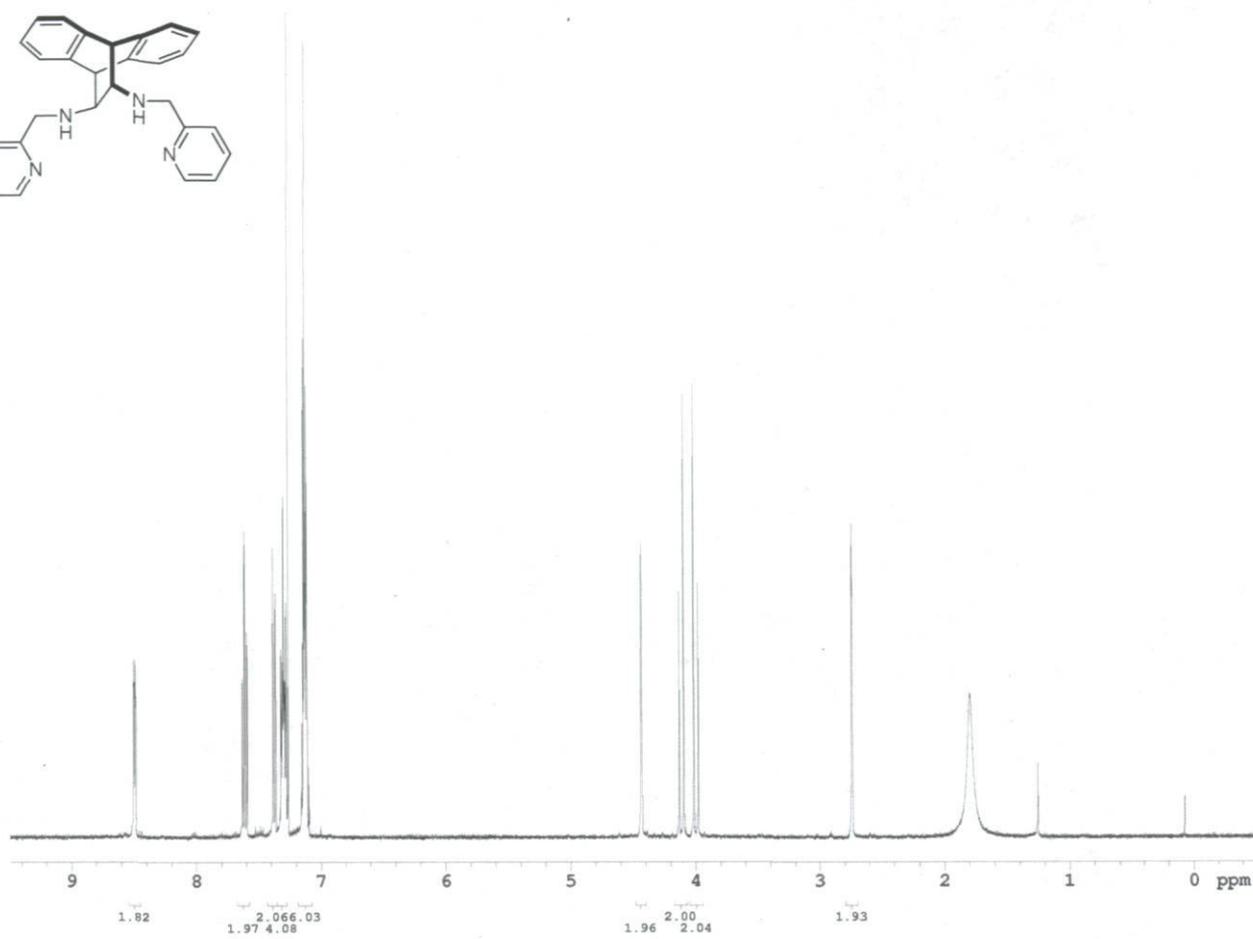
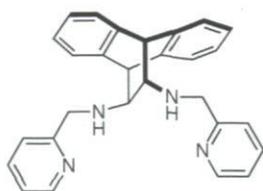


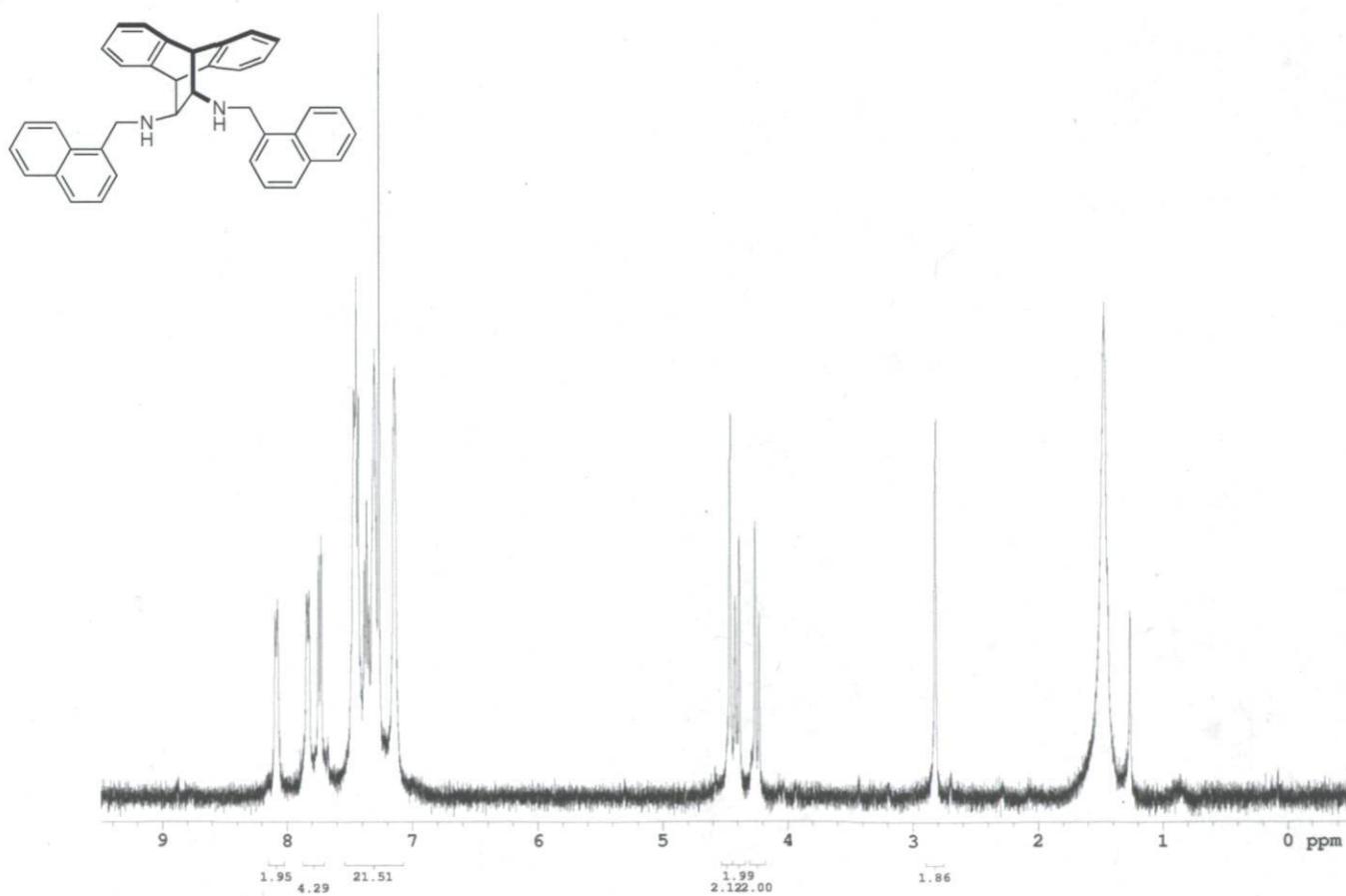
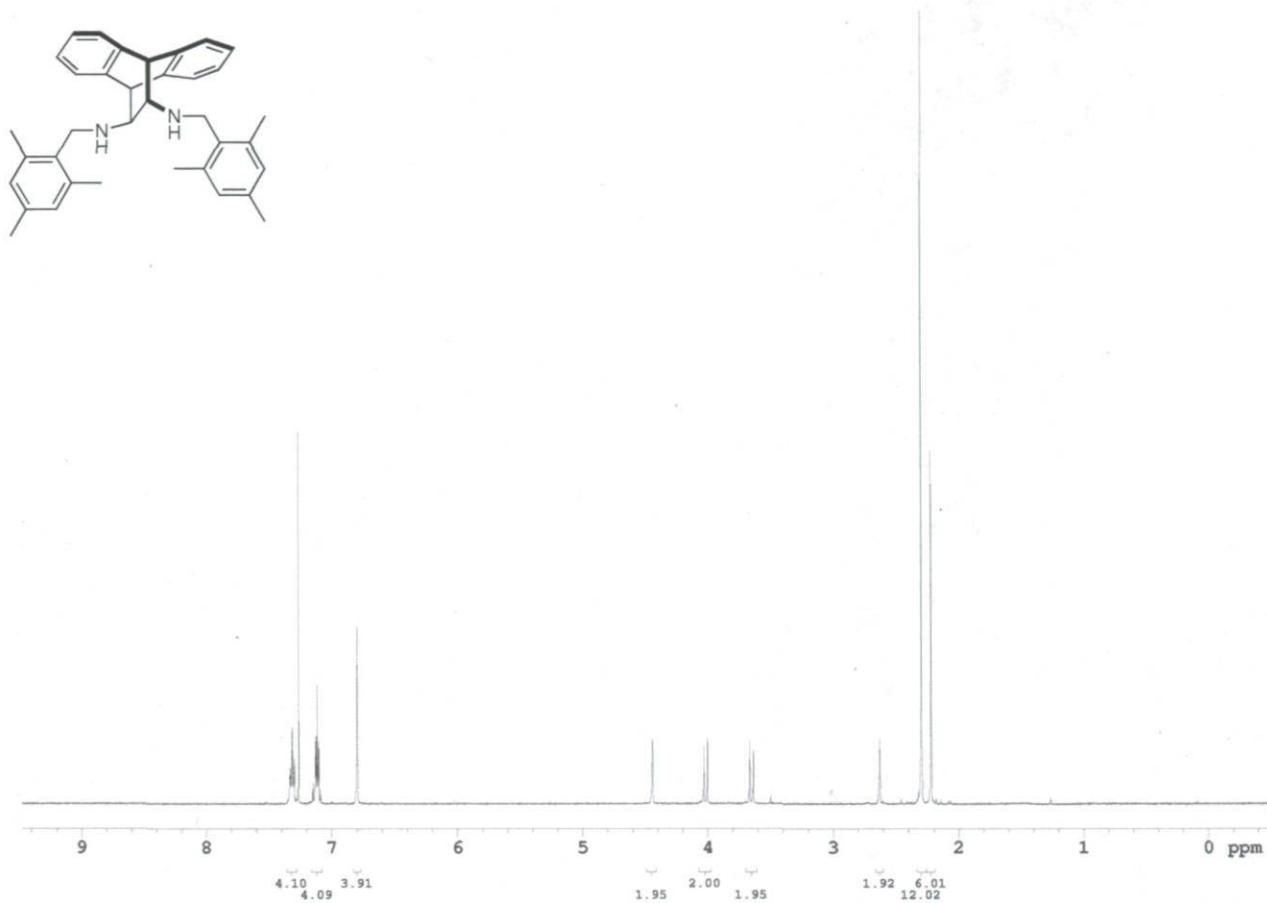


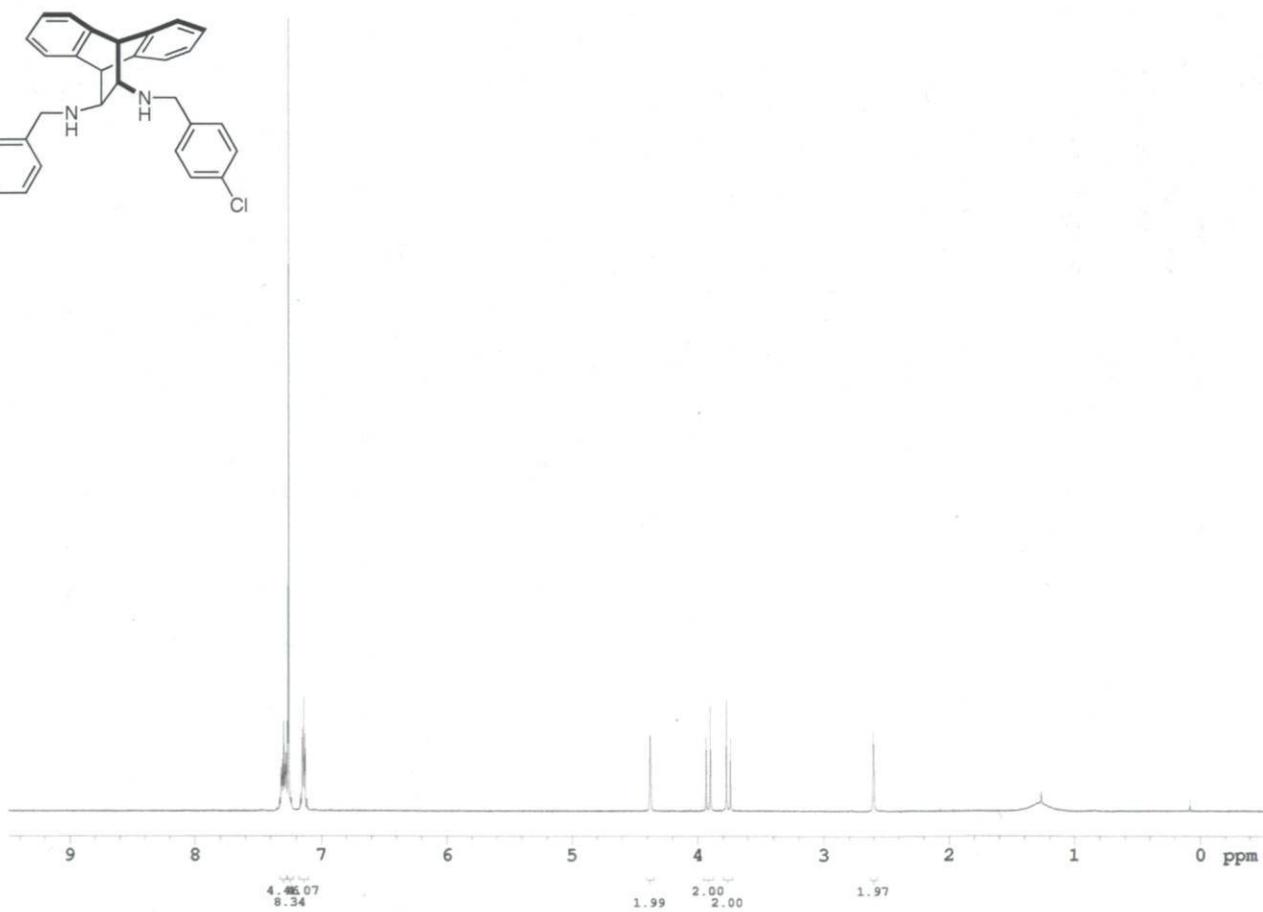
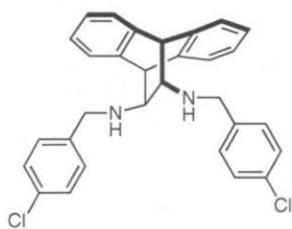
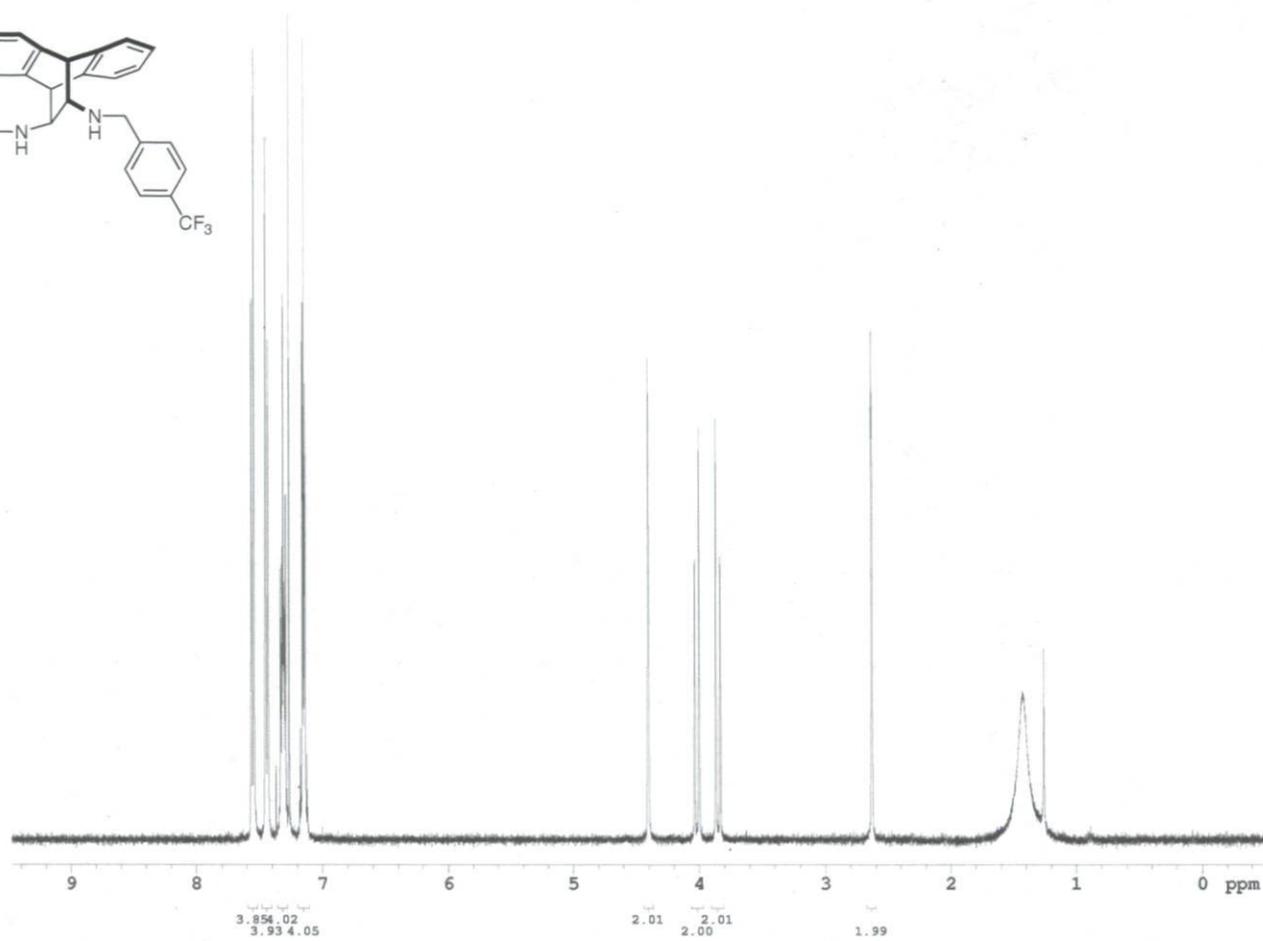
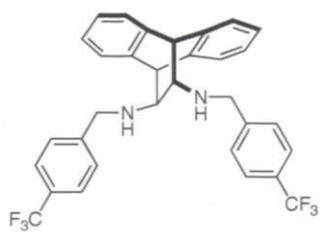


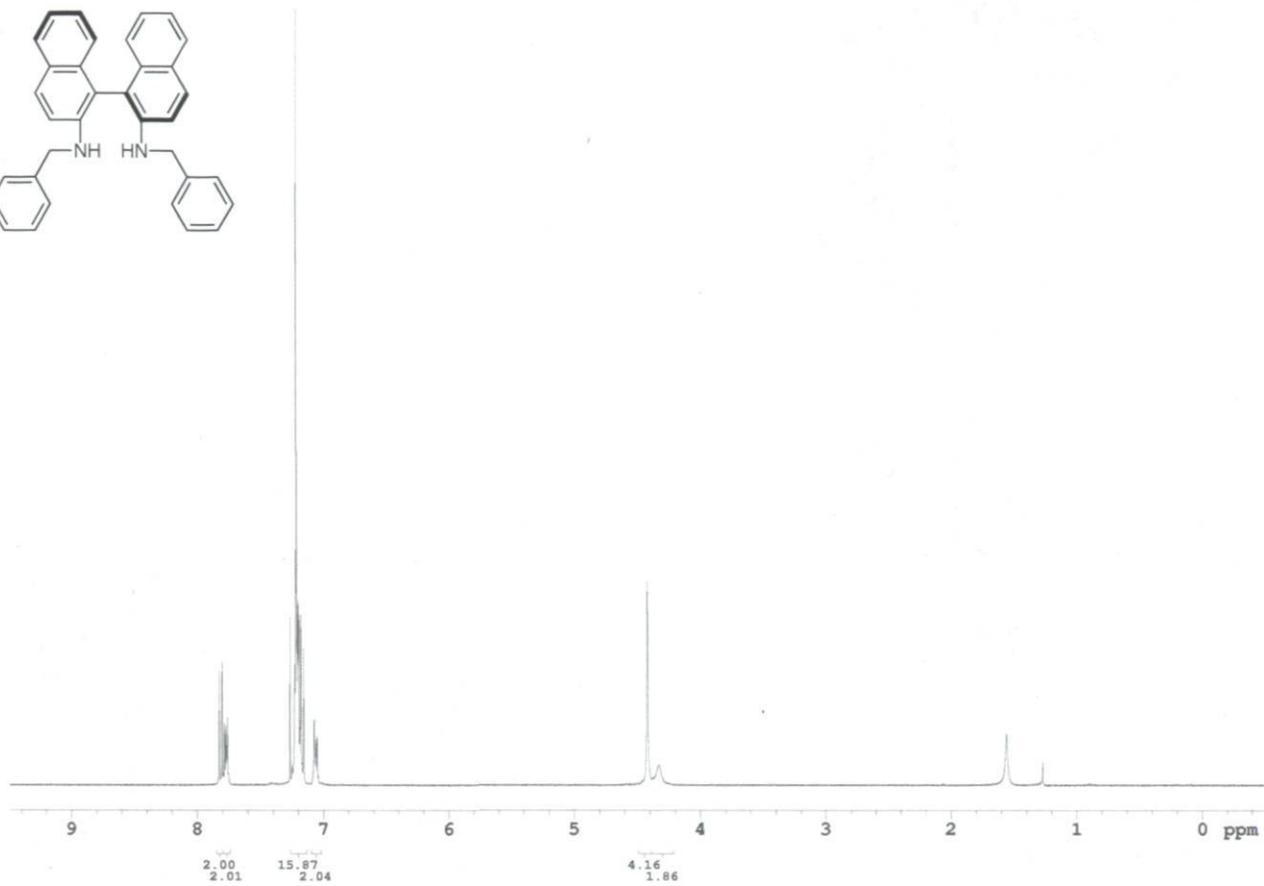
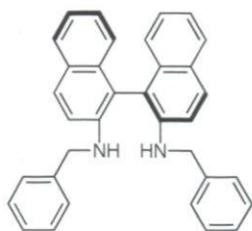


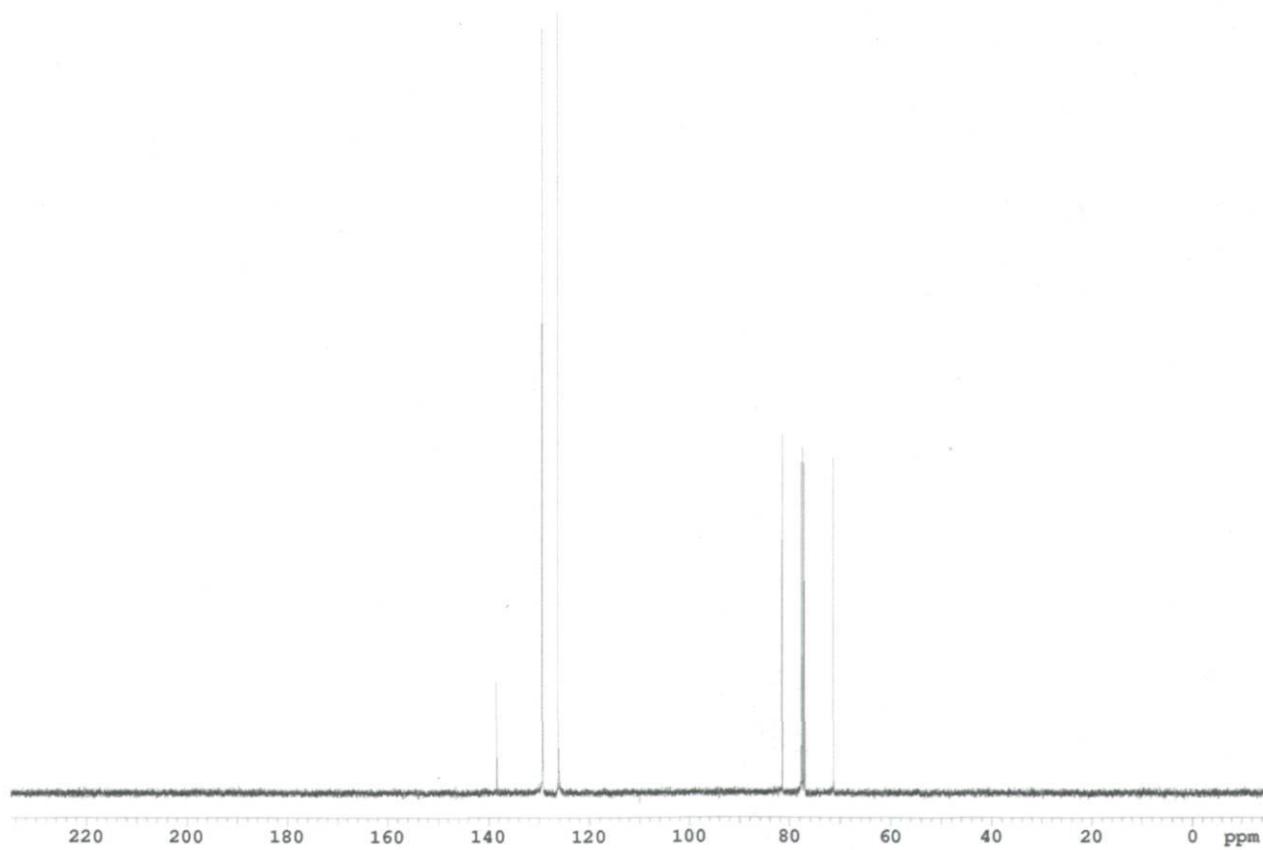
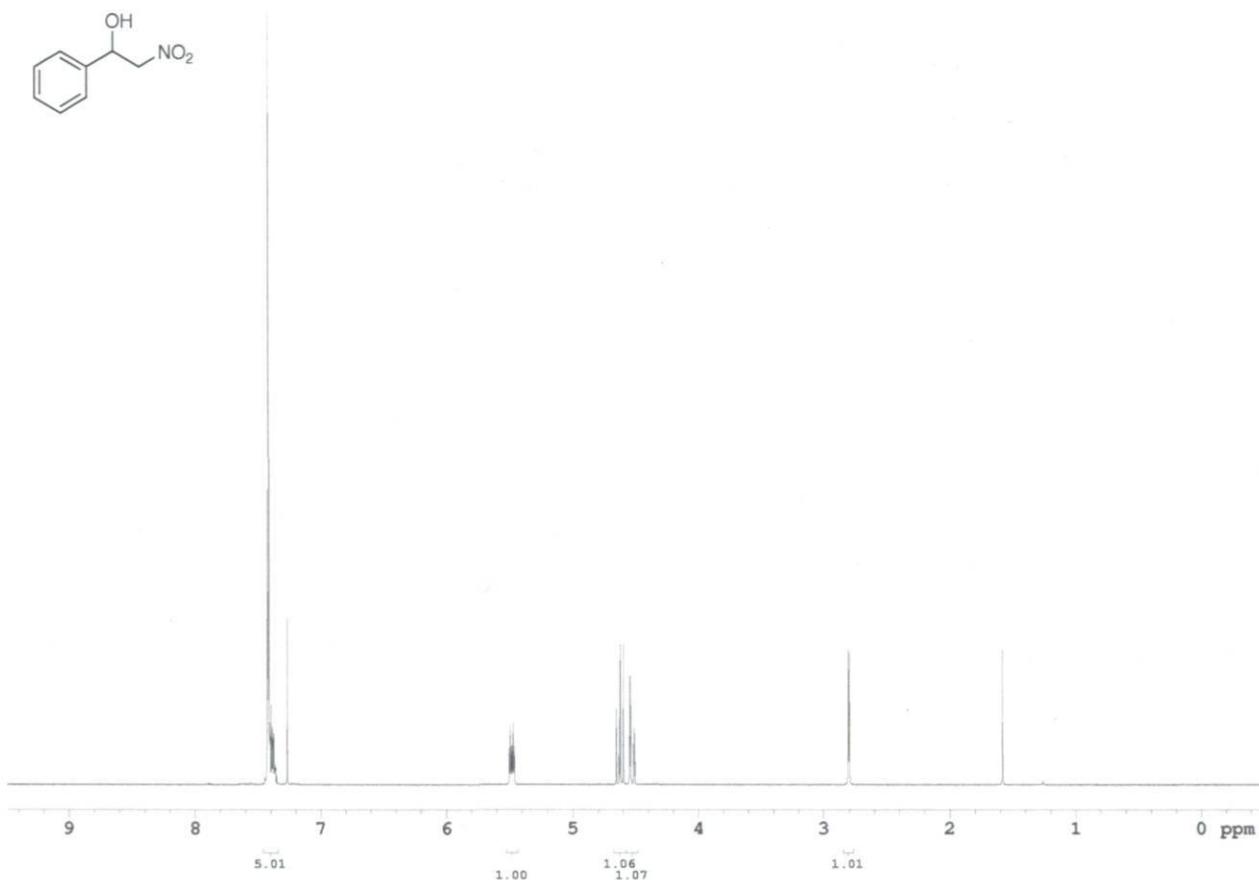
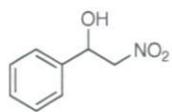


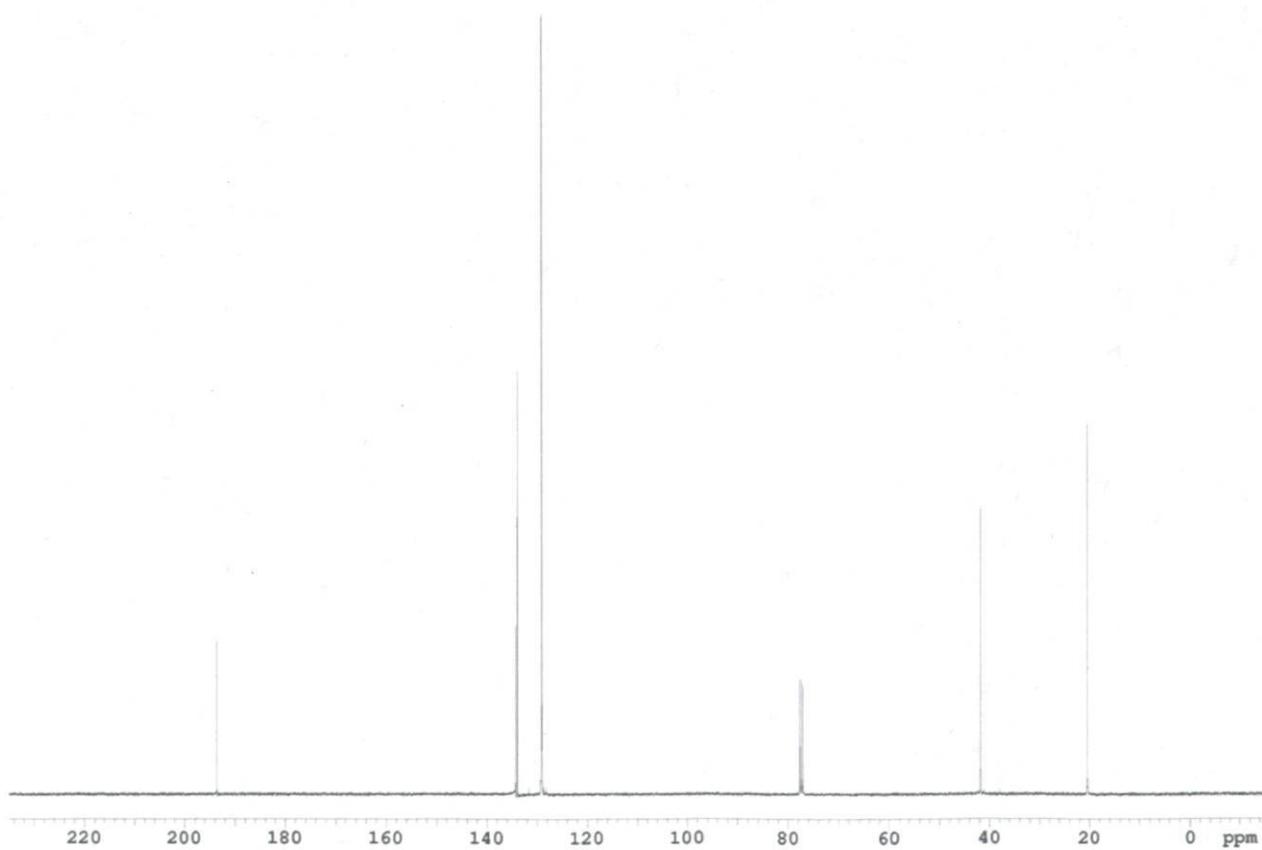
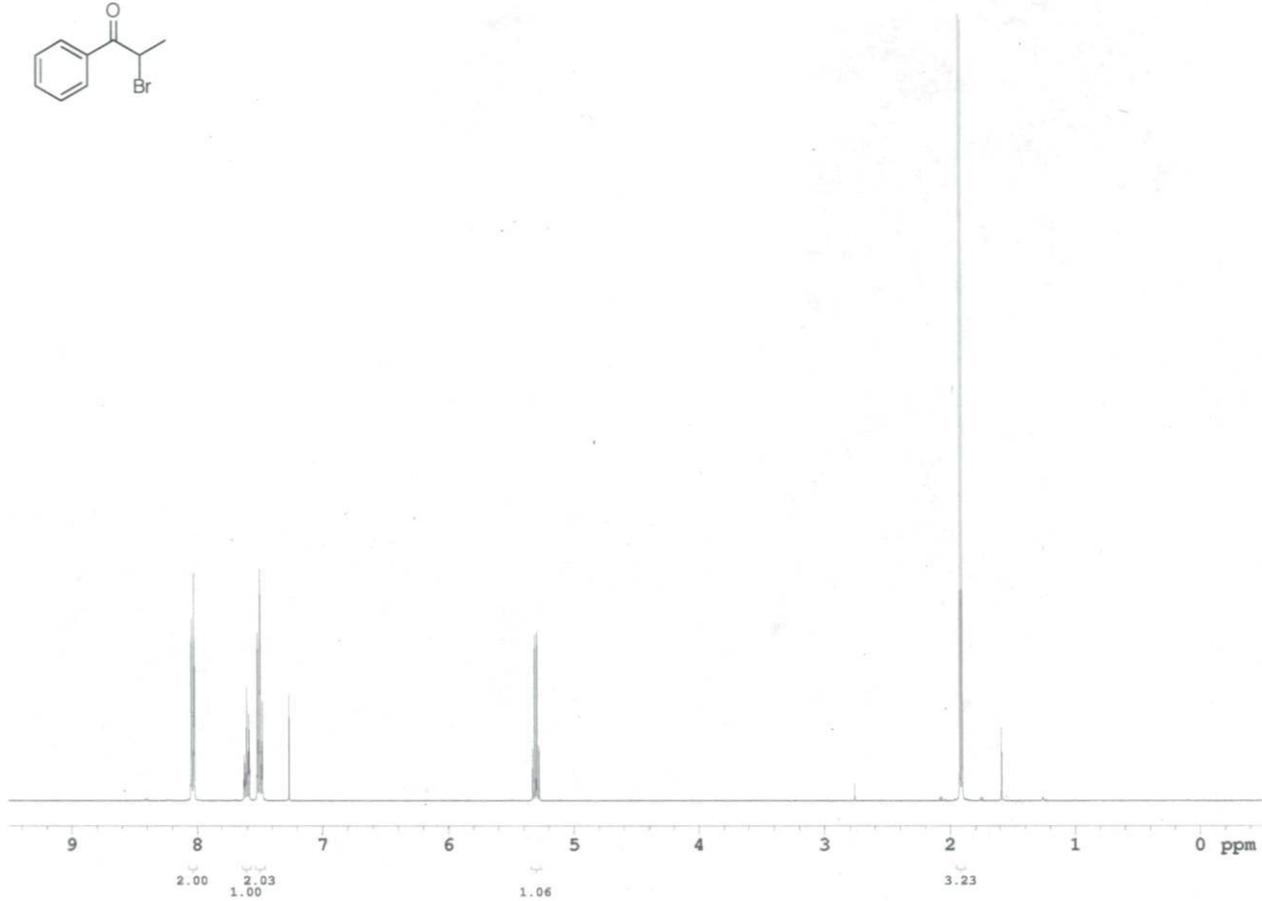
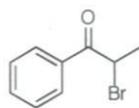


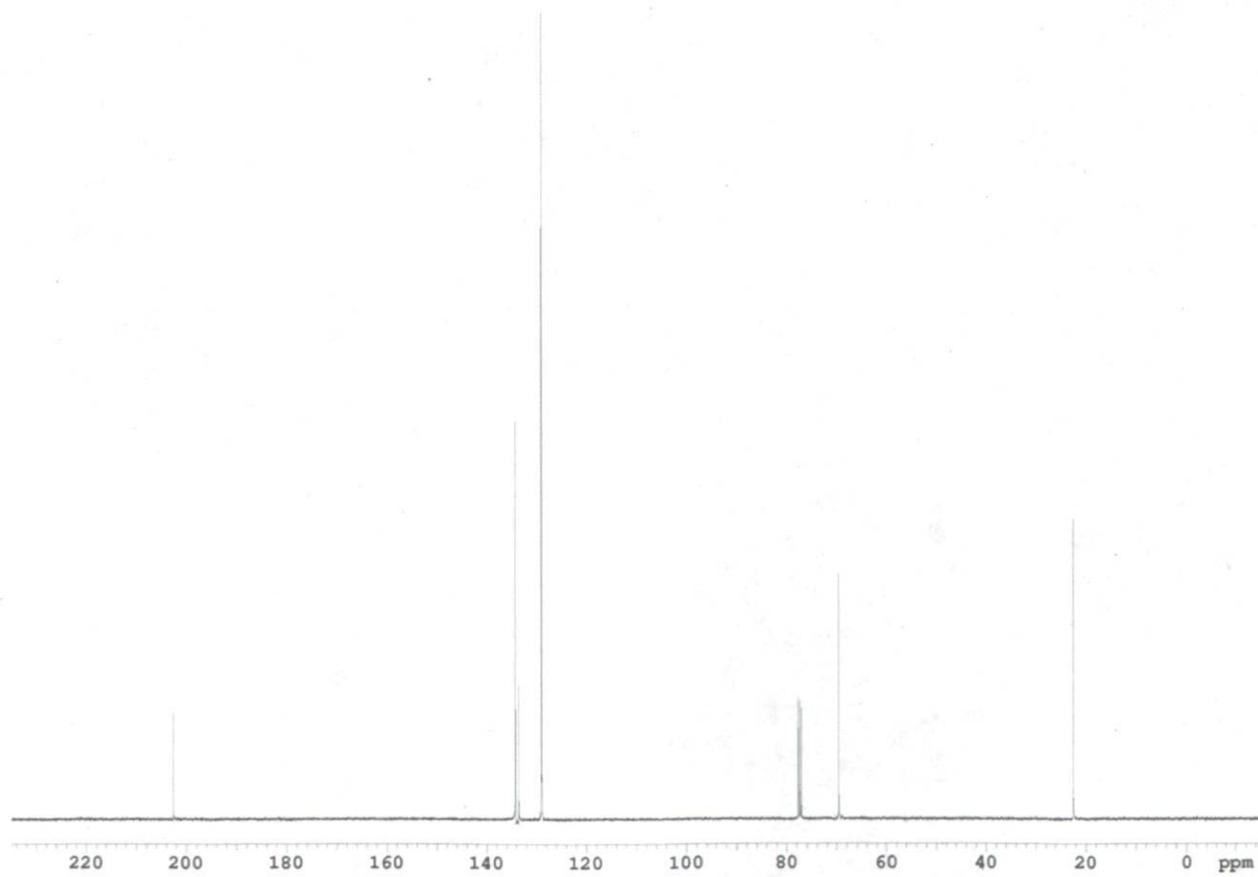
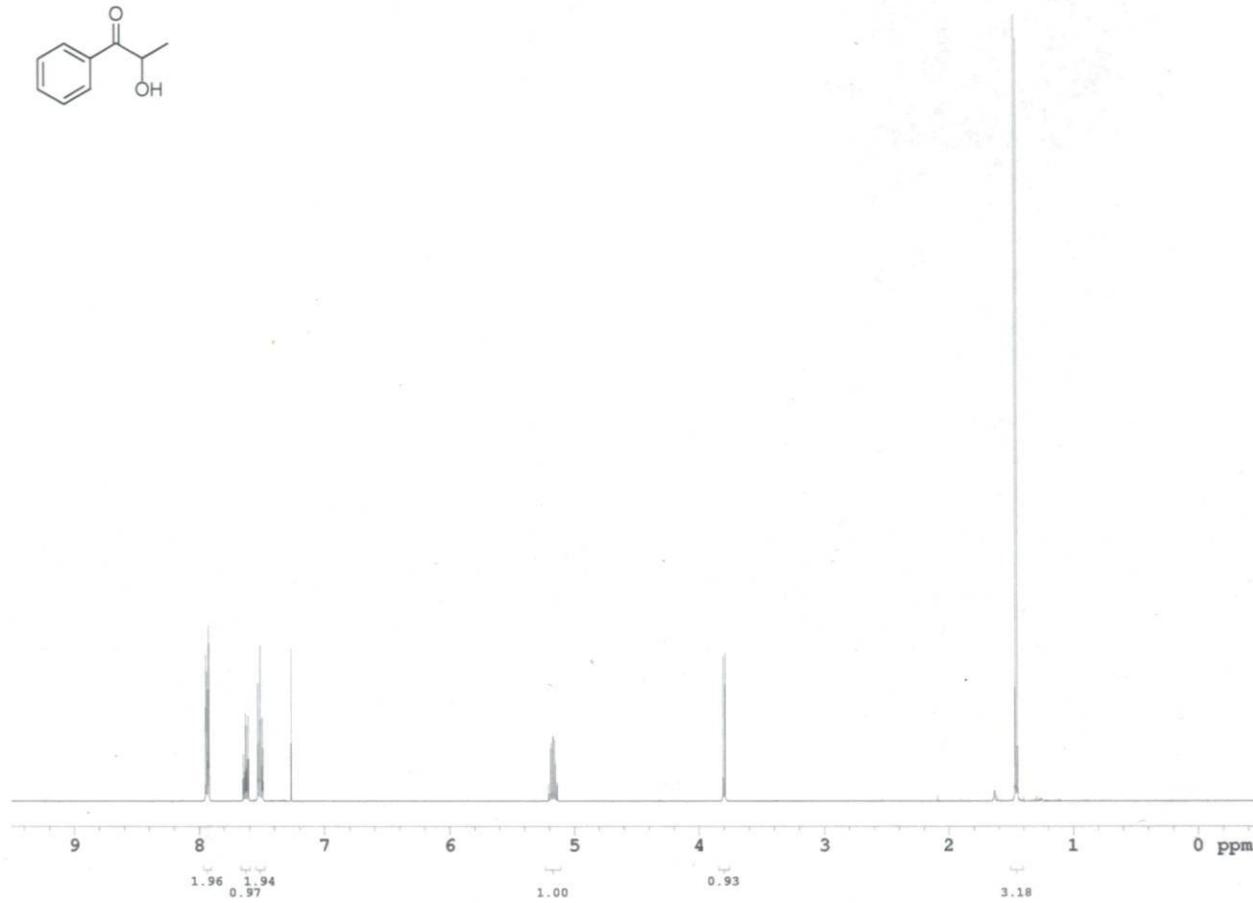
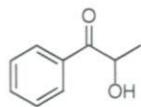


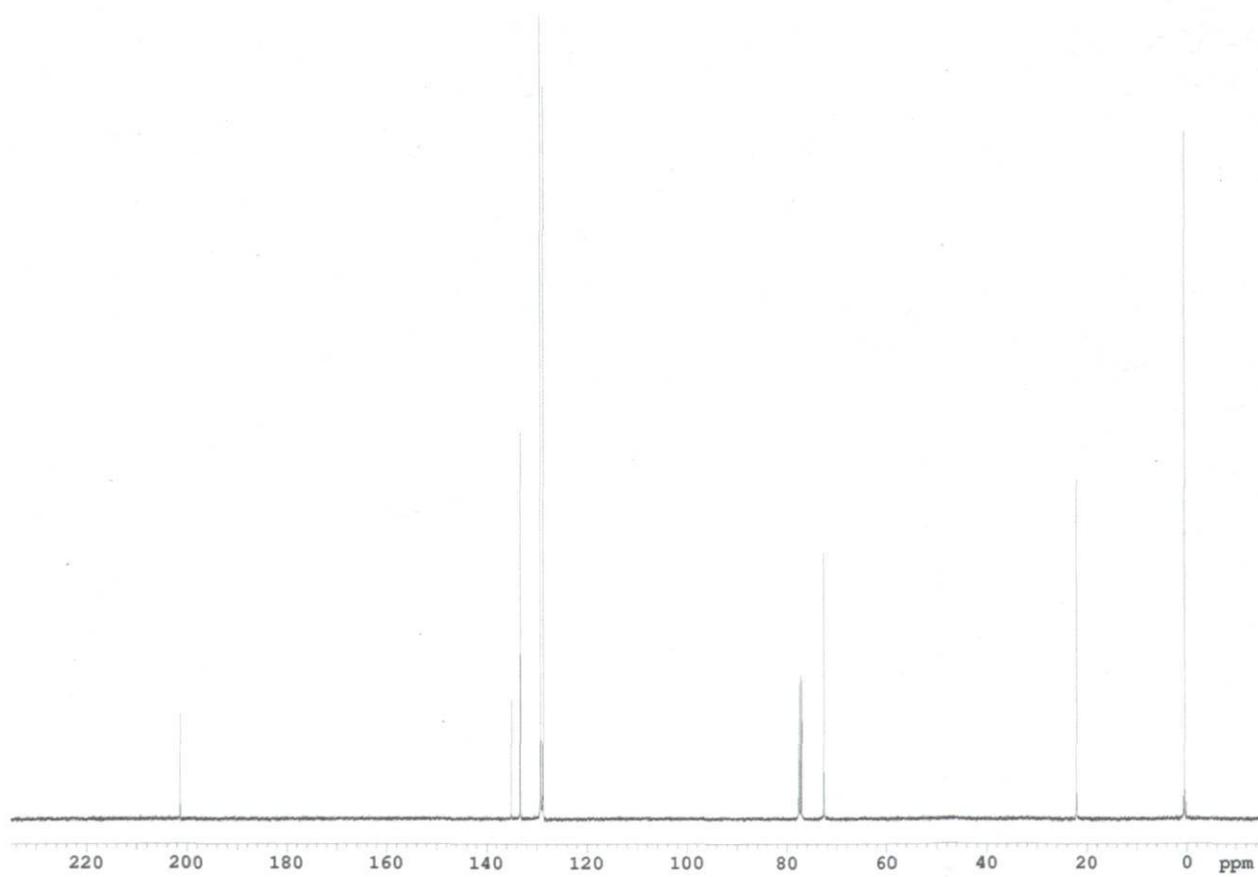
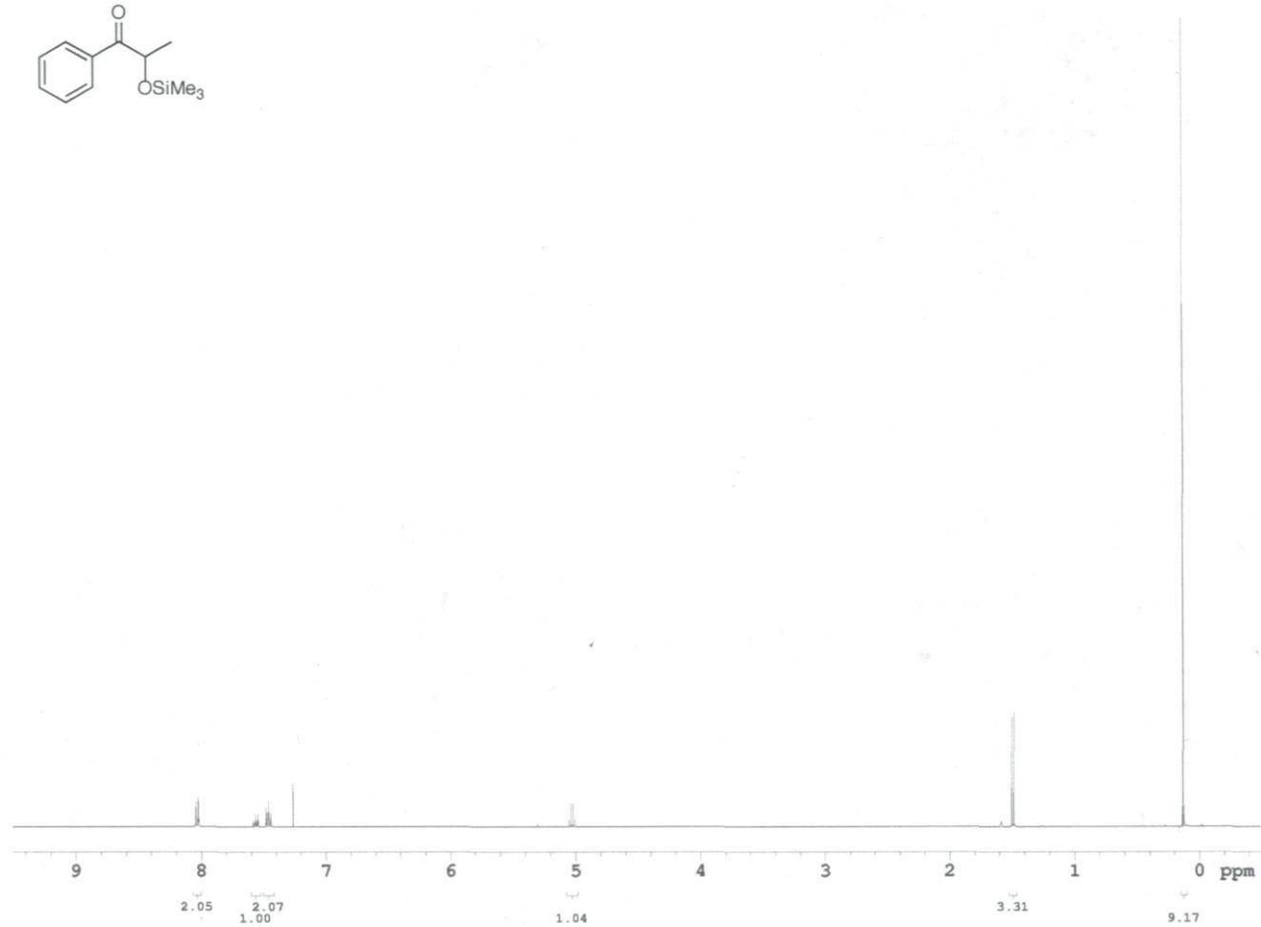
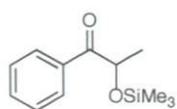


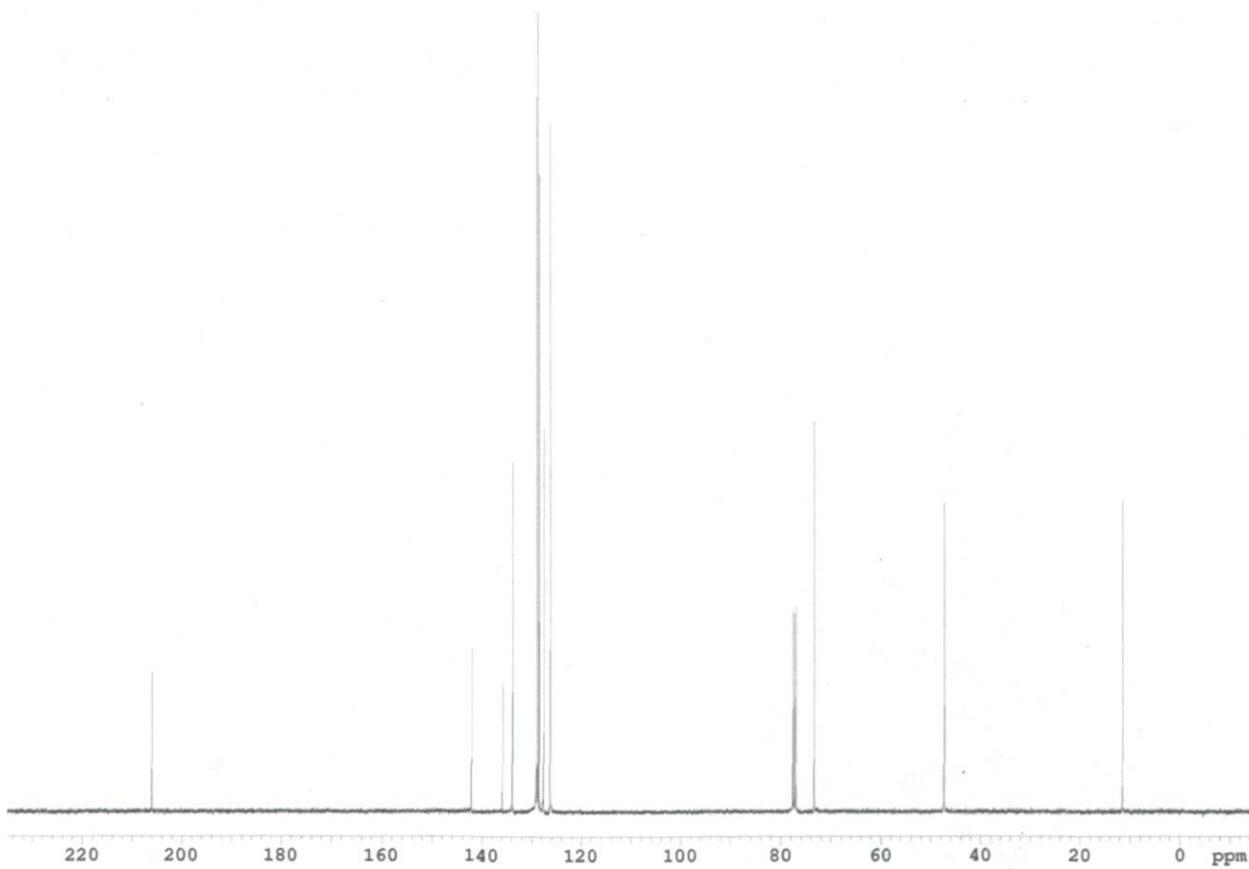
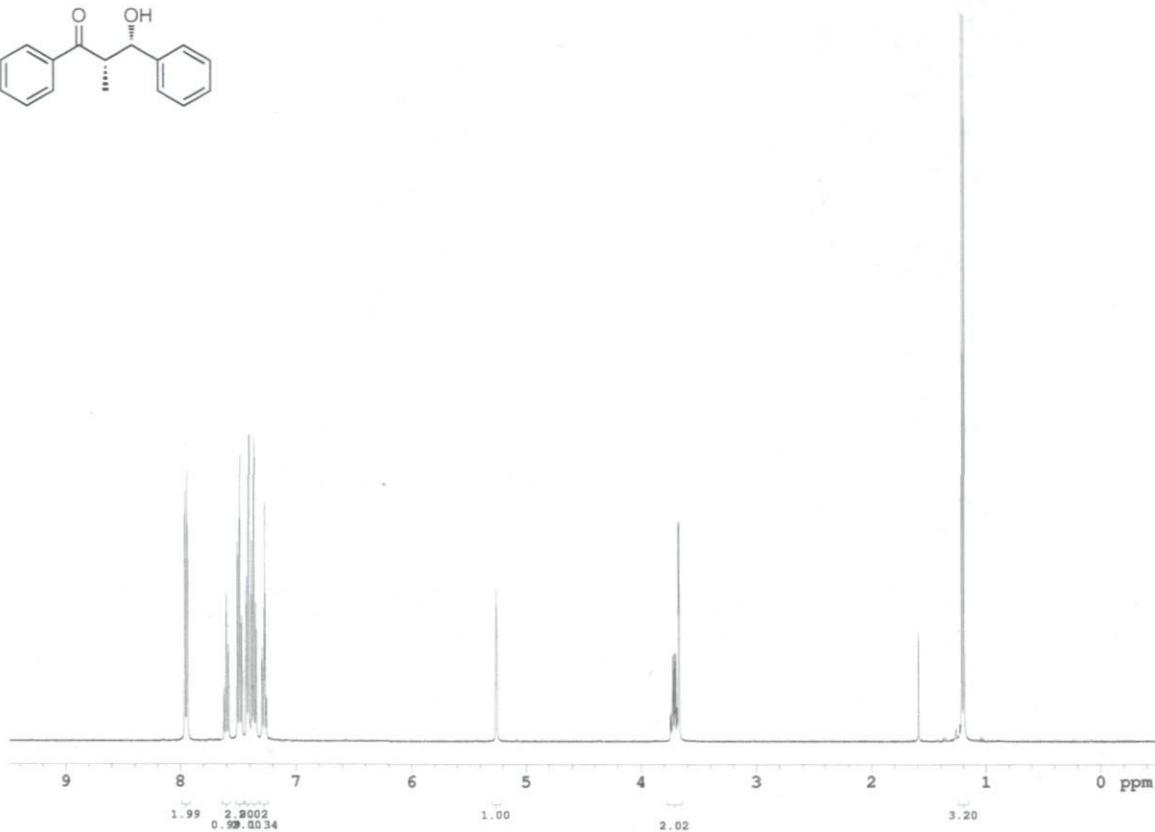
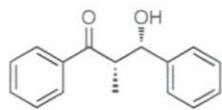


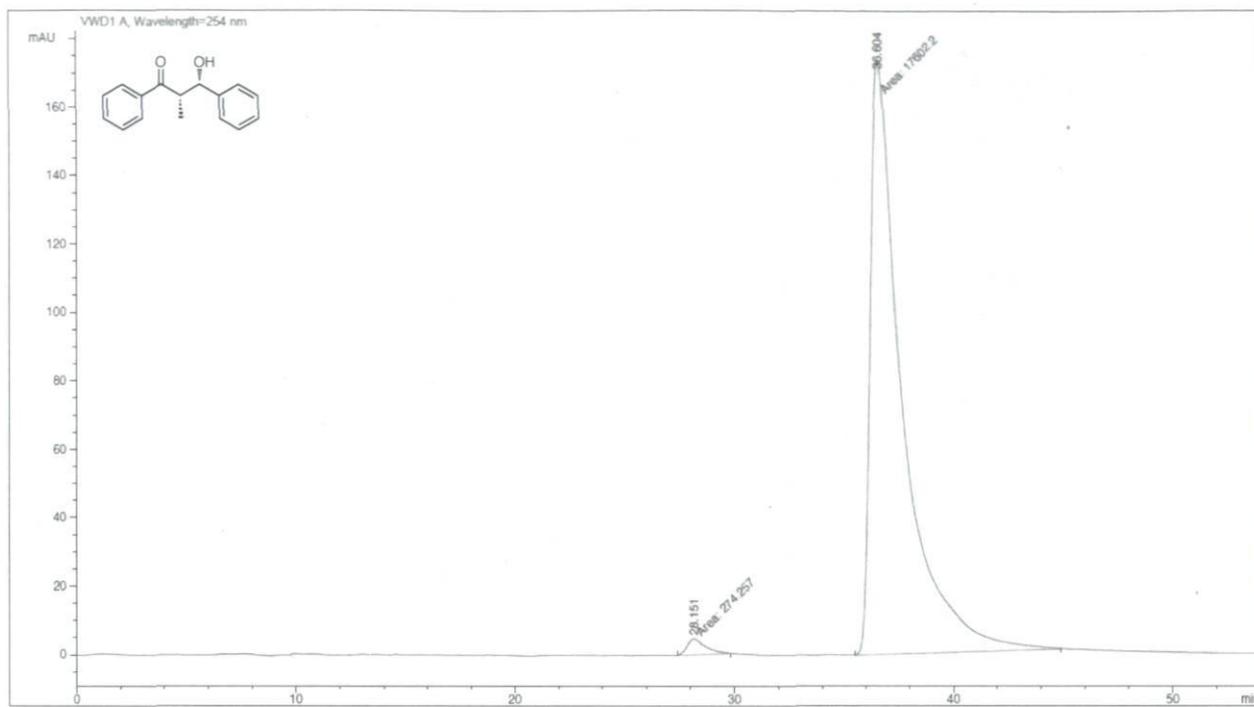




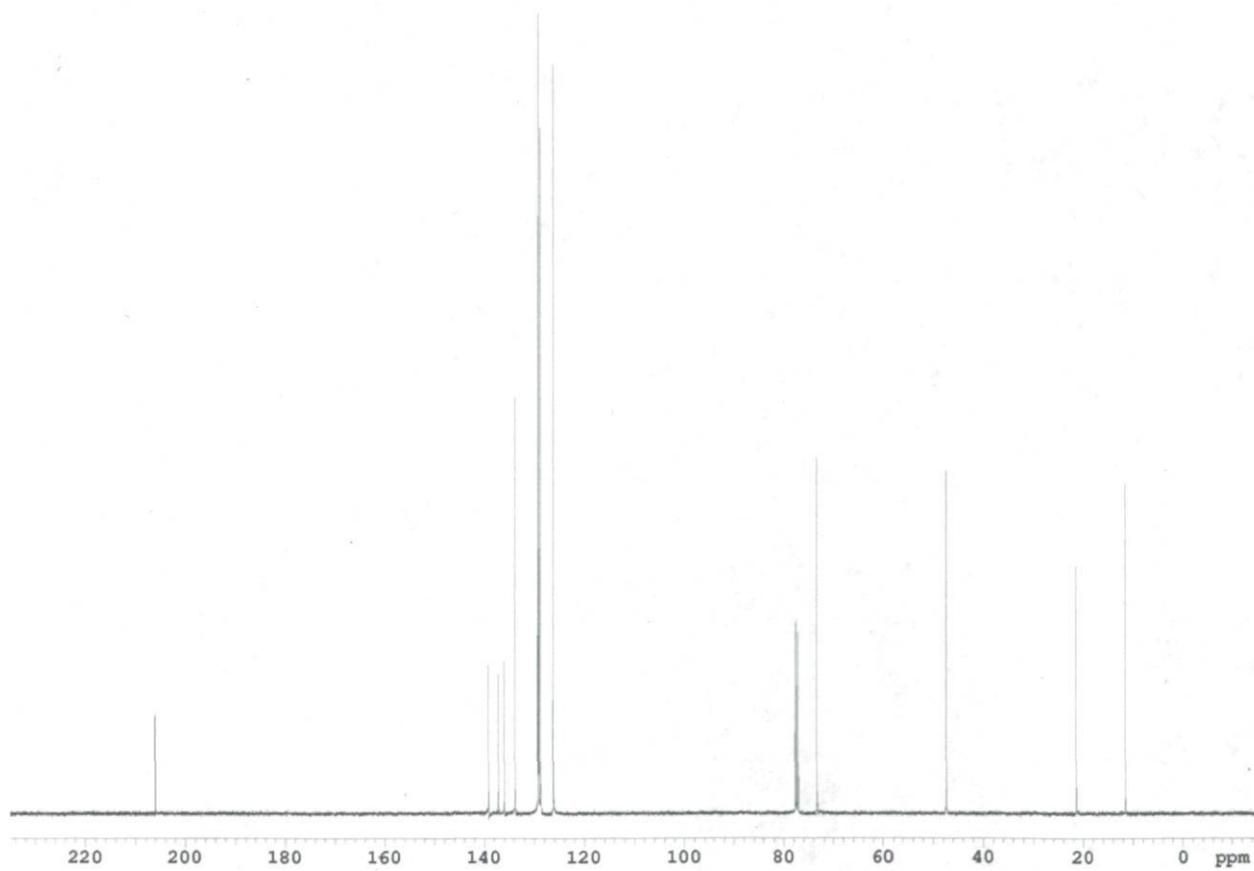
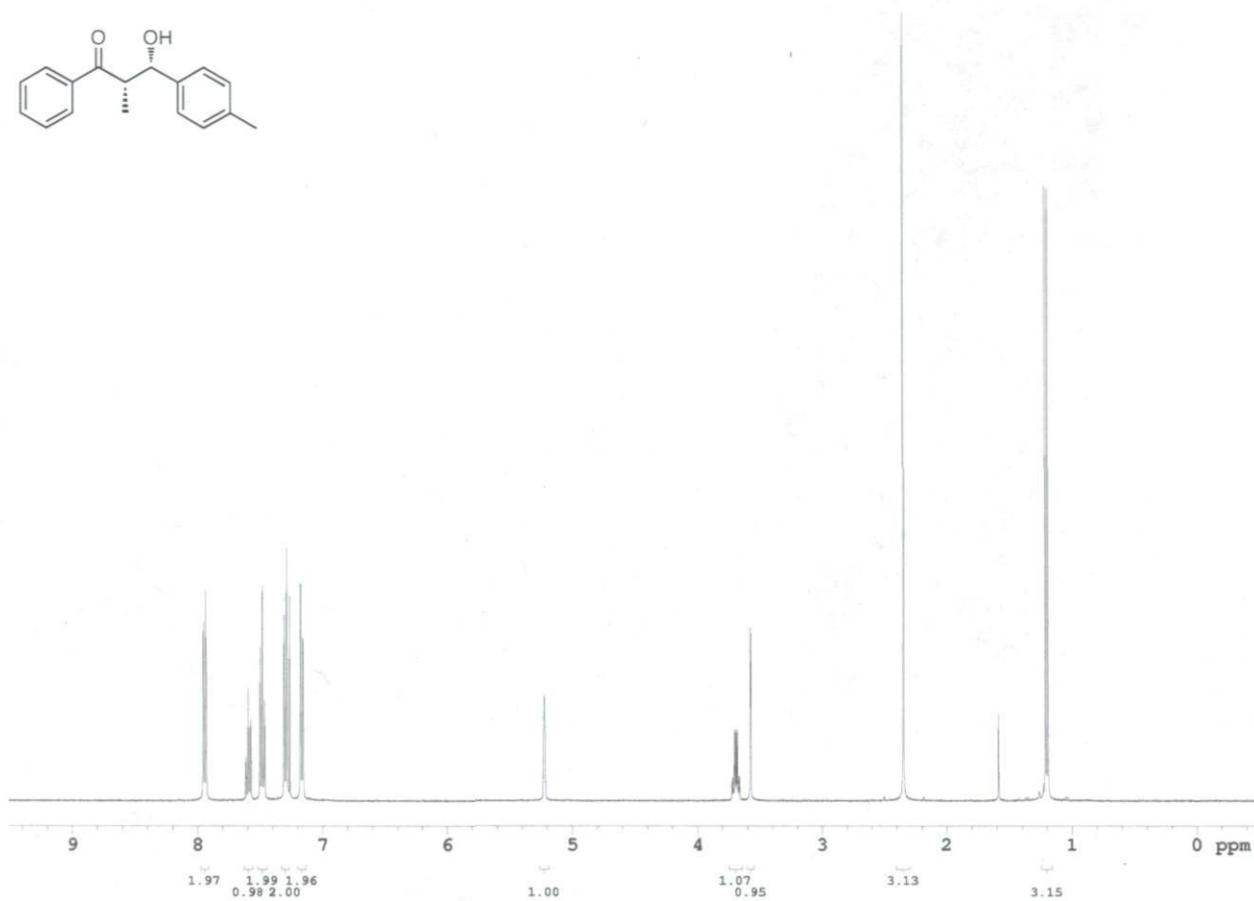
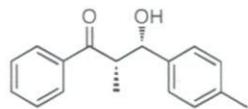


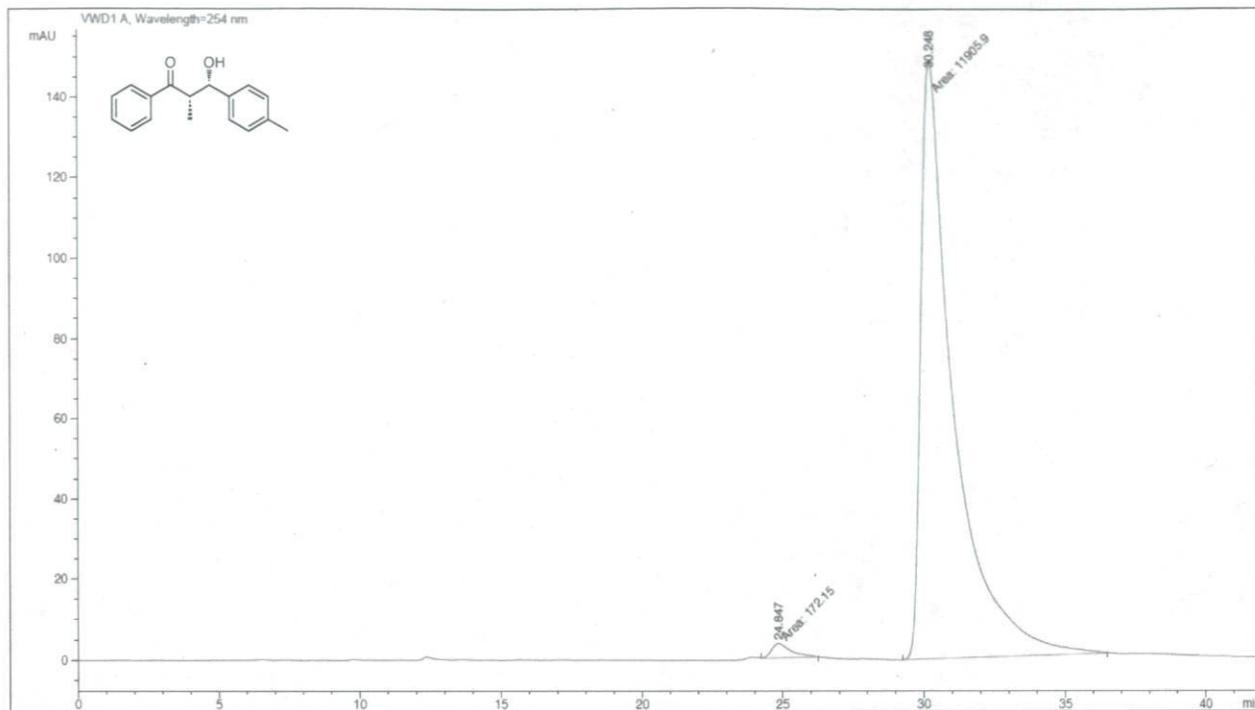






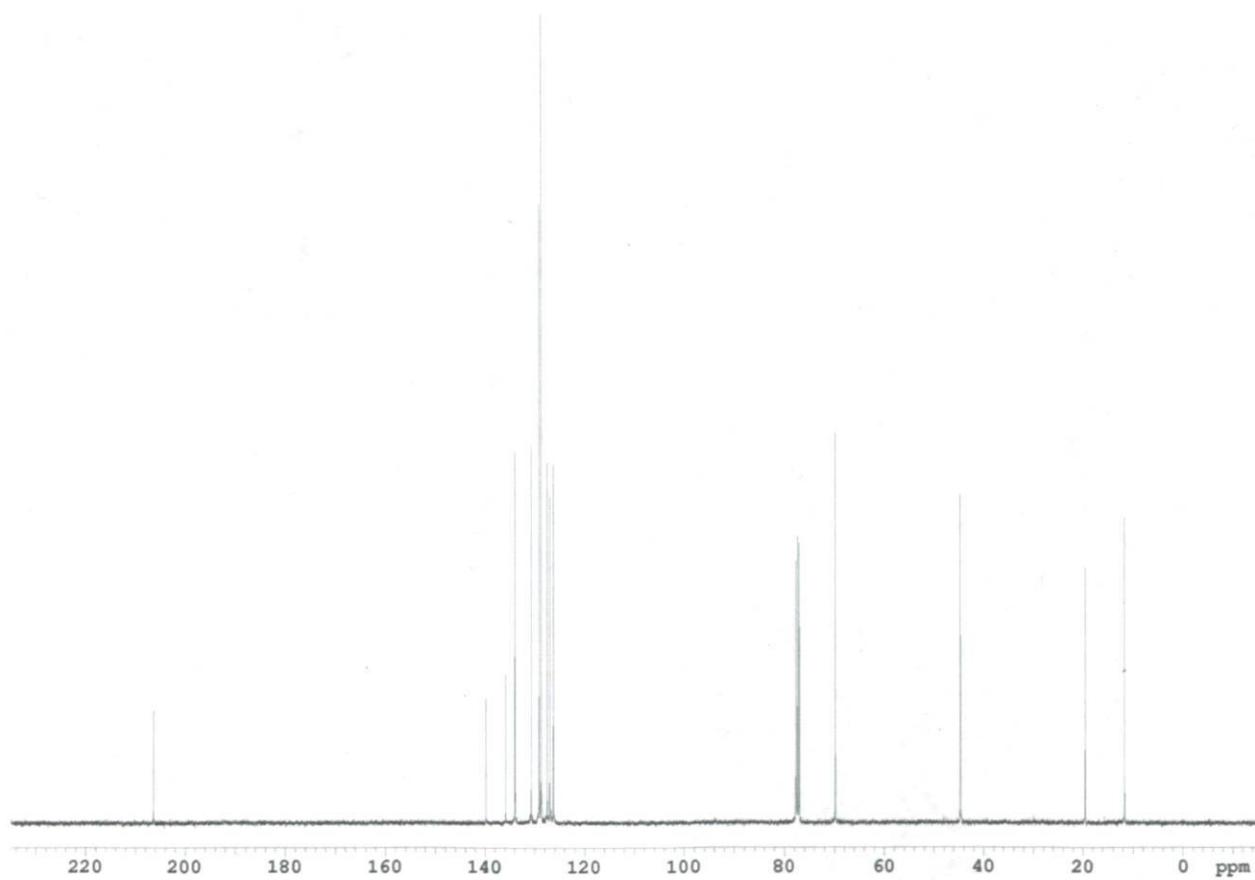
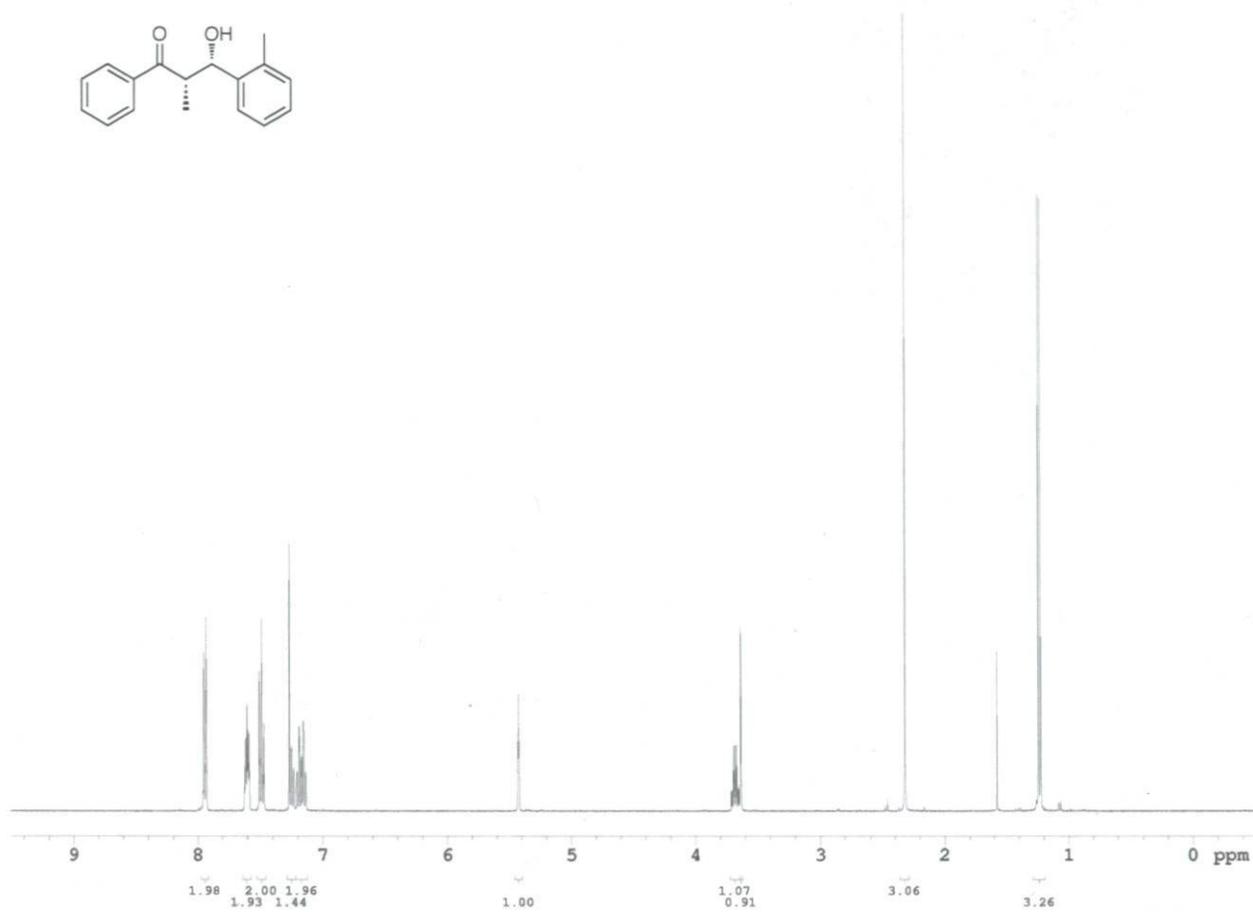
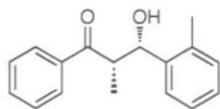
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	28.151	MM	0.9738	274.25662	4.69370	1.5342
2	36.604	MM	1.6895	1.76022e4	173.64651	98.4658
Totals :				1.78764e4	178.34021	

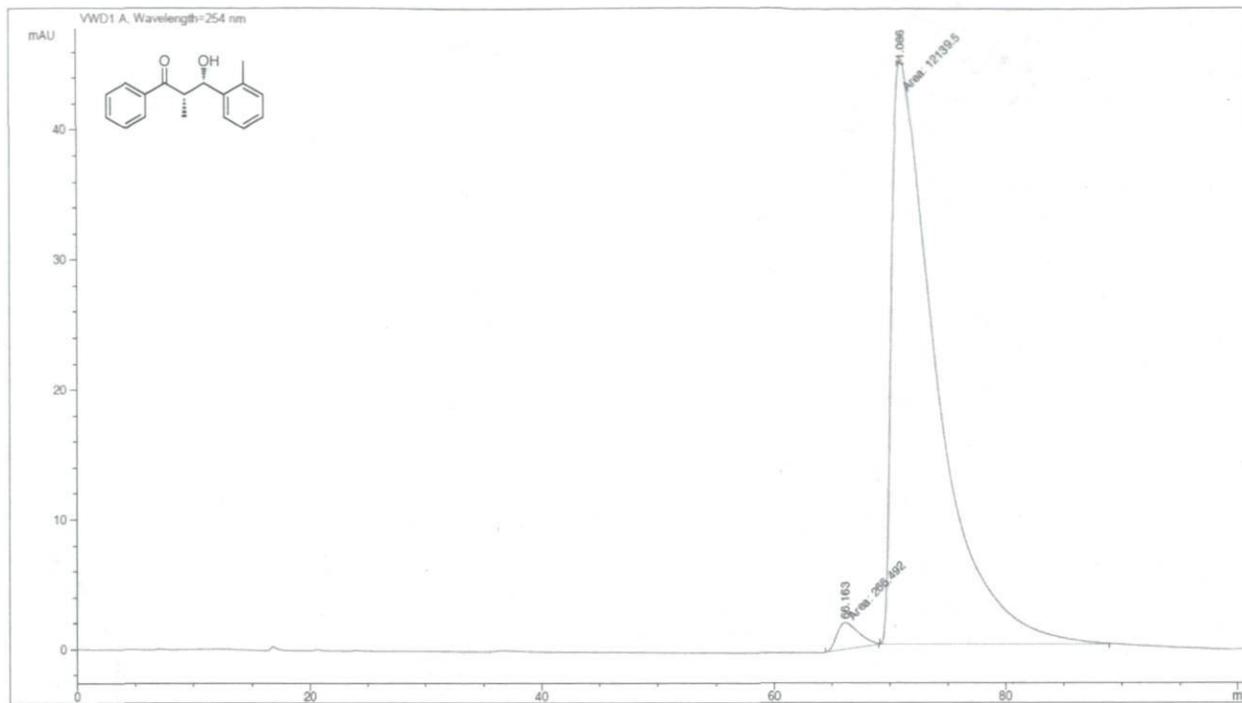




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	24.847	MM	0.8069	172.15022	3.55566	1.4253
2	30.248	MM	1.3313	1.19059e4	149.05525	98.5747

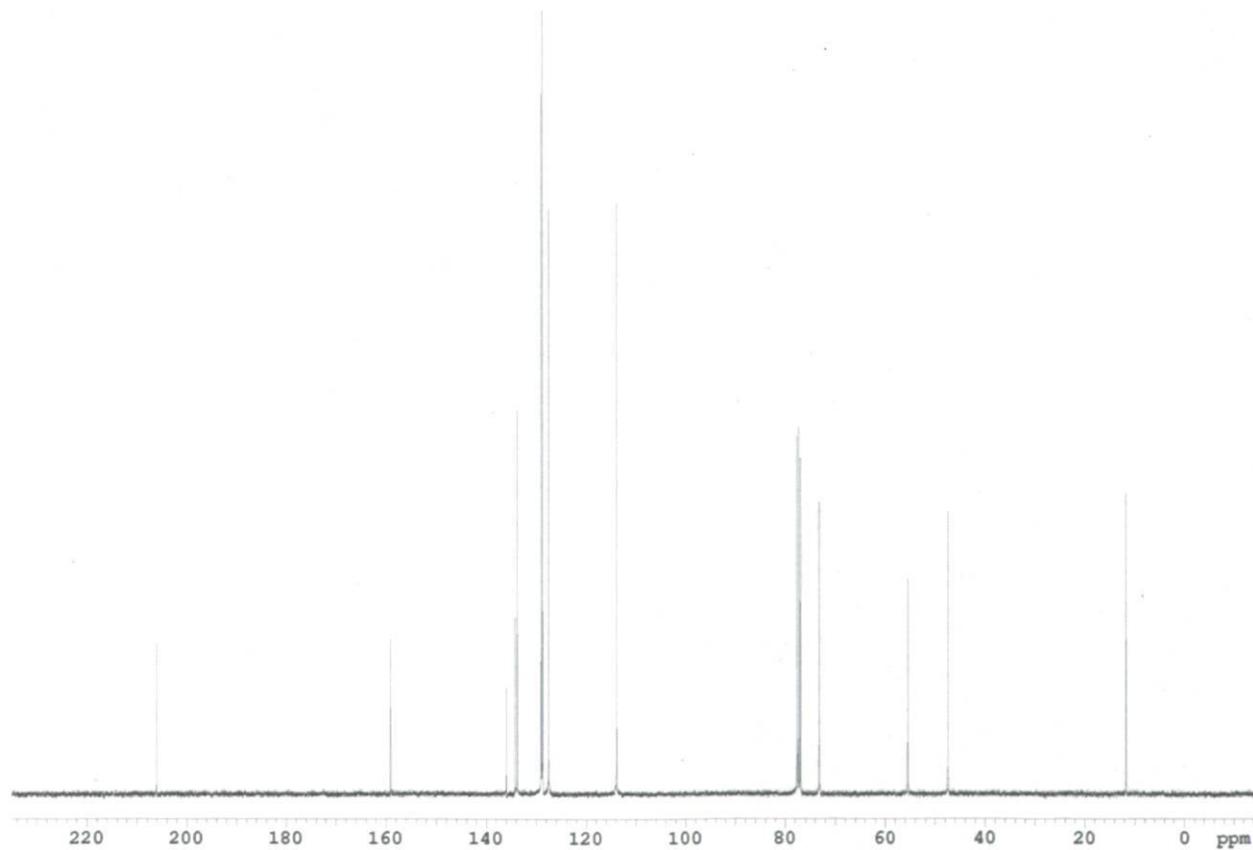
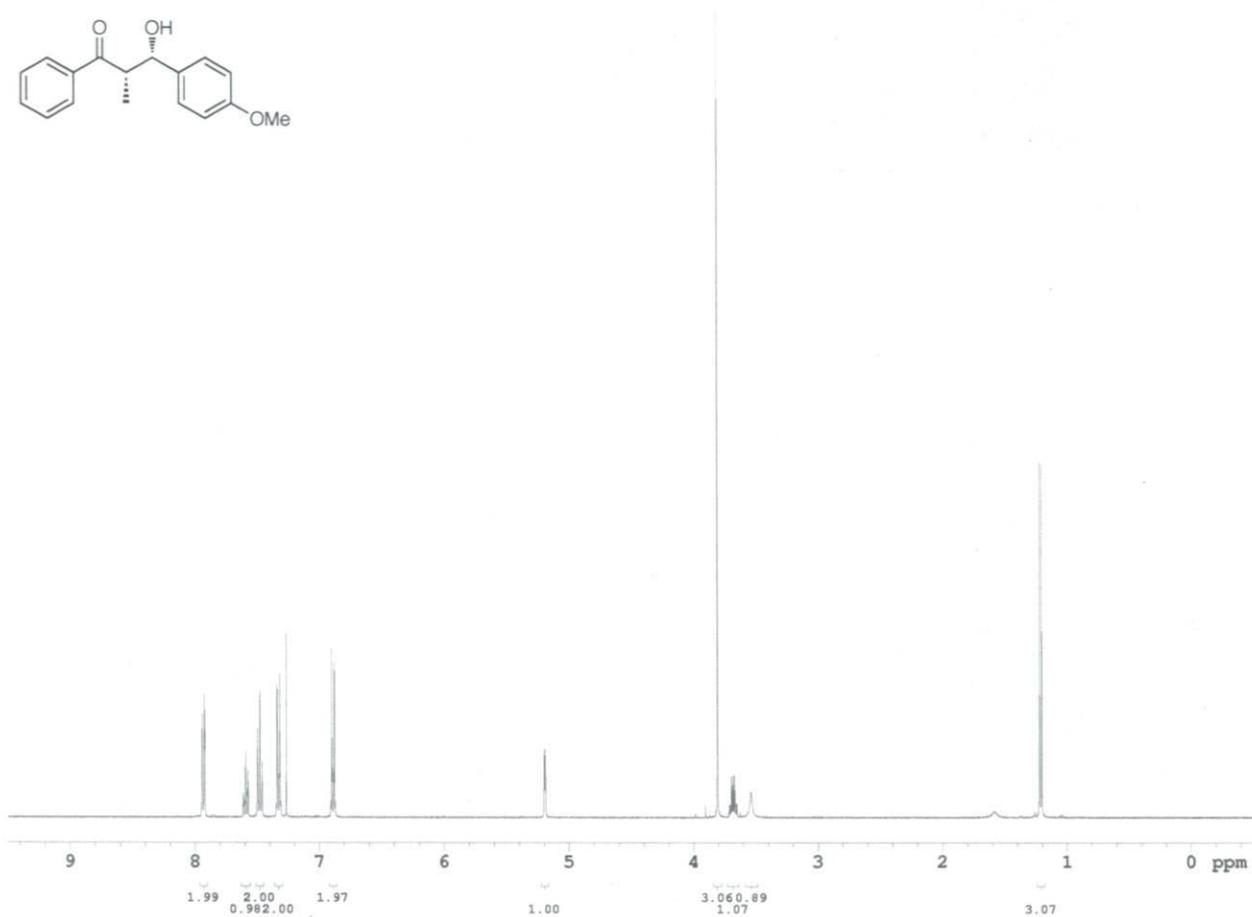
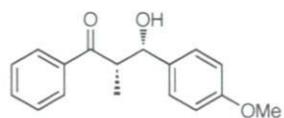
Totals : 1.20780e4 152.61091

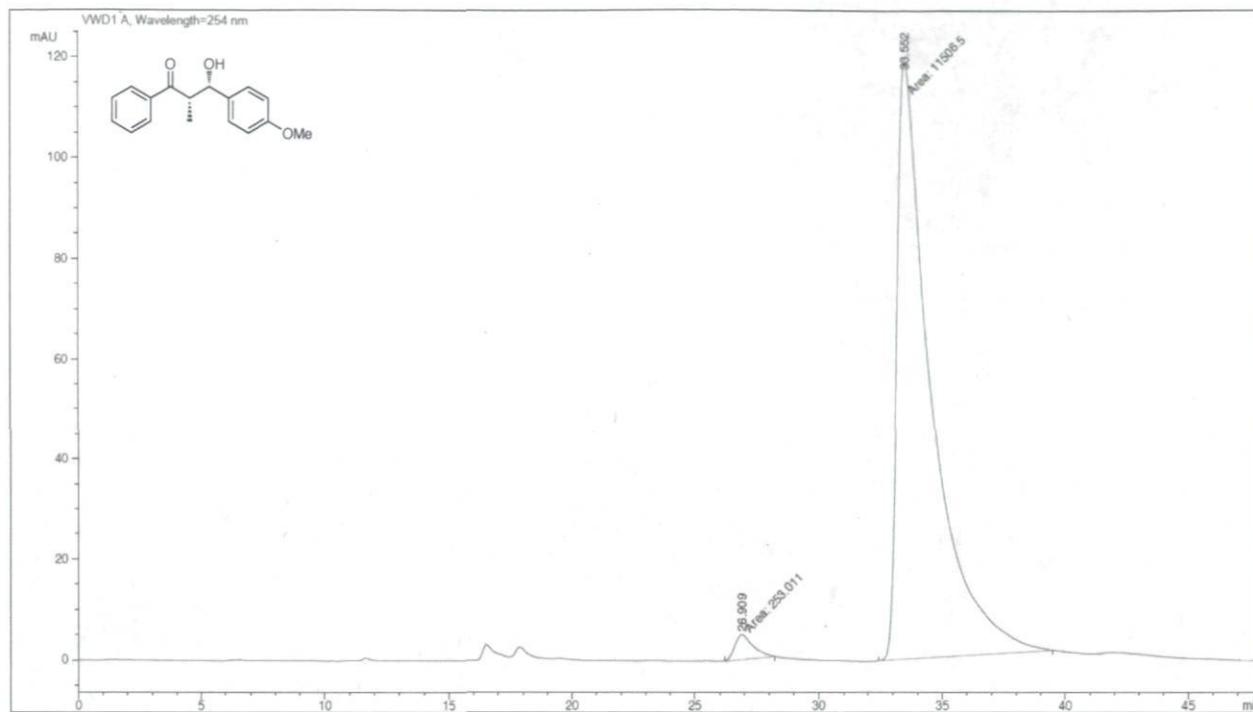




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	66.163	MM	1.5389	266.49164	2.04552	2.1481
2	71.086	MM	4.4819	1.21395e4	45.14259	97.8519

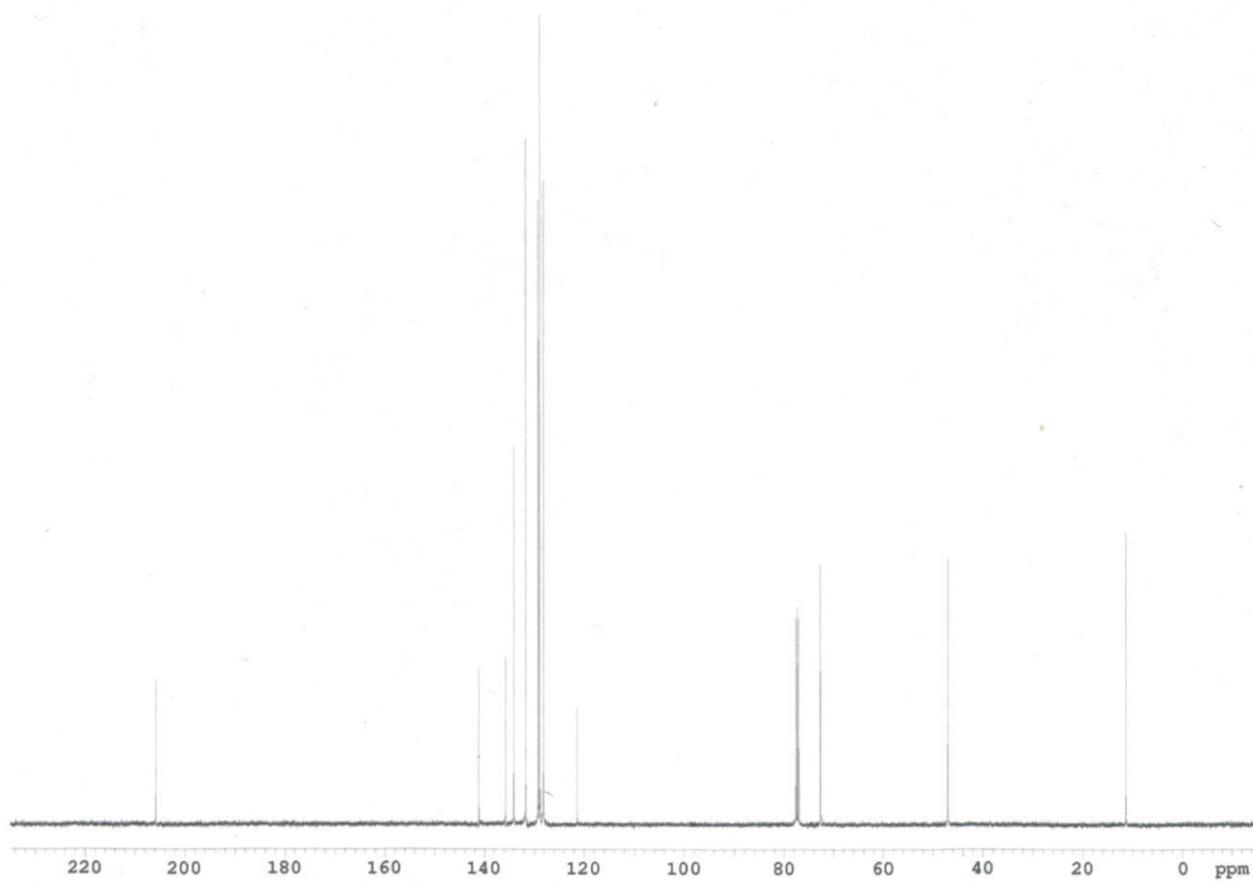
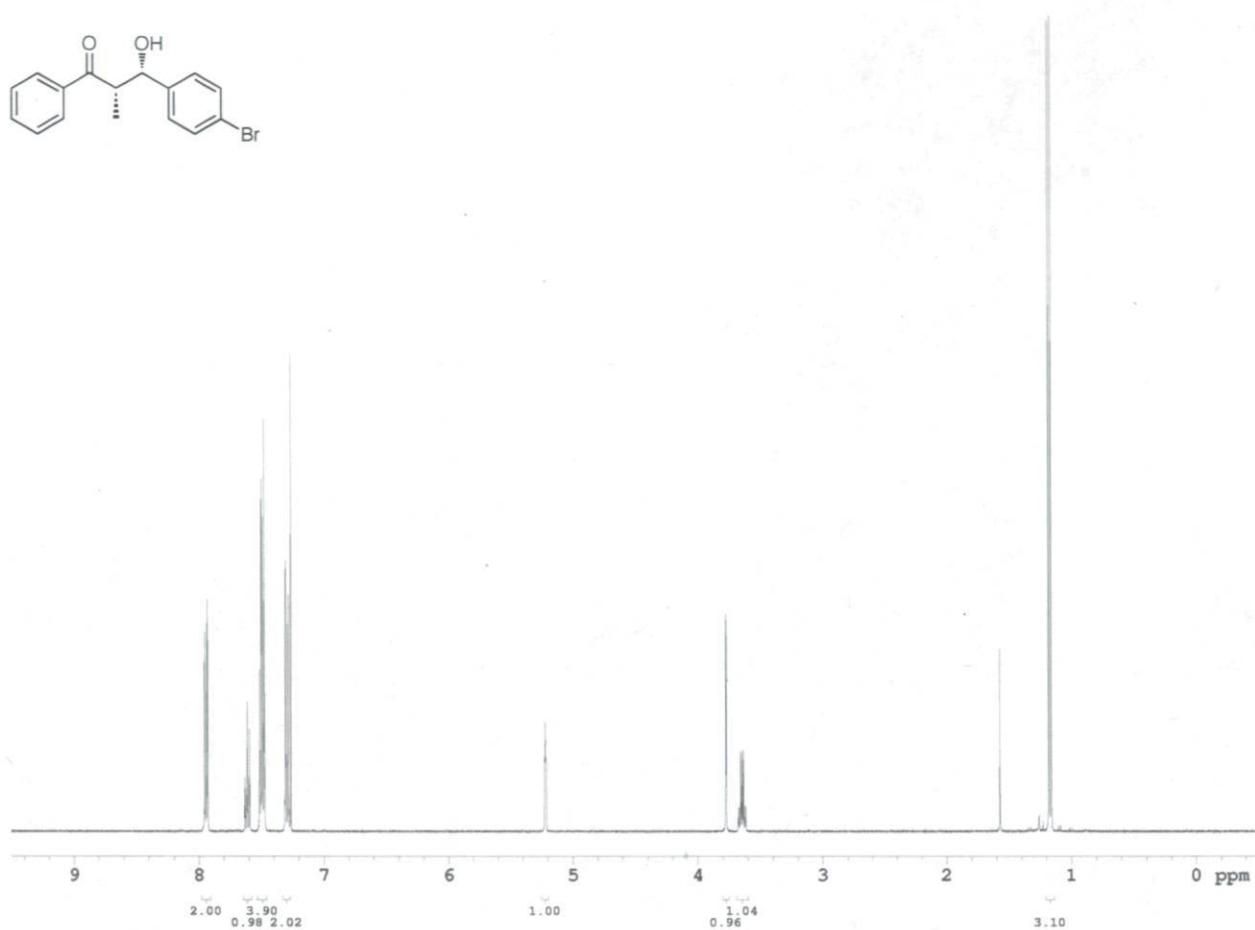
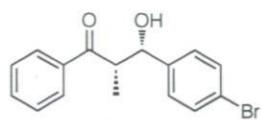
Totals : 1.24060e4 47.18812

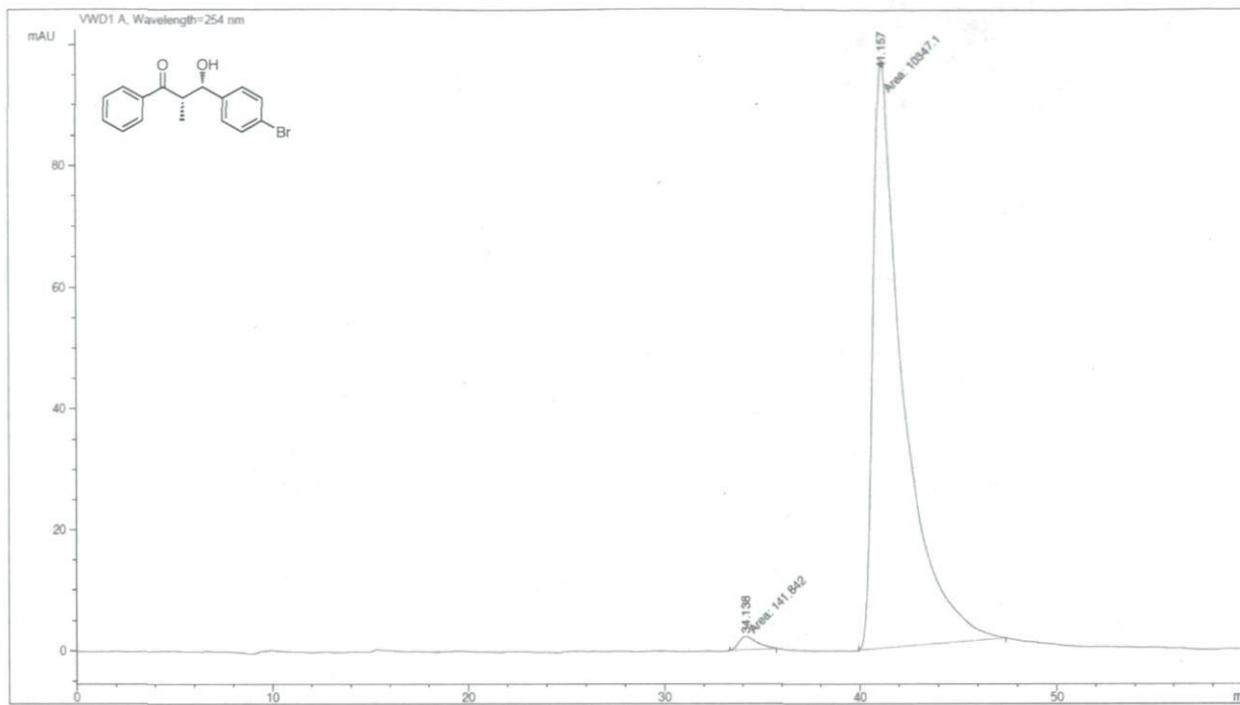




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	26.909	MM	0.8576	253.01126	4.91680	2.1515
2	33.552	MM	1.6112	1.15065e4	119.02736	97.8485

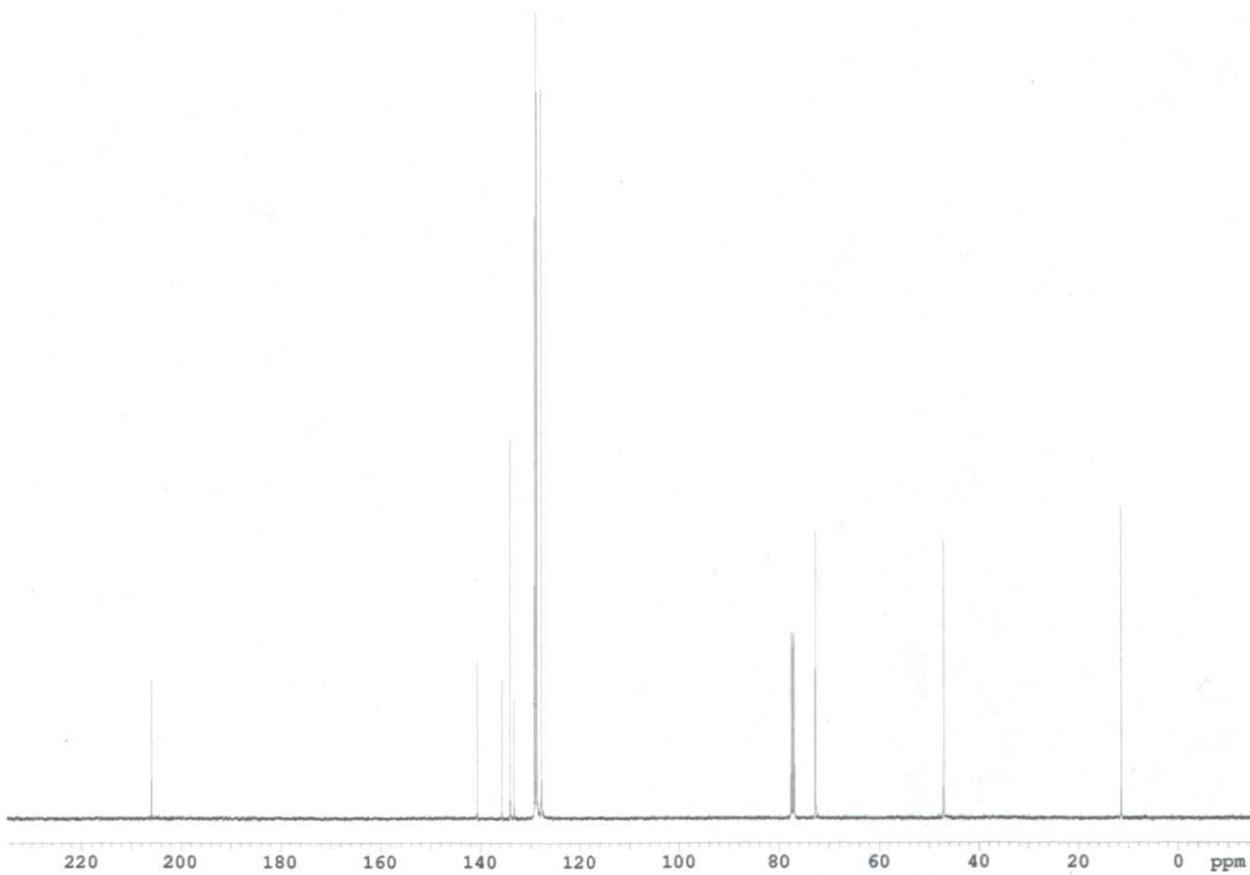
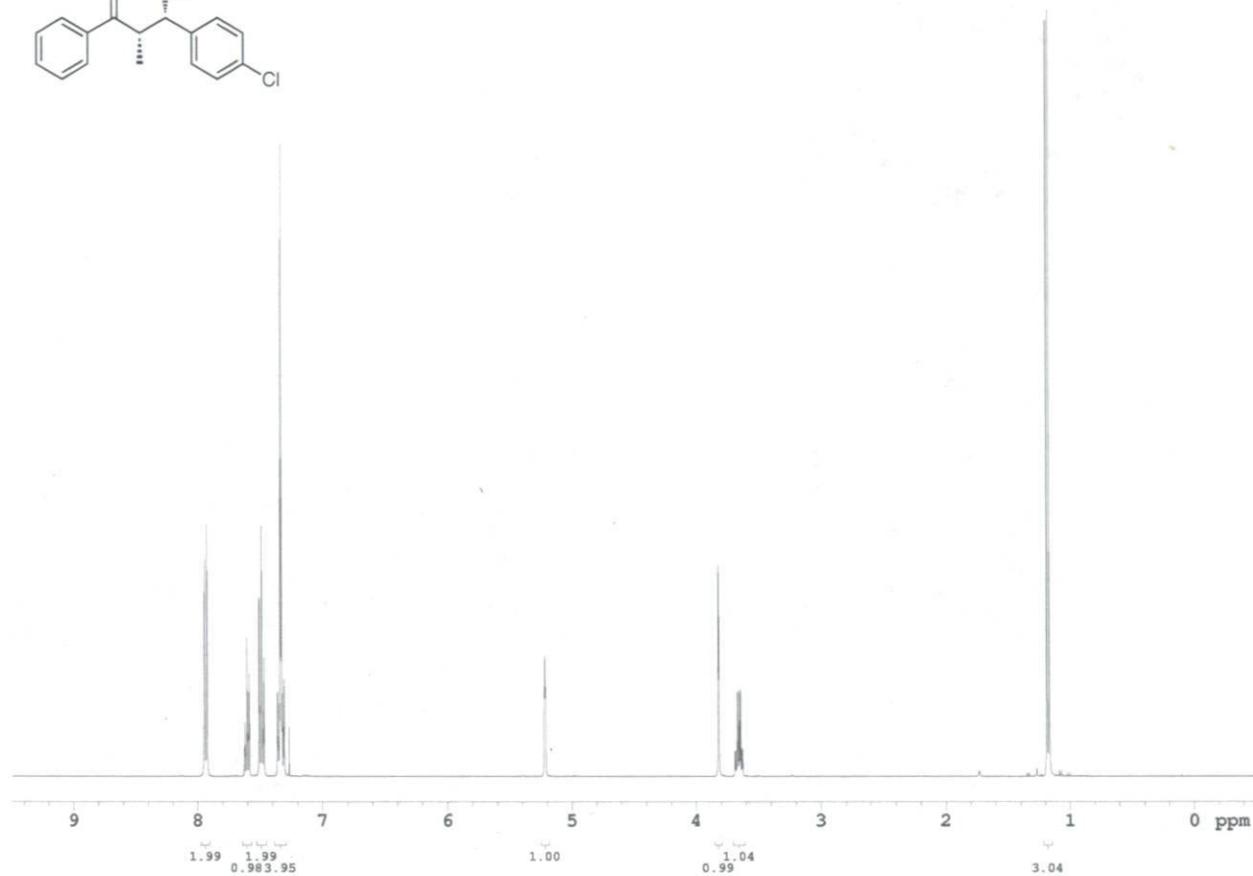
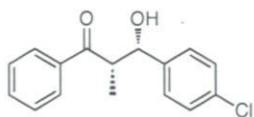
Totals : 1.17595e4 123.94416

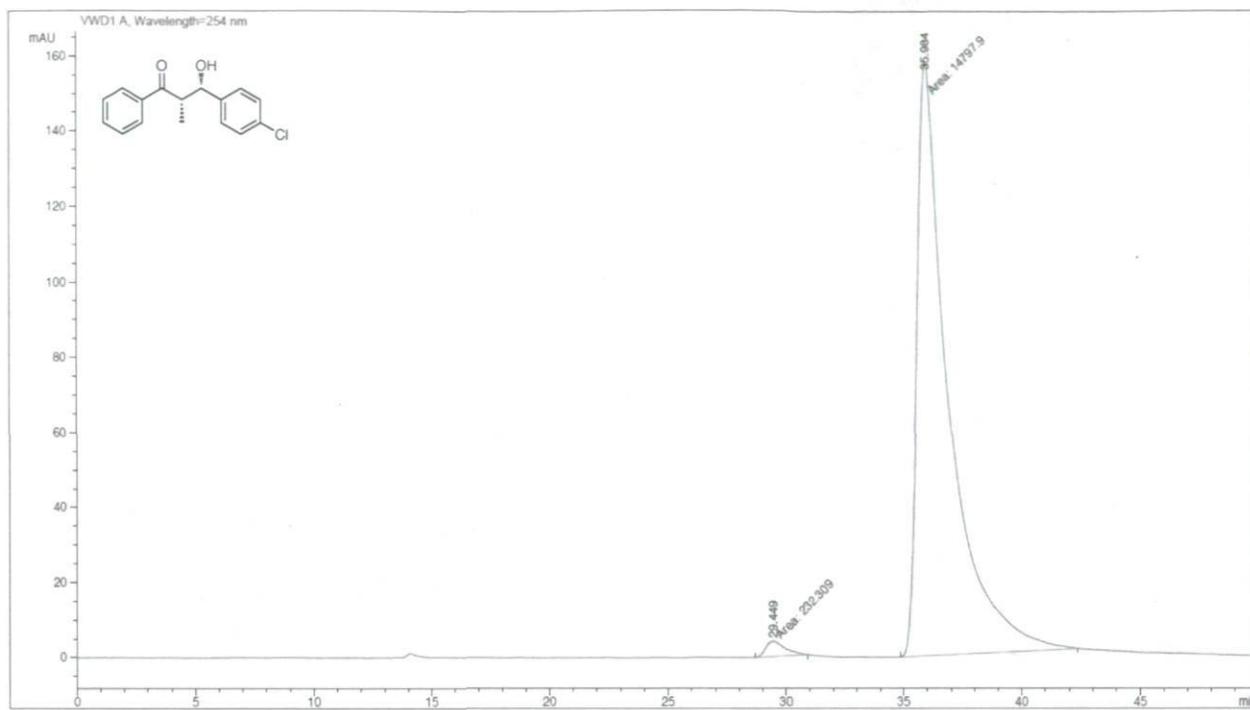




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	34.138	MM	1.0763	141.84200	2.19642	1.3523
2	41.157	MM	1.7747	1.03471e4	97.17222	98.6477

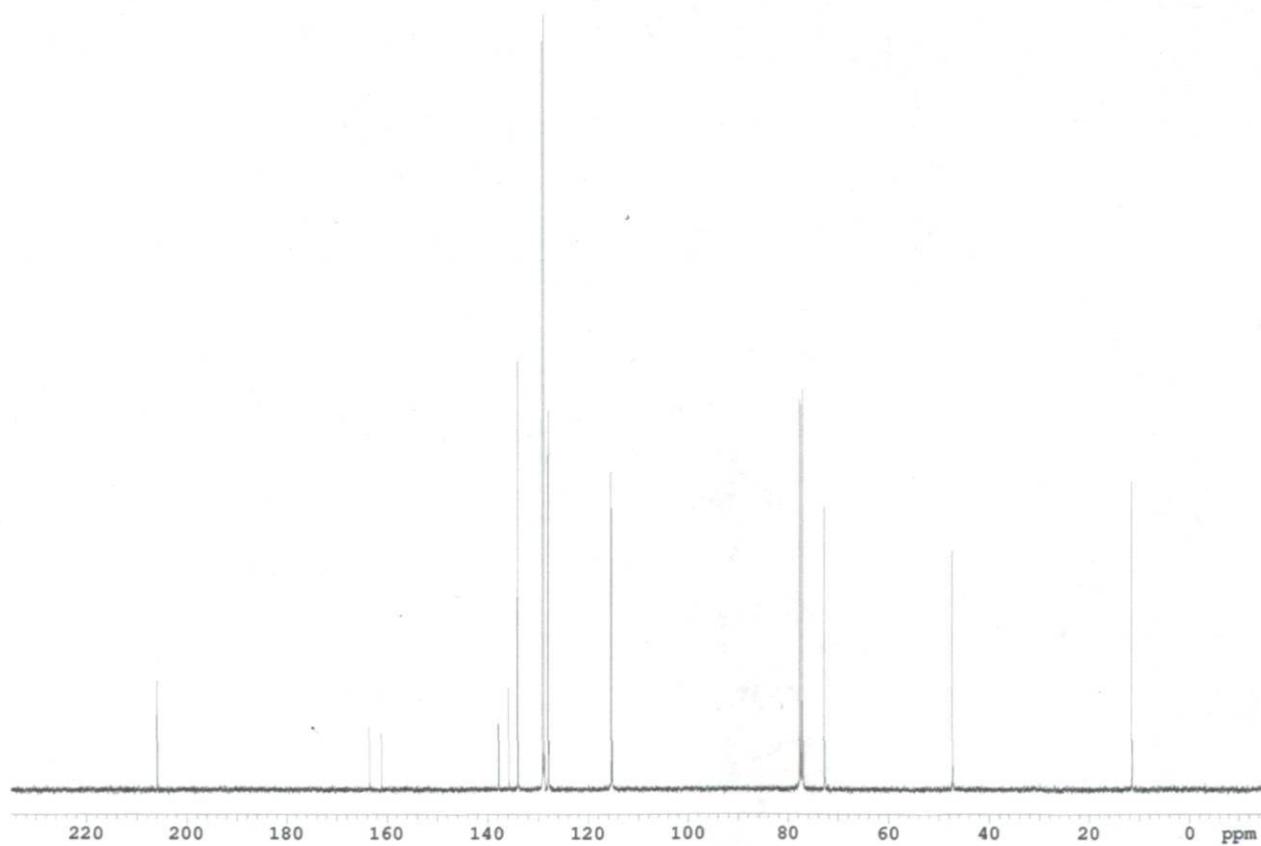
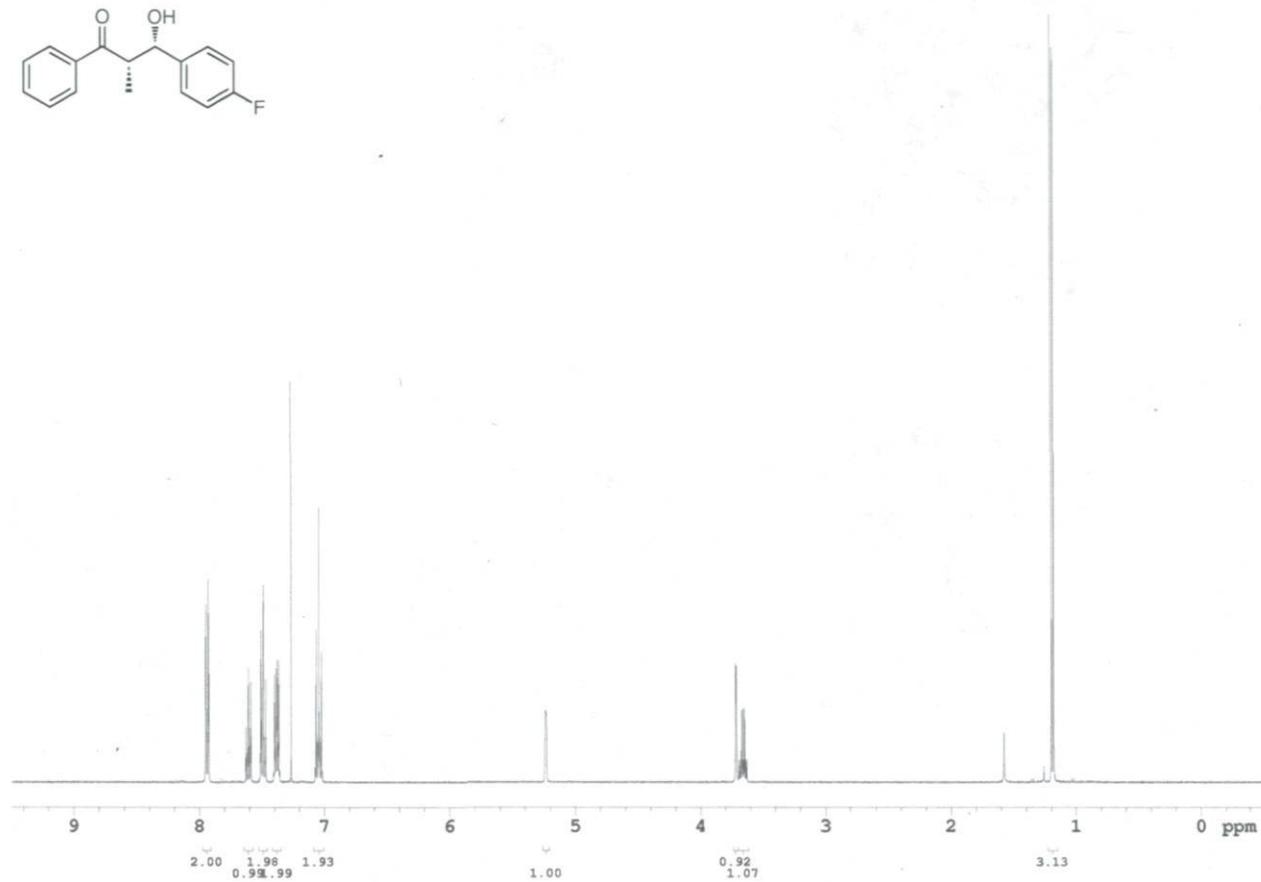
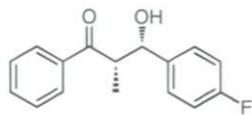
Totals : 1.04890e4 99.36863

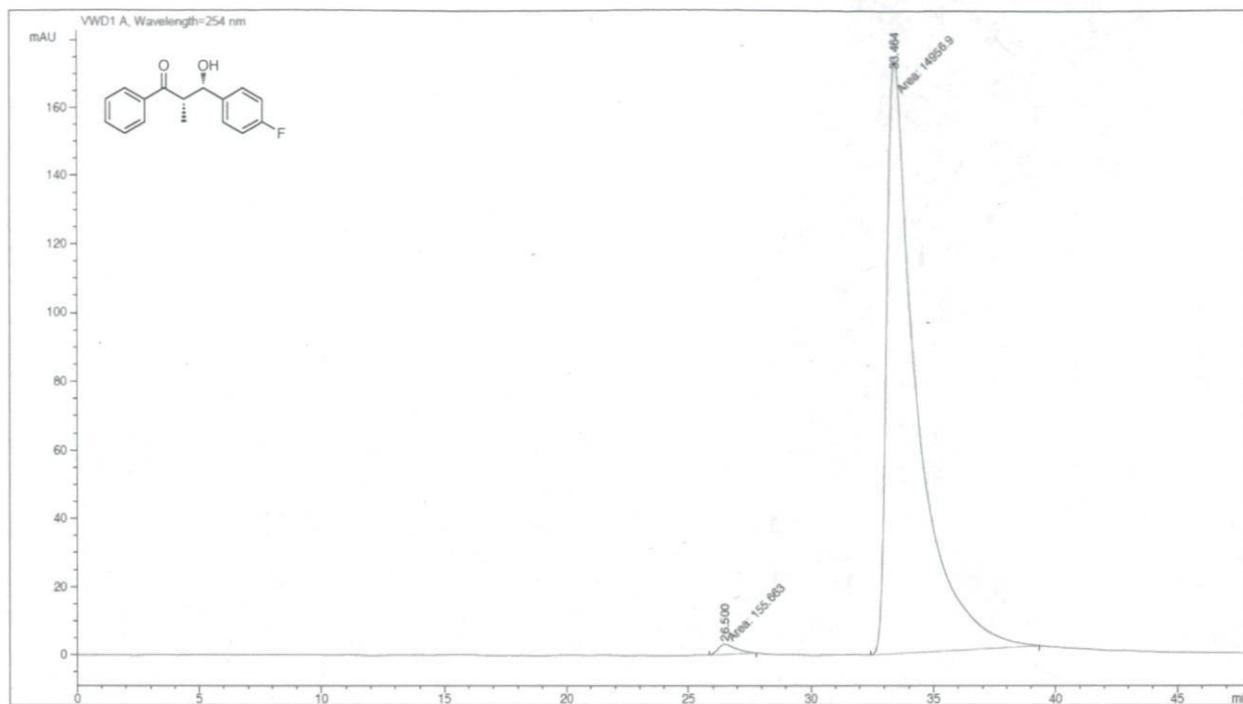




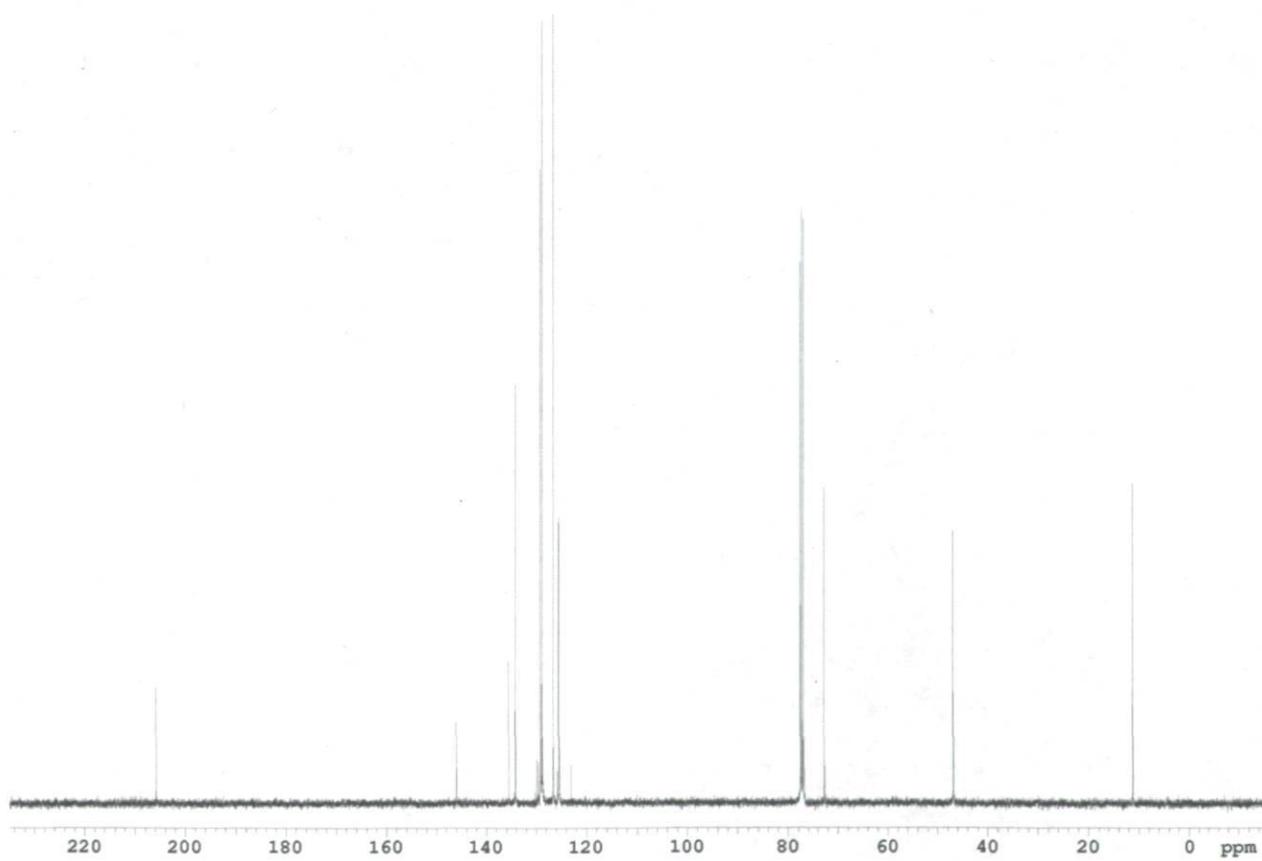
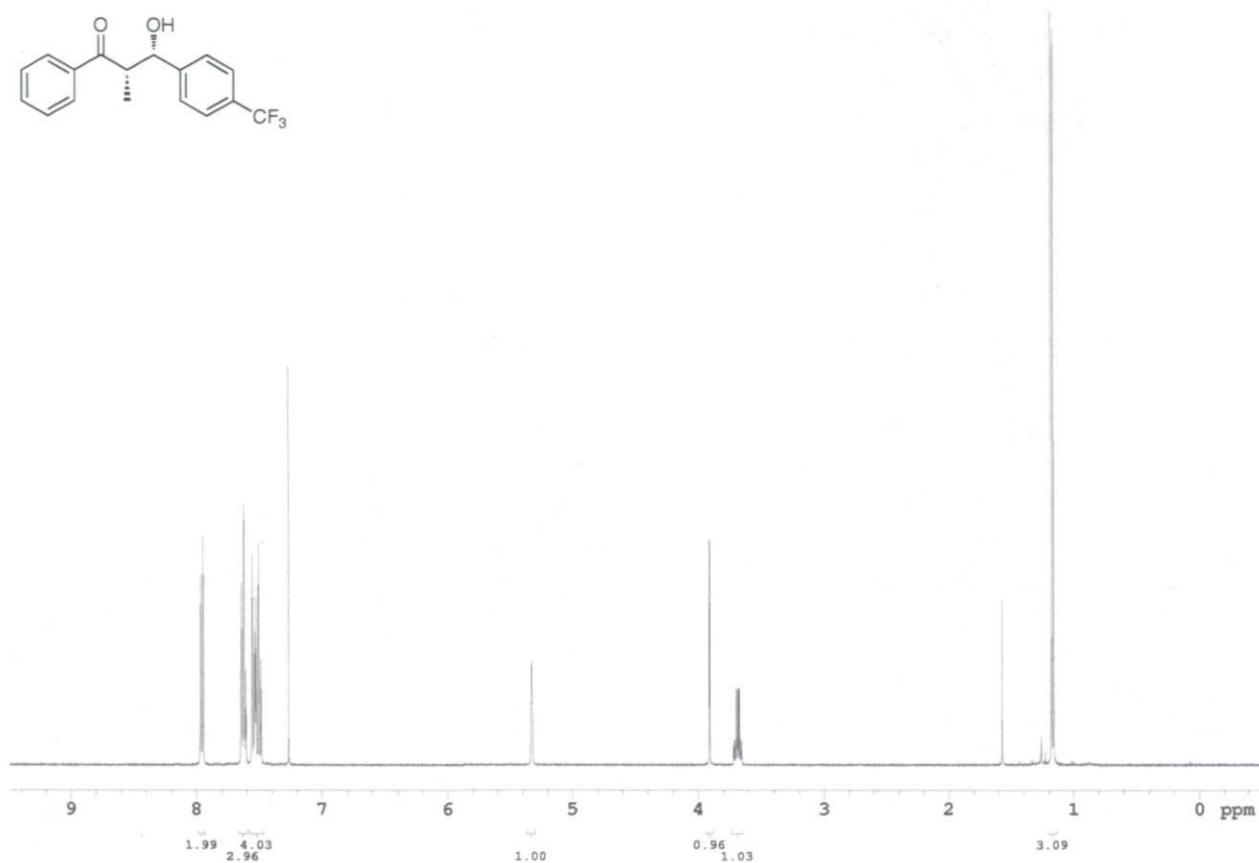
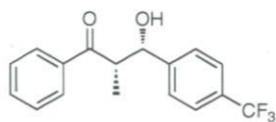
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	29.449	MM	0.9510	232.30858	4.07152	1.5456
2	35.984	MM	1.5597	1.47979e4	158.13118	98.4544

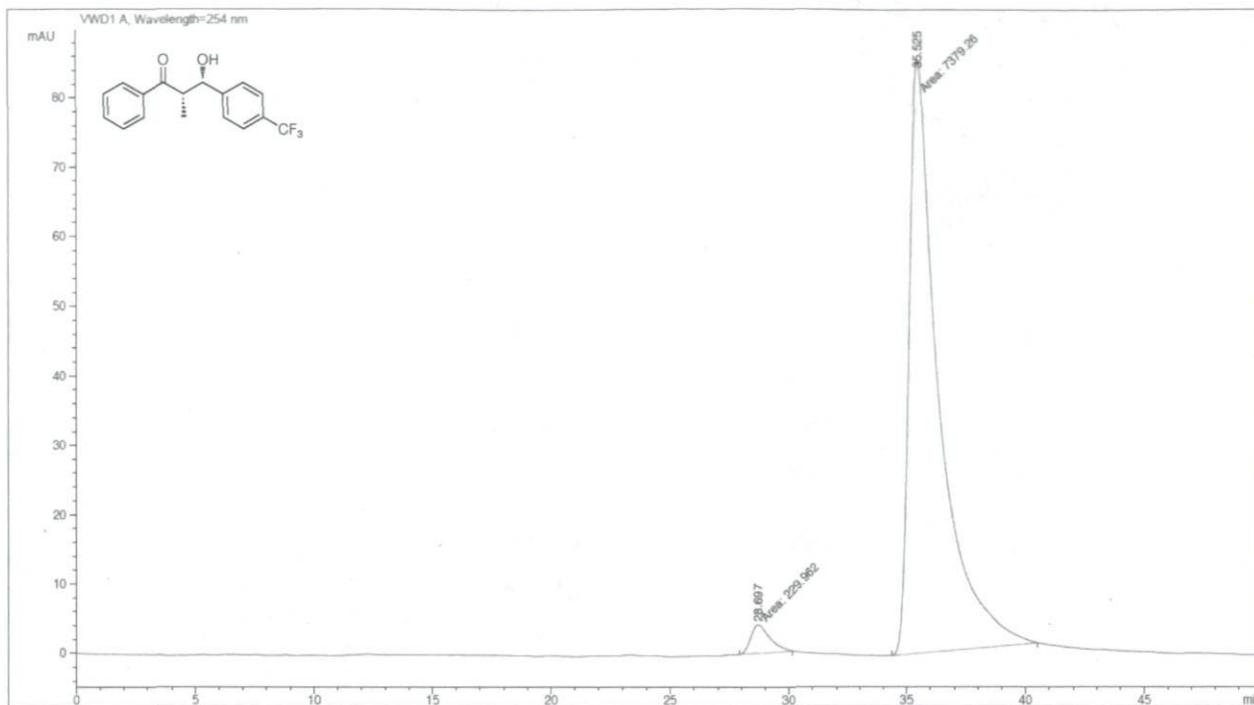
Totals : 1.50302e4 162.20270





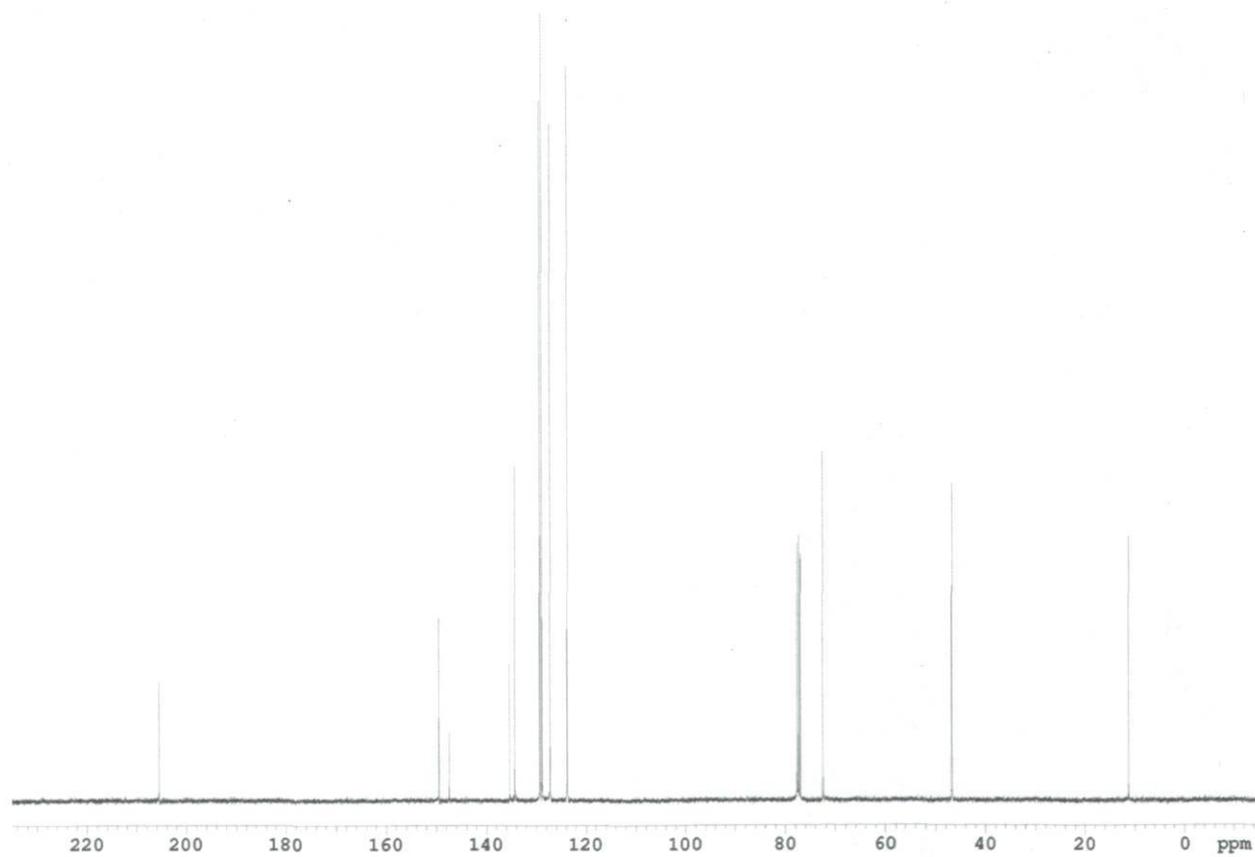
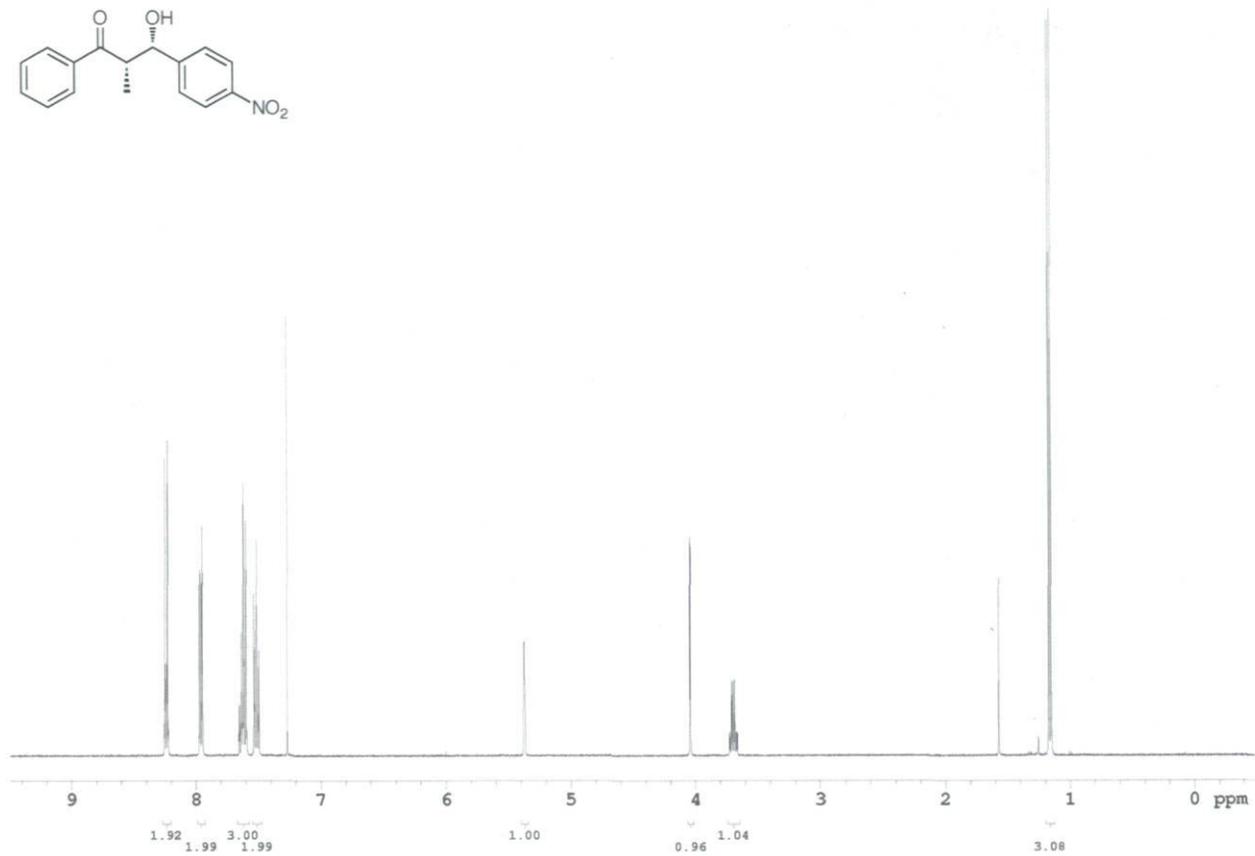
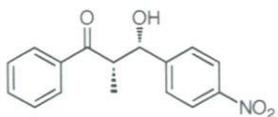
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	26.500	MM	0.8738	155.66269	2.96900	1.0300
2	33.464	MM	1.4362	1.49569e4	173.56775	98.9700
Totals :				1.51126e4	176.53675	

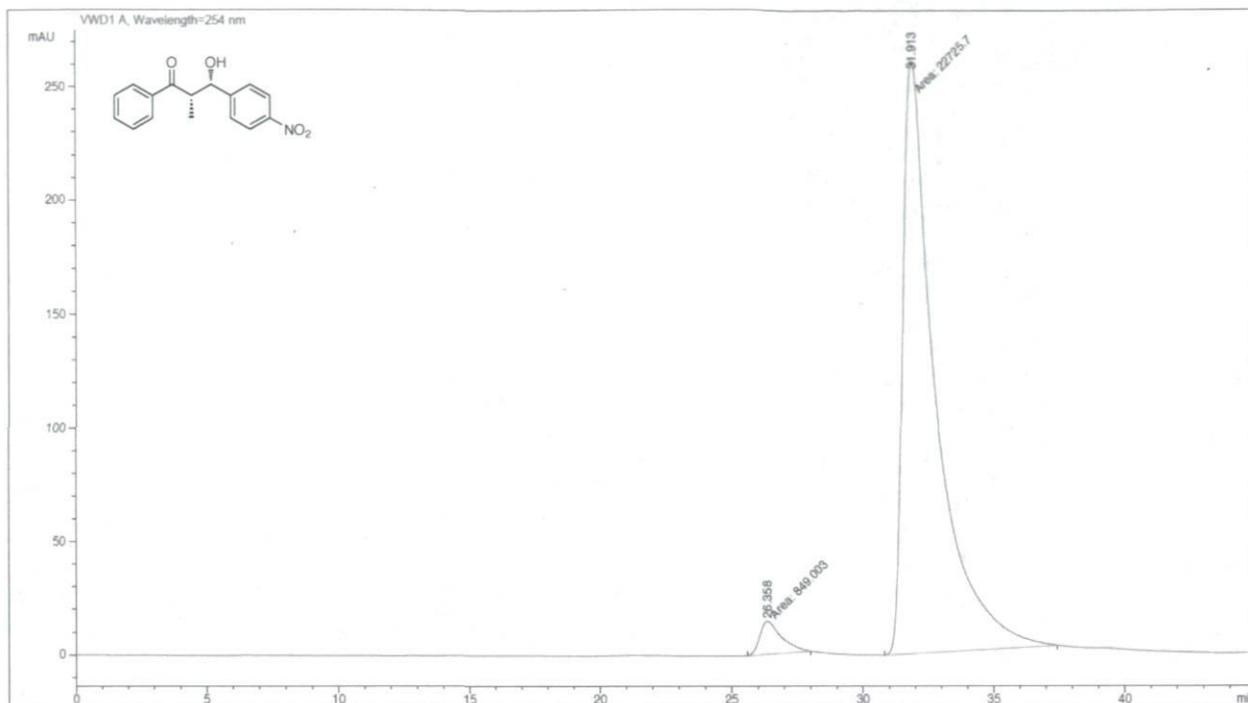




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	28.697	MM	0.9330	229.96230		4.10810	3.0222
2	35.525	MM	1.4371	7379.25879		85.58334	96.9778

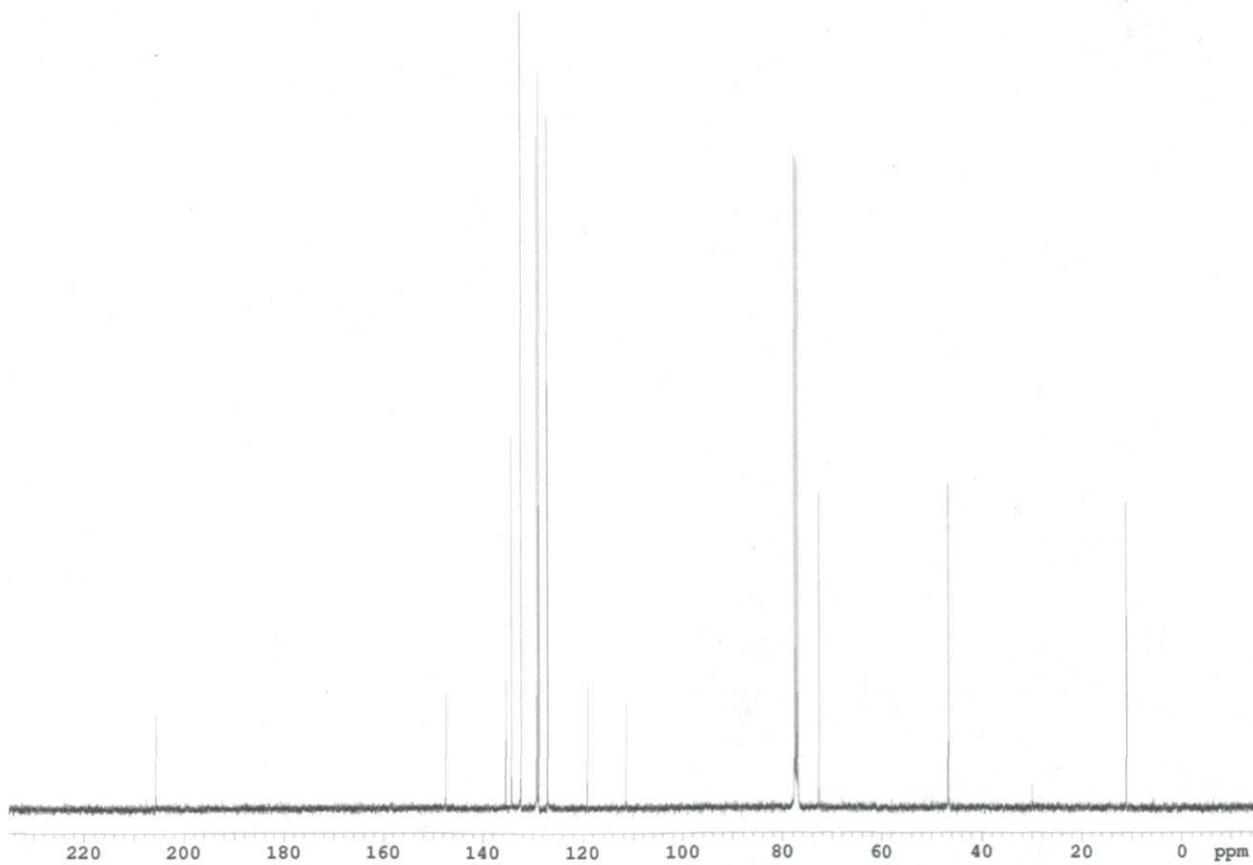
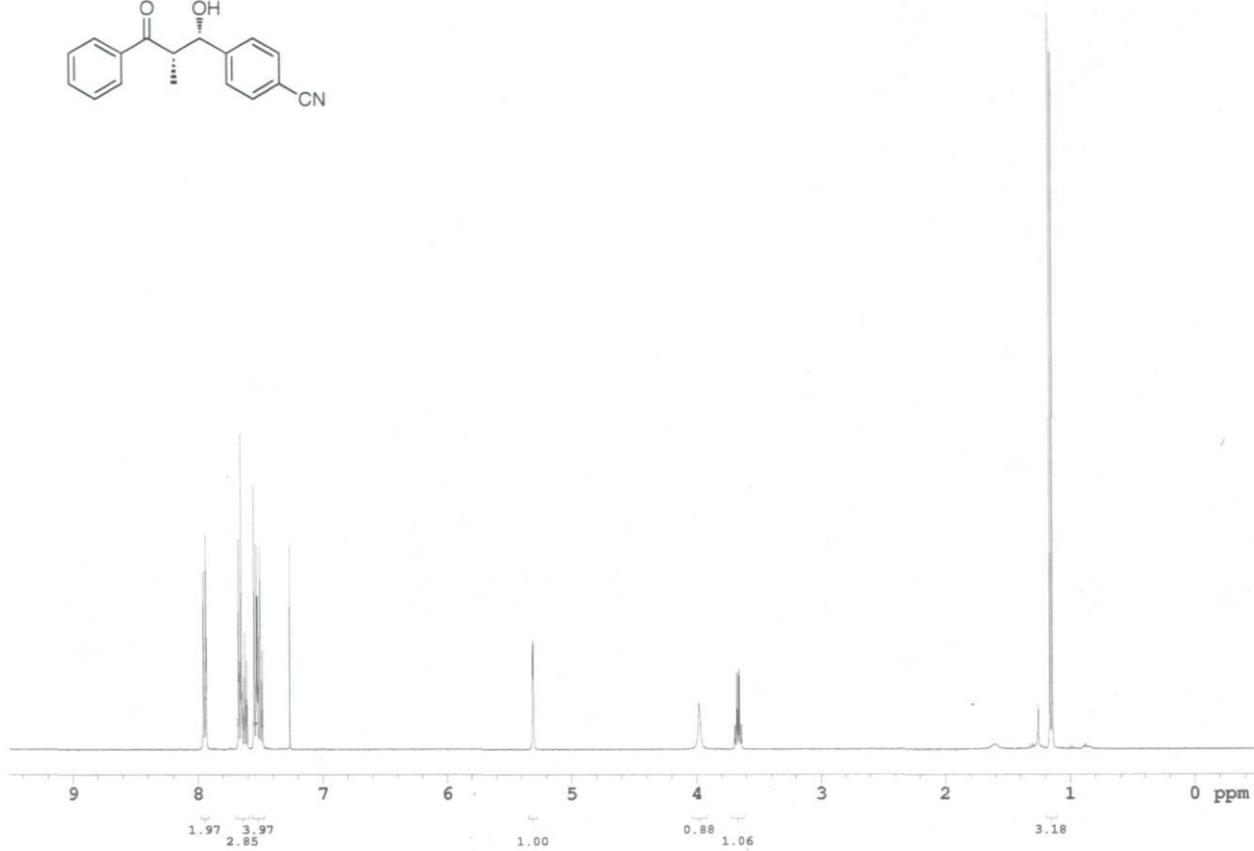
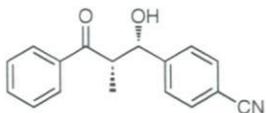
Totals : 7609.22108 89.69144

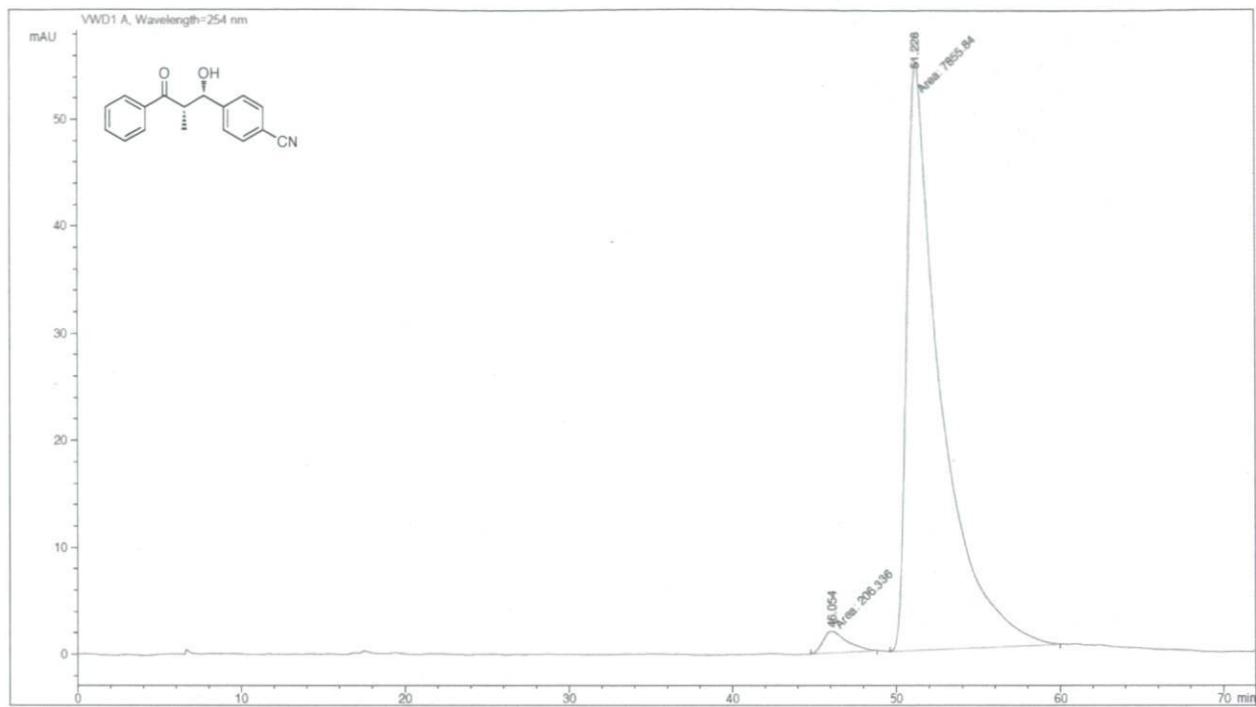




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	26.358	MM	0.9675	849.00342	14.62575	3.6013
2	31.913	MM	1.4480	2.27257e4	261.57864	96.3987

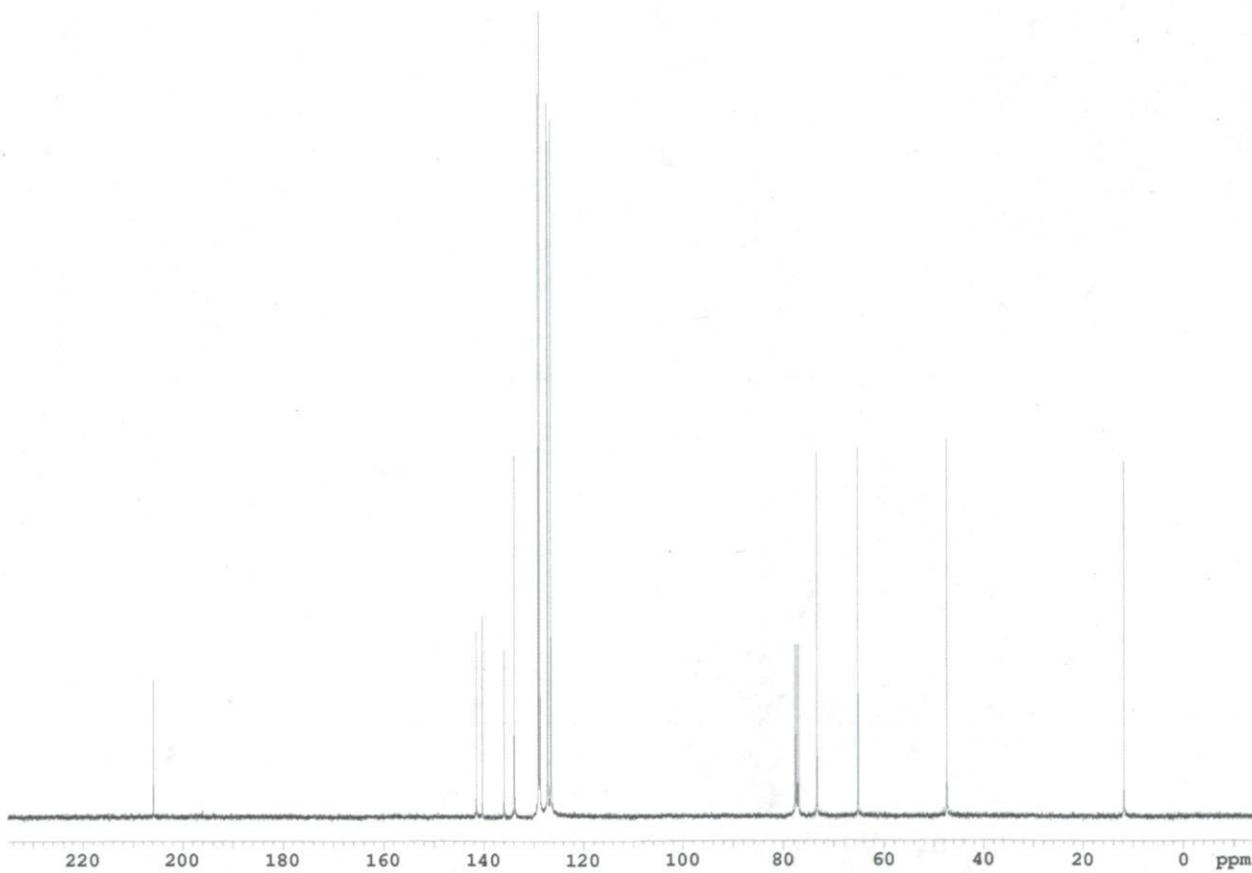
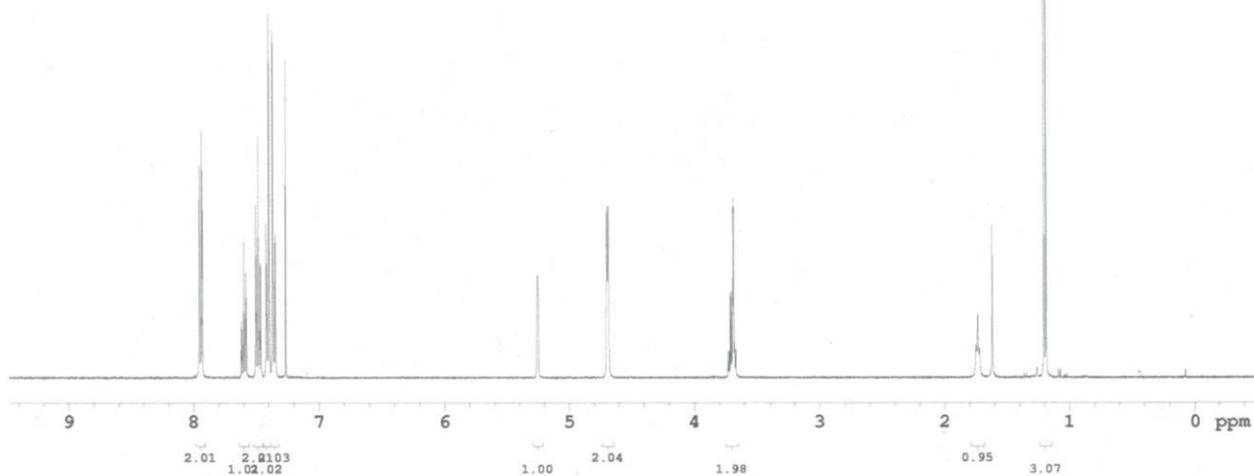
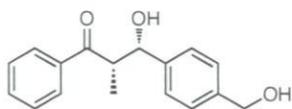
Totals :                    2.35747e4    276.20440

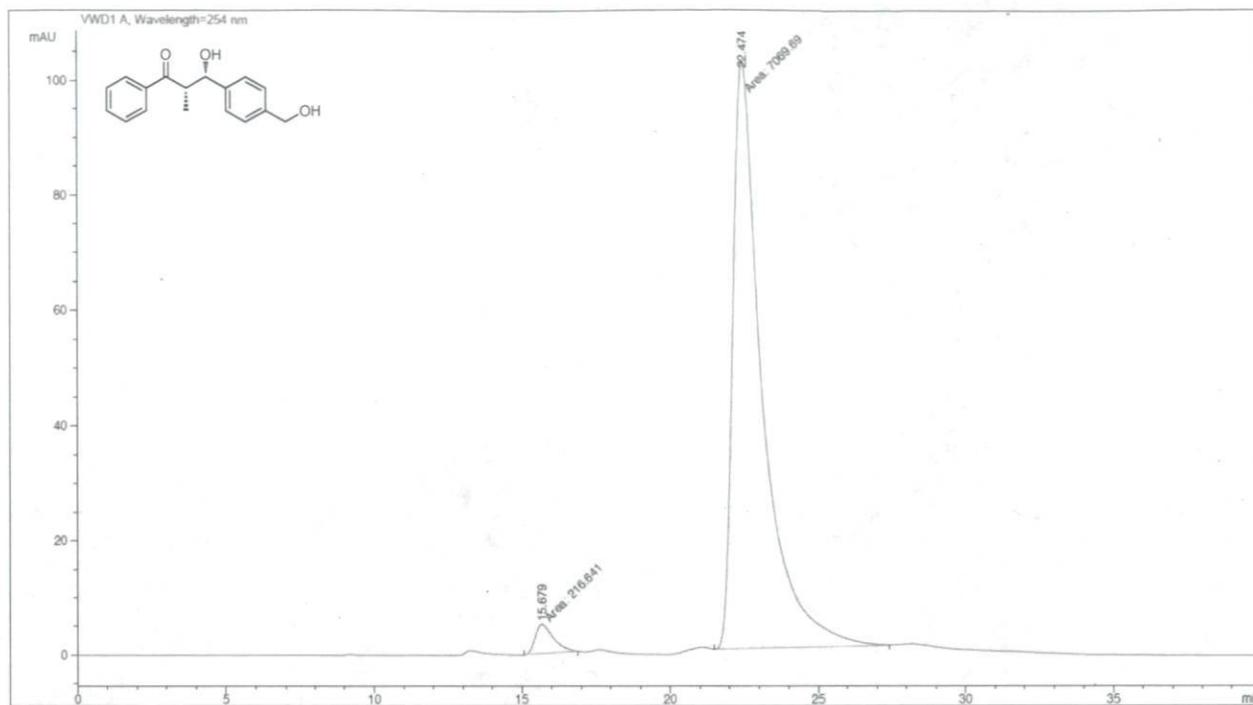




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	46.054	MM	1.6909	206.33623	2.03384	2.5593
2	51.228	MM	2.3713	7855.84082	55.21507	97.4407

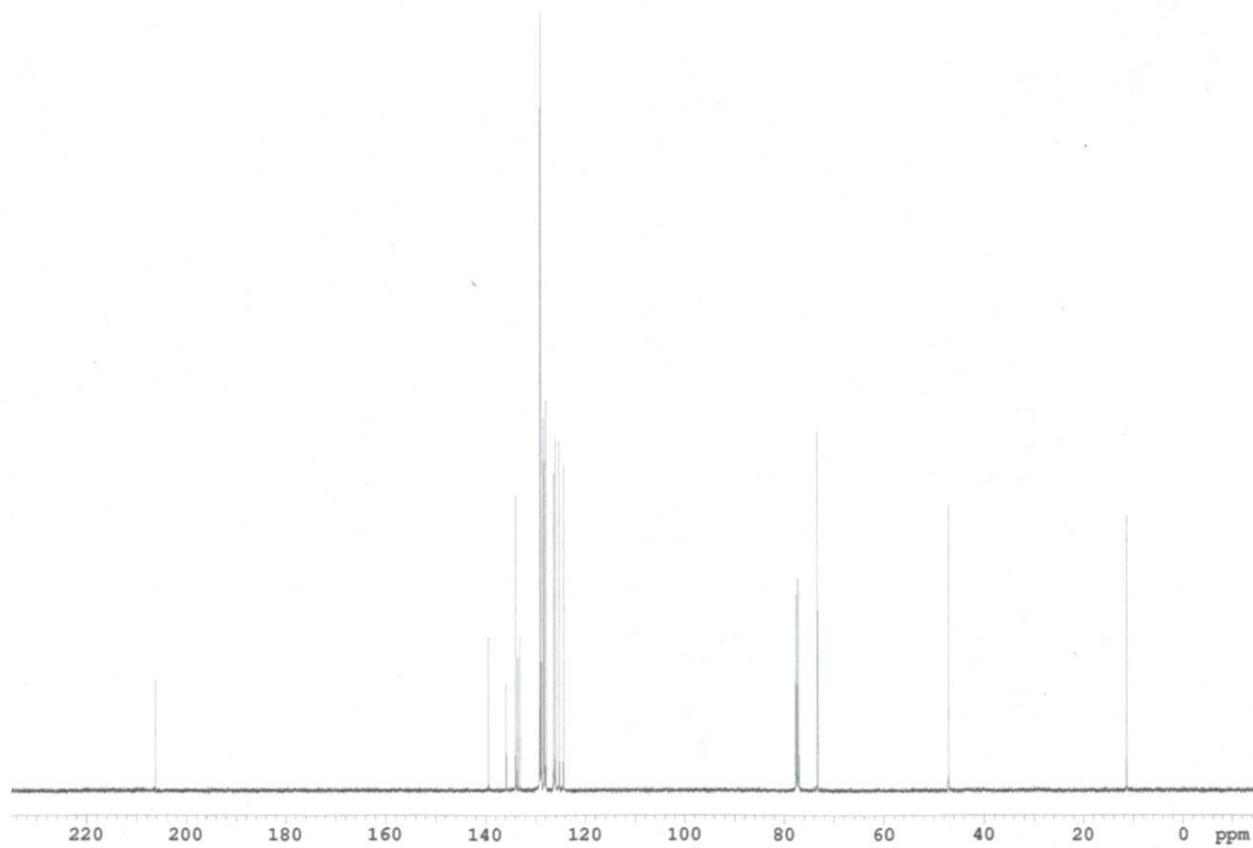
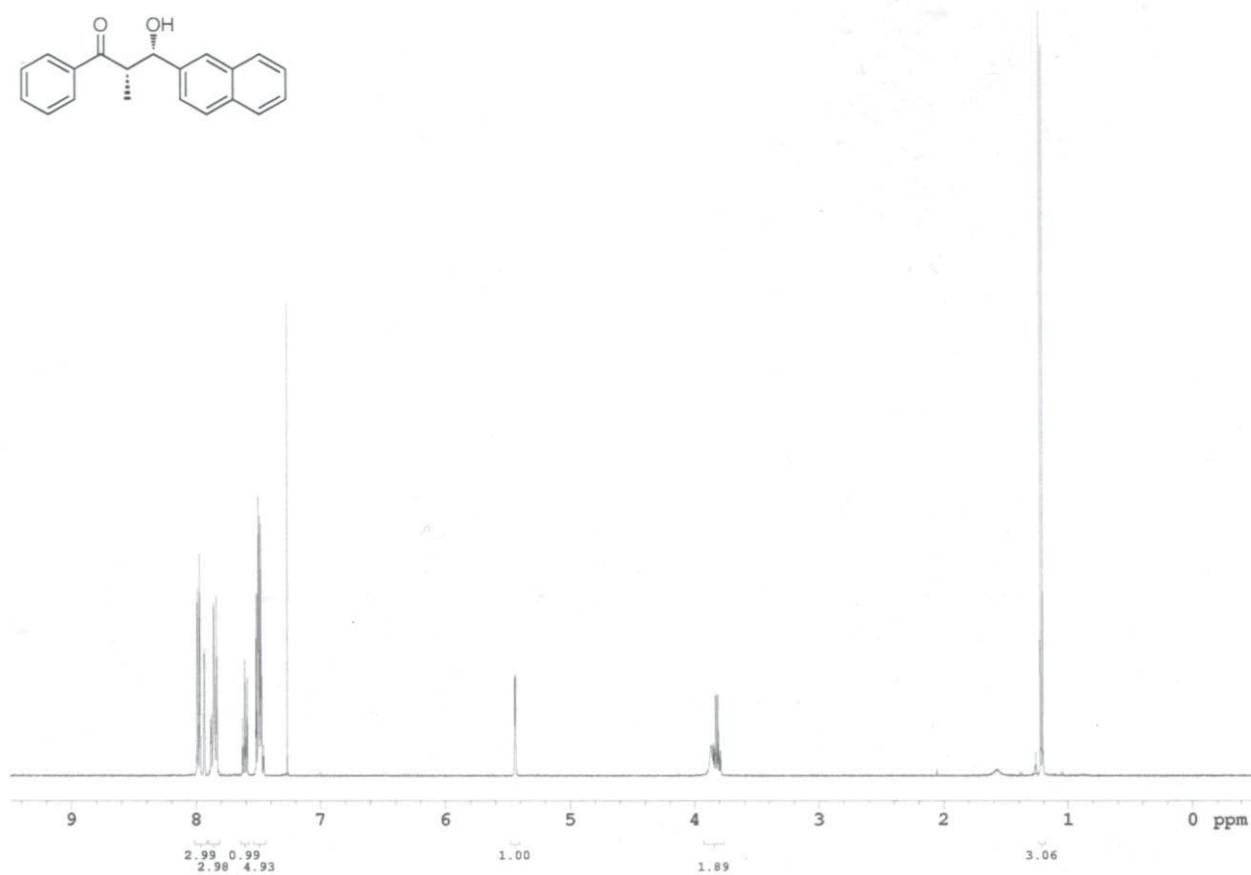
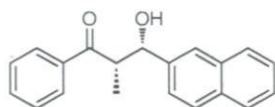
Totals :                    8062.17705    57.24891

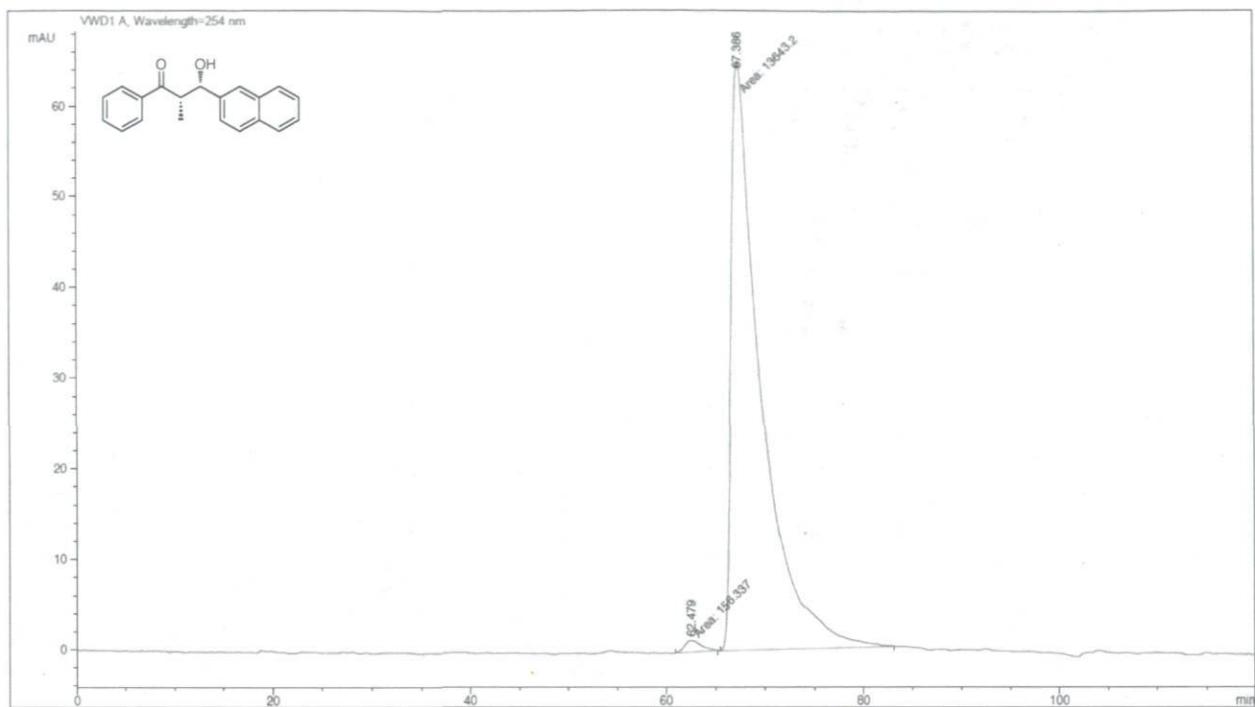




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	15.679	MM	0.7081	216.64139	5.09930	2.9733
2	22.474	MM	1.1508	7069.68799	102.38390	97.0267

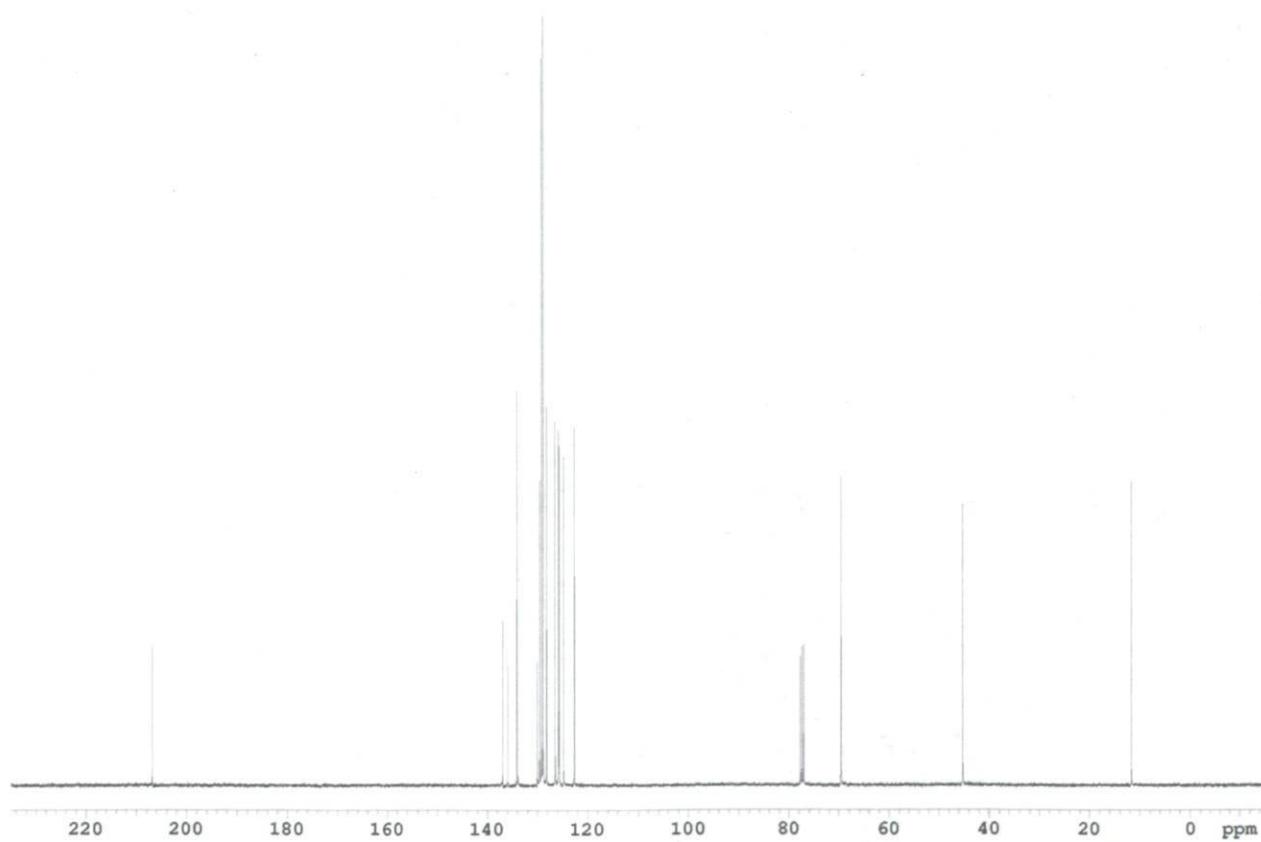
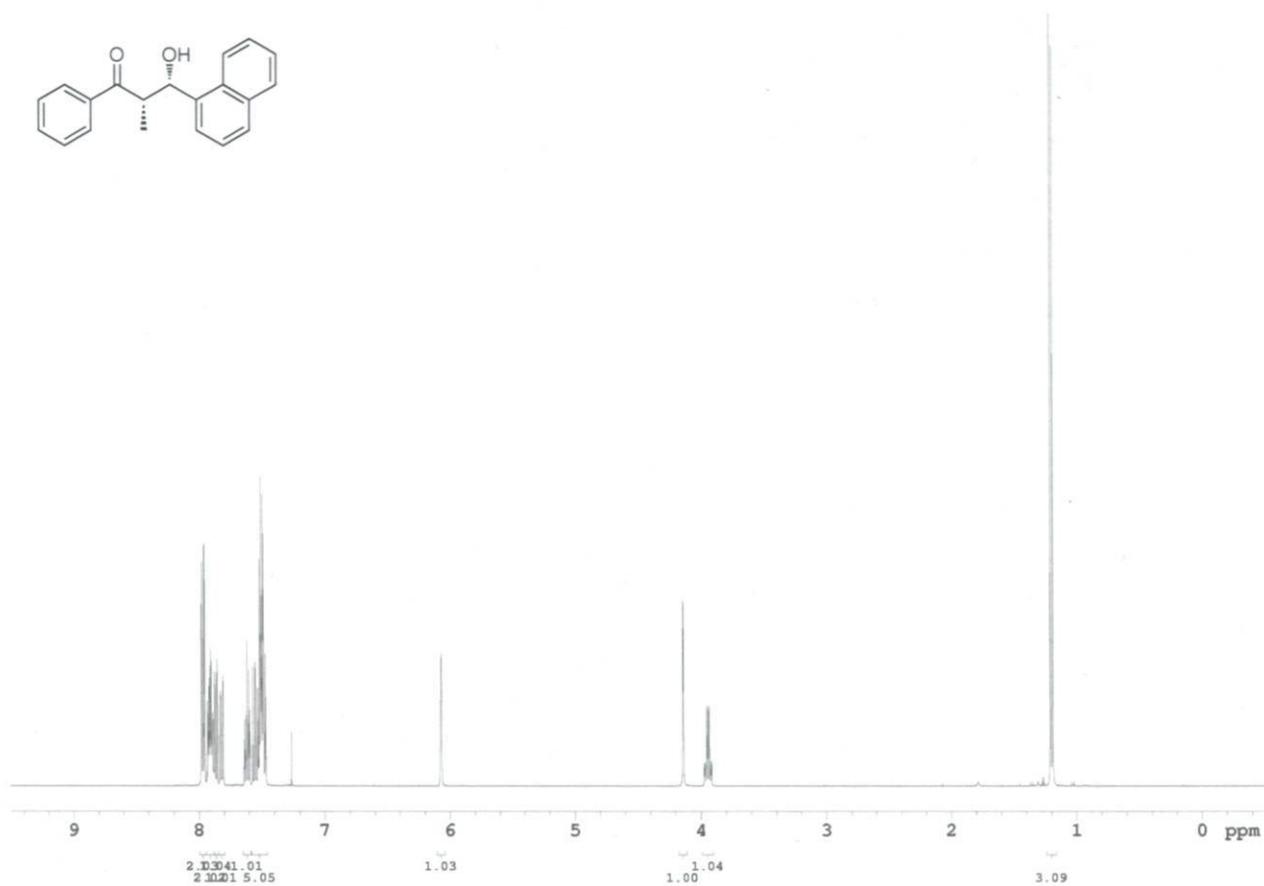
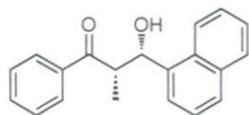
Totals : 7286.32938 107.48321

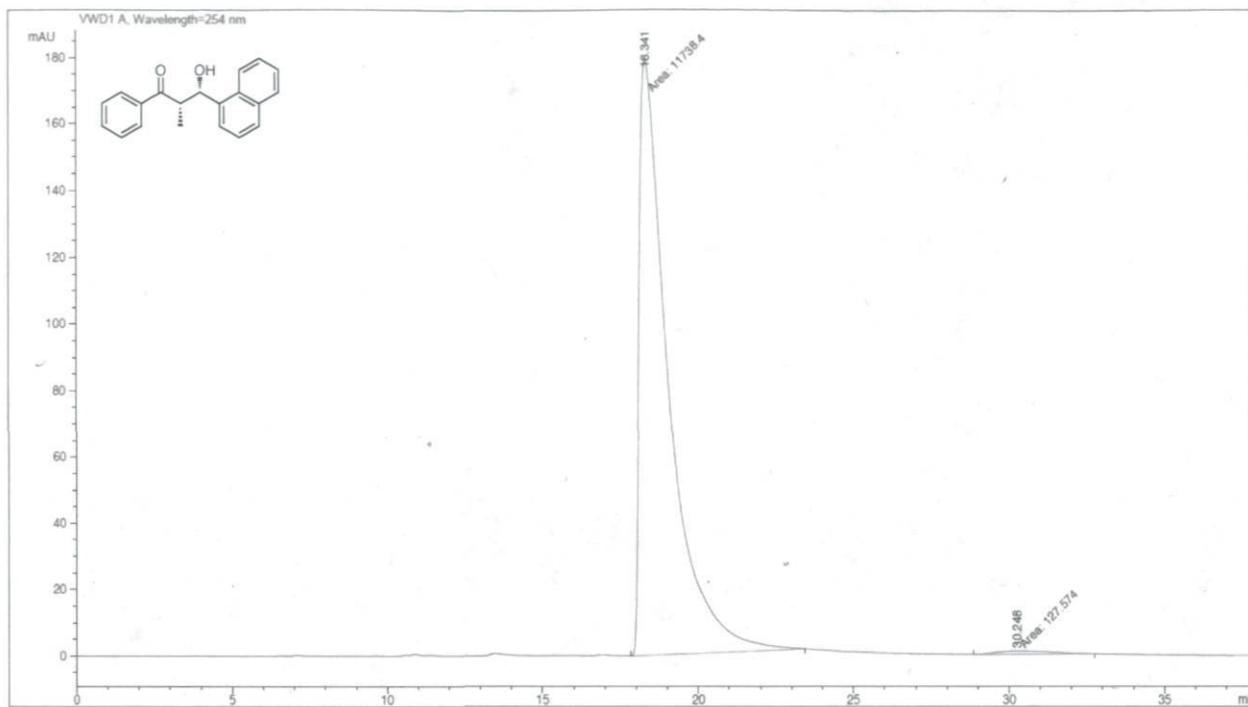




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	62.479	MM	1.9954	156.33727	1.30578	1.1329
2	67.386	MM	3.4921	1.36432e4	65.11498	98.8671

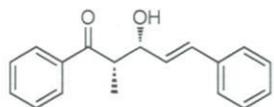
Totals : 1.37996e4 66.42076



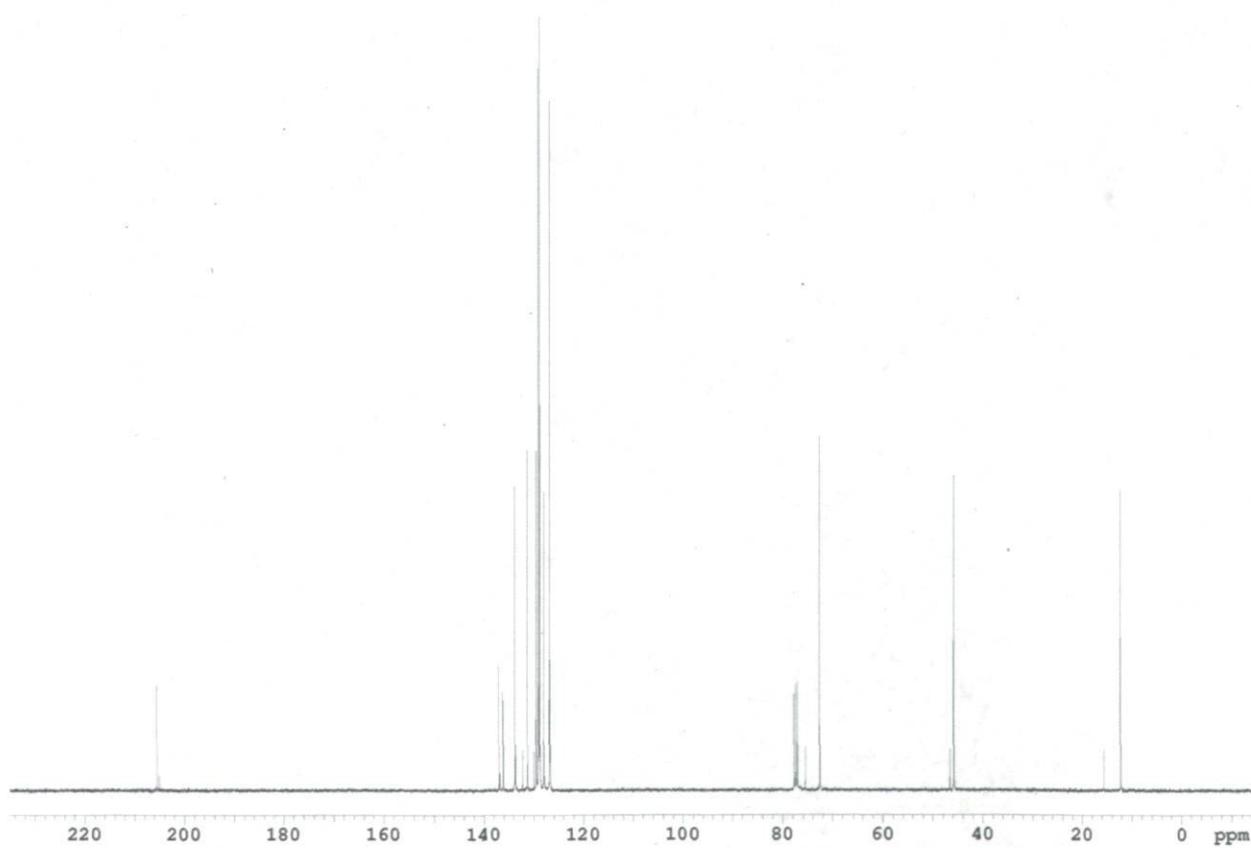
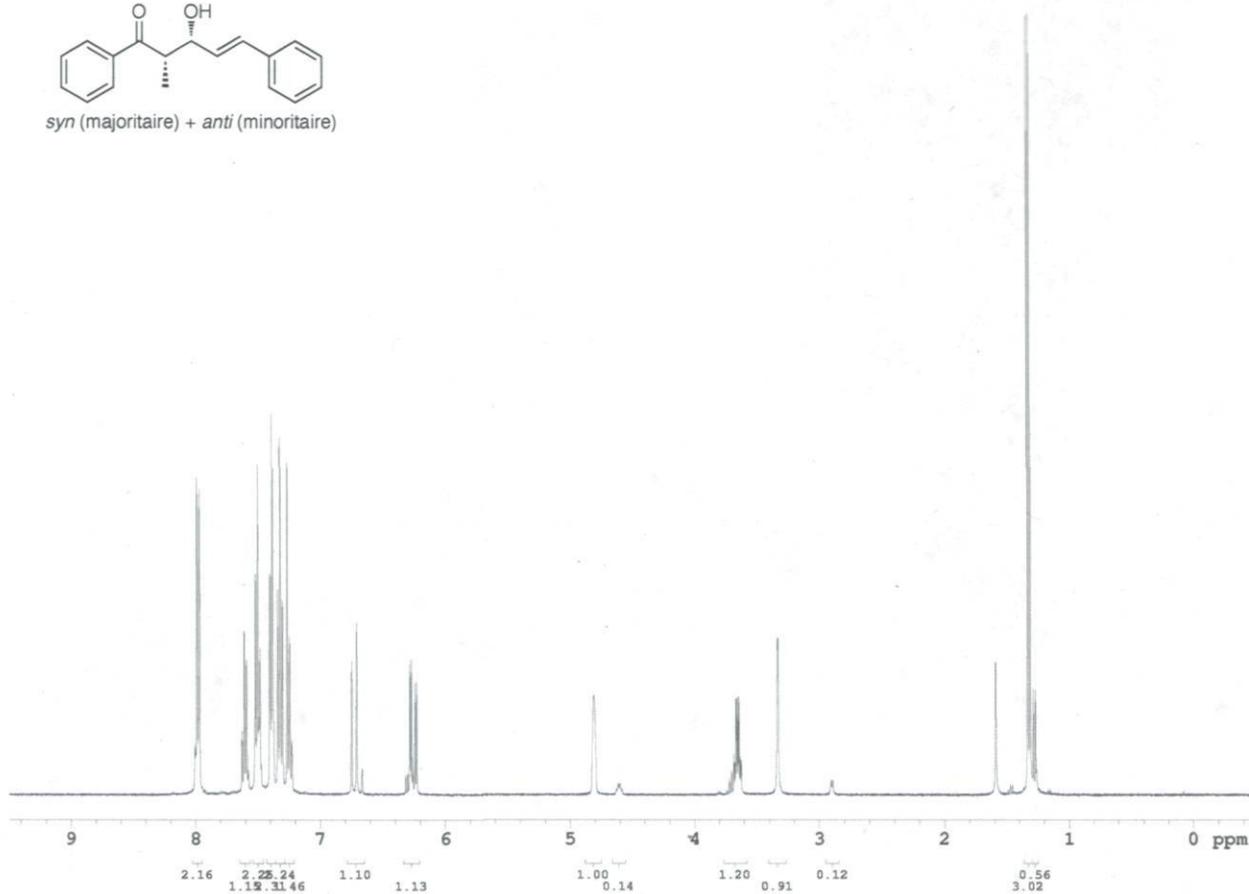


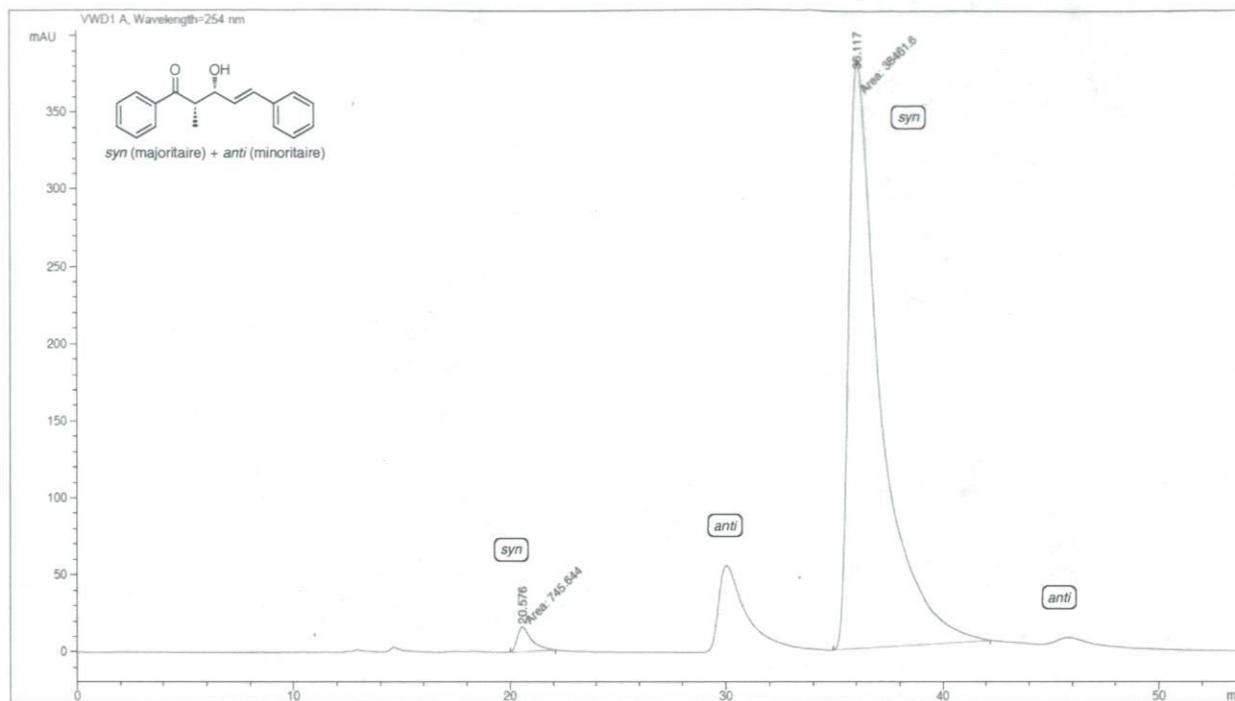
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU * s]	Height [mAU]	Area %
1	18.341	MM	1.0924	1.17384e4	179.09474	98.9249
2	30.248	MM	2.0998	127.57449	1.01261	1.0751

Totals : 1.18660e4 180.10735



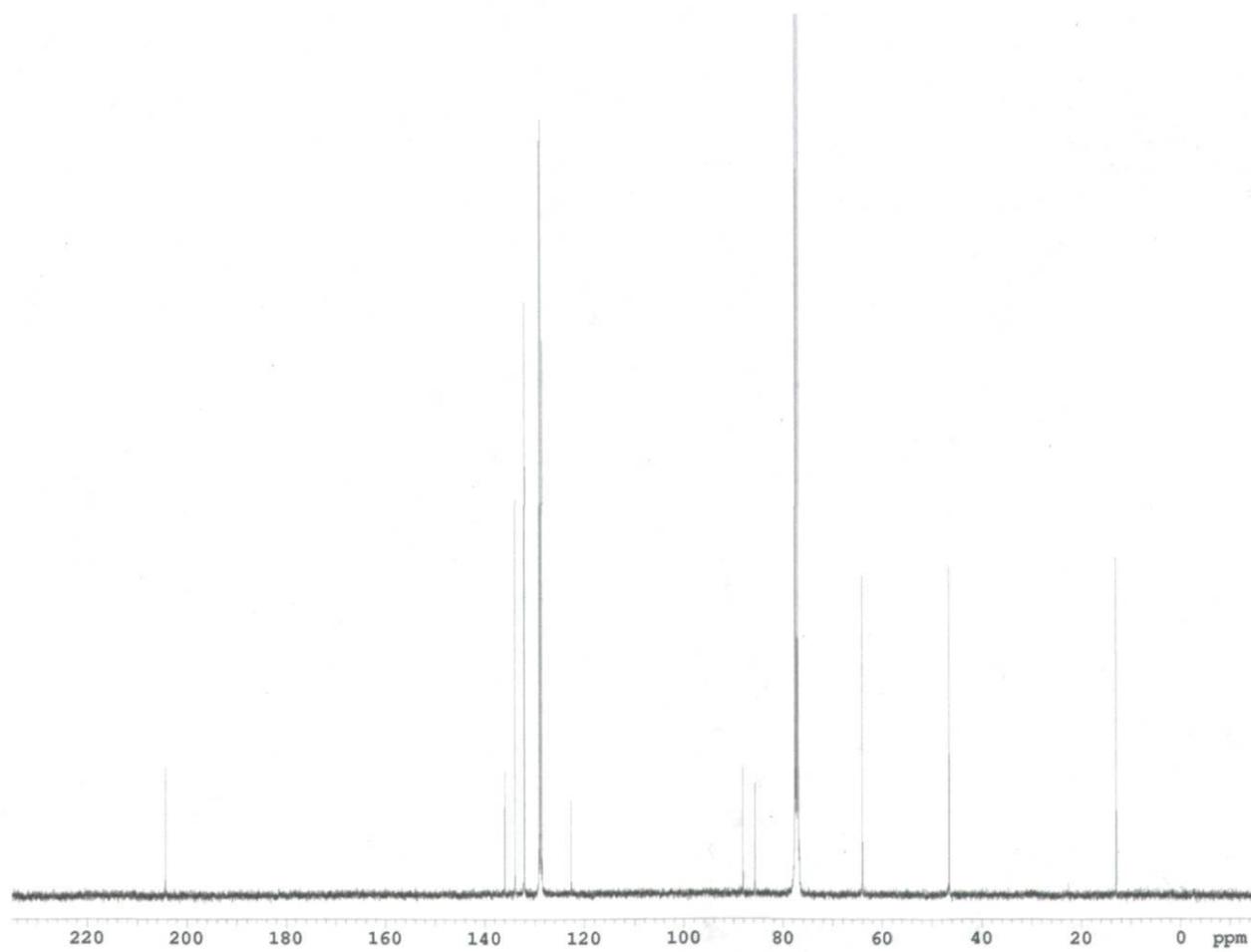
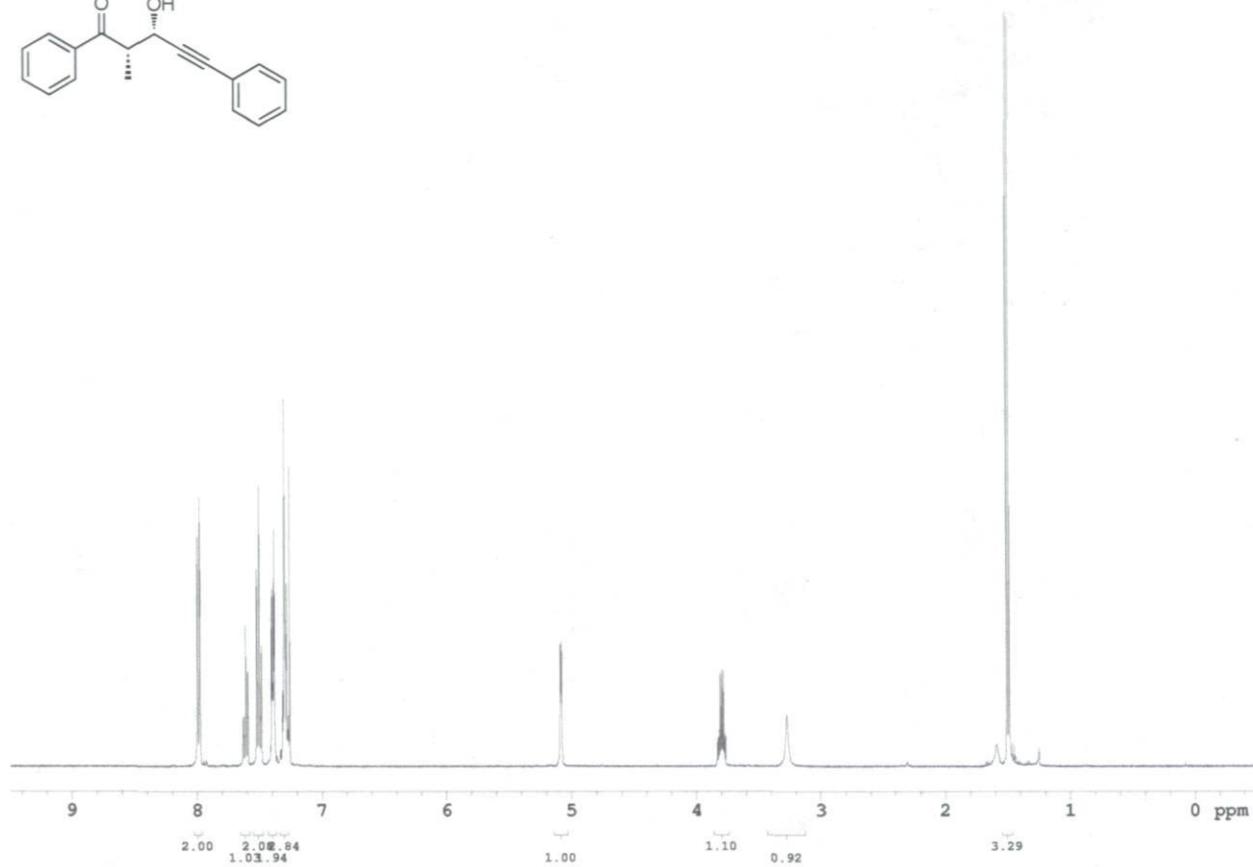
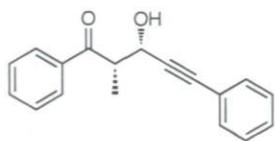
*syn* (majoritaire) + *anti* (minoritaire)

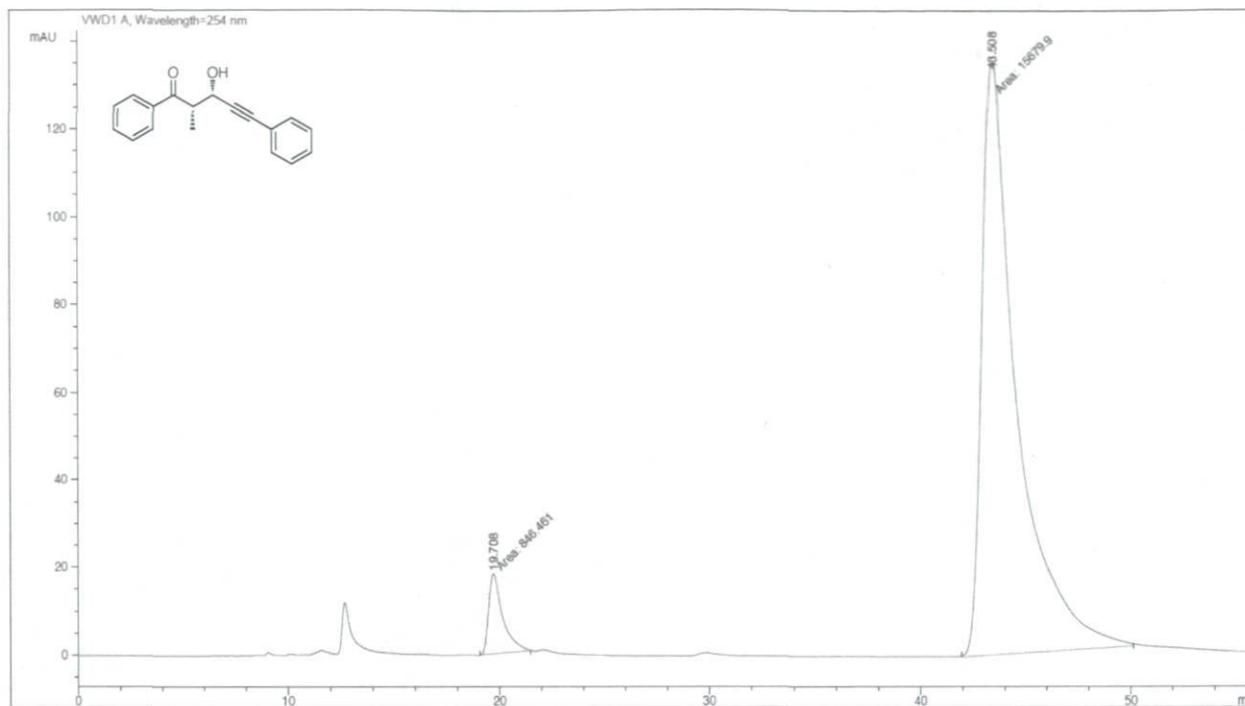




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	20.576	MM	0.7718	745.64404	16.10189	1.9018
2	36.117	MM	1.6789	3.84616e4	381.81305	98.0982

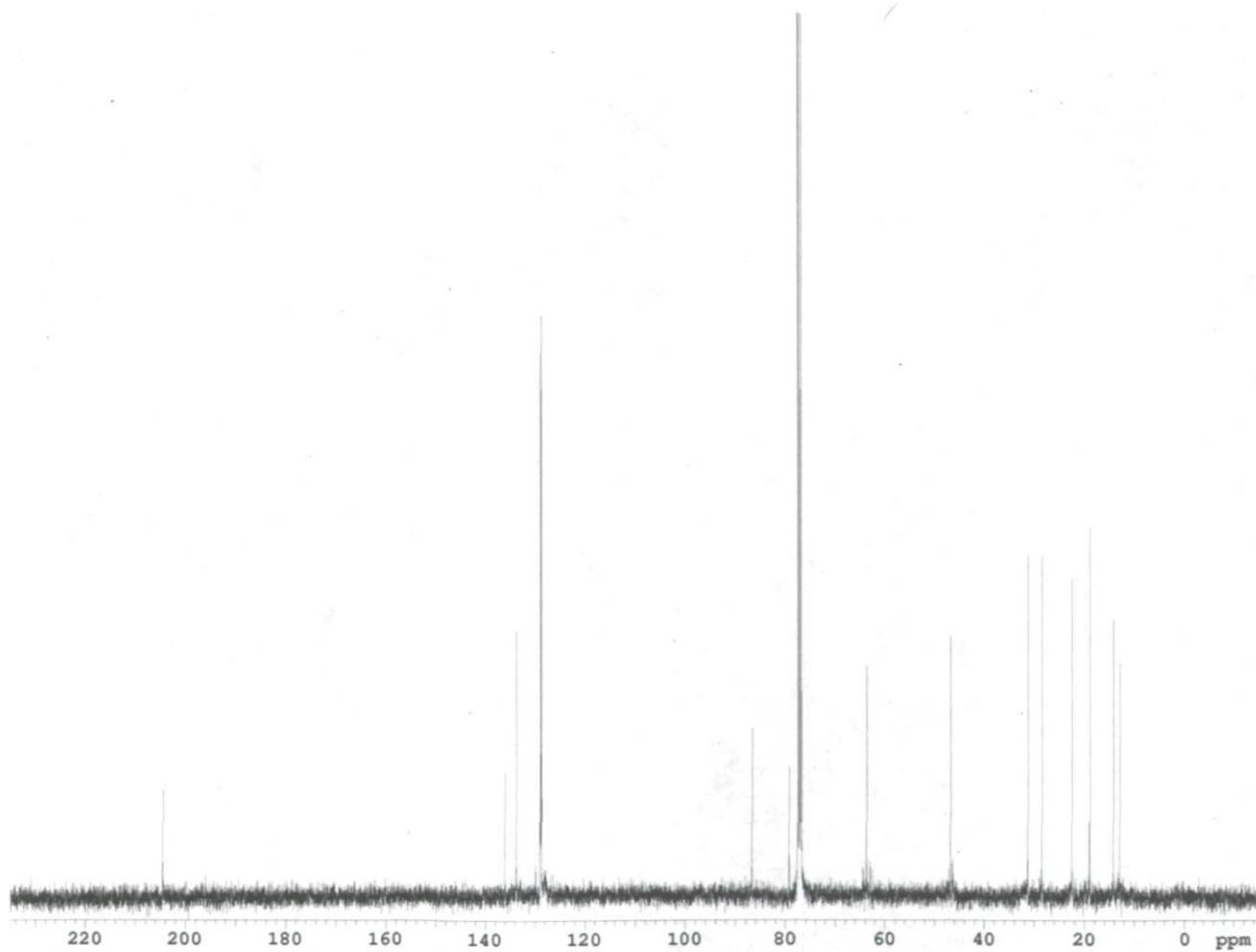
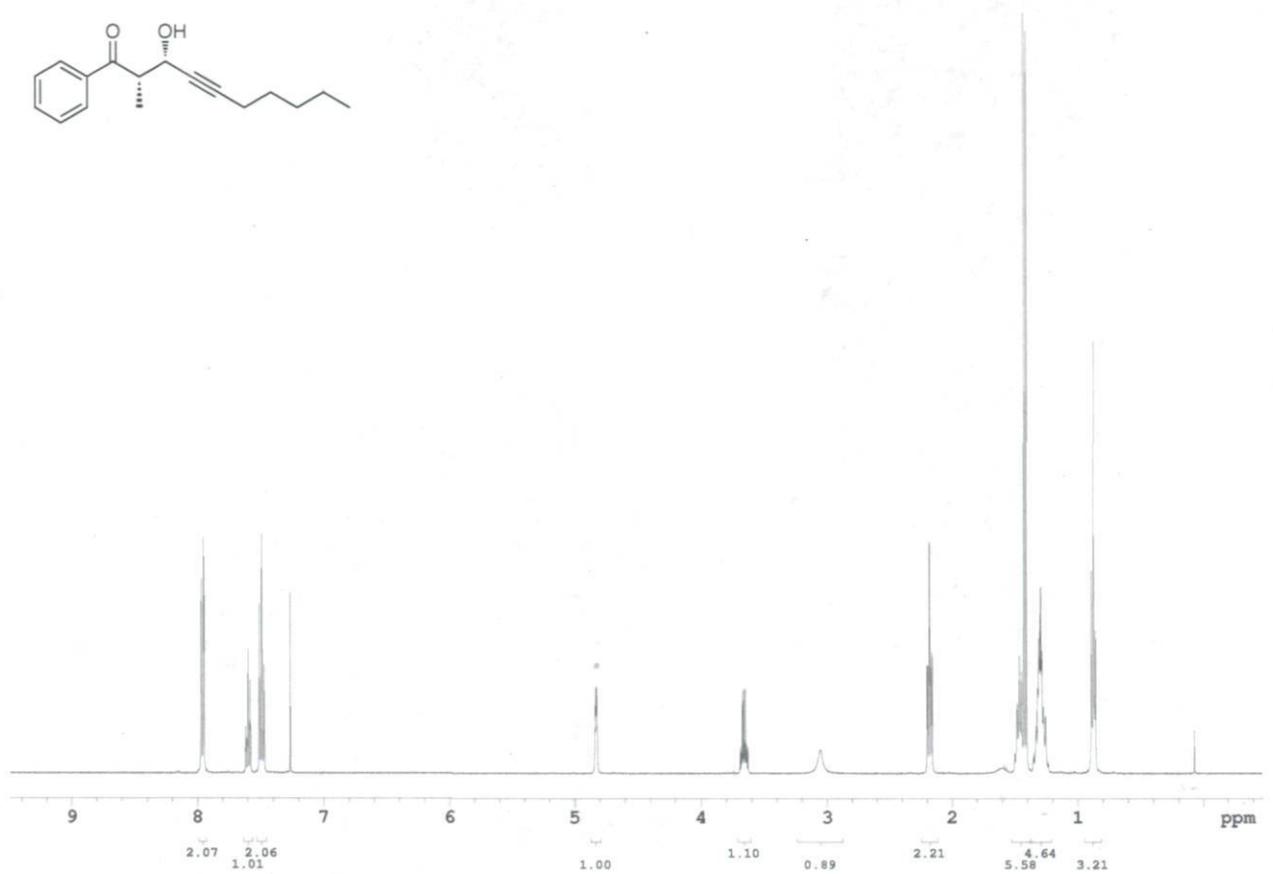
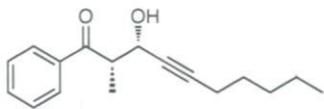
Totals :                    3.92072e4    397.91494

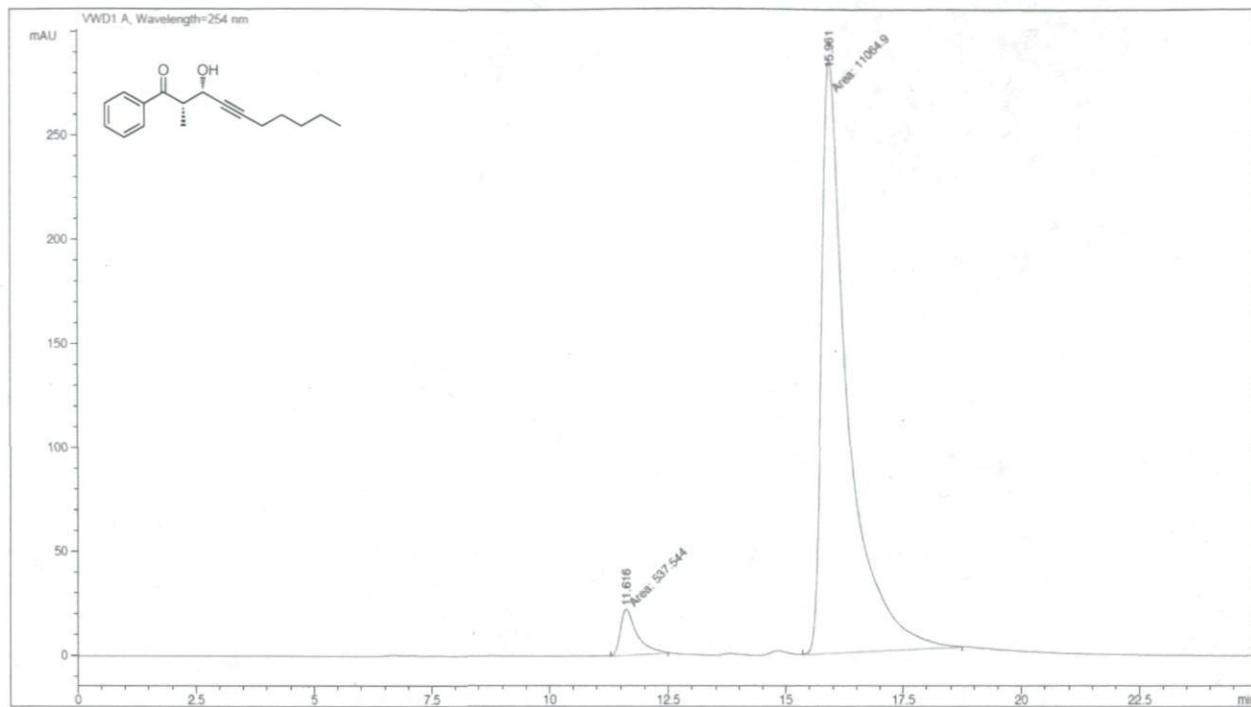




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	19.708	NM	0.7749	846.46118	18.20631	5.1219
2	43.508	NM	1.9285	1.56799e4	135.50975	94.8781

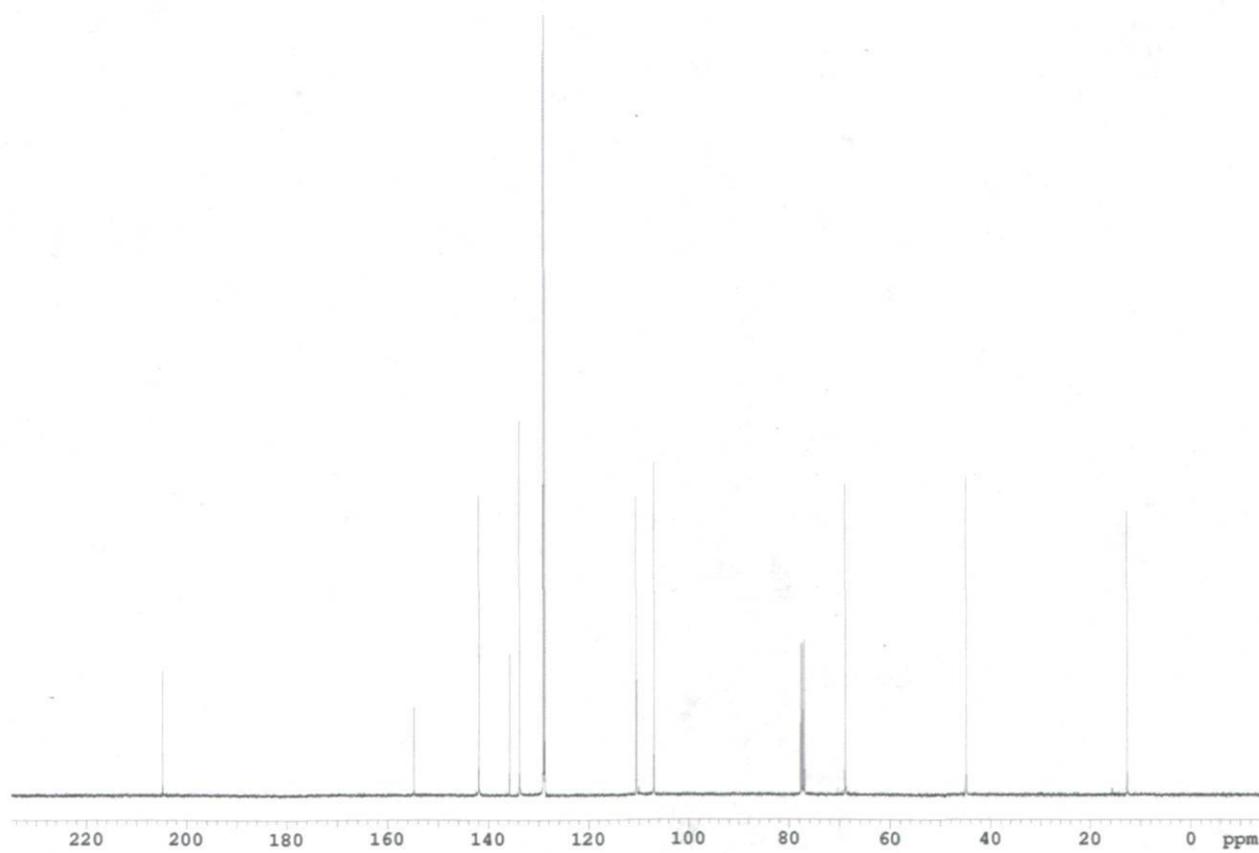
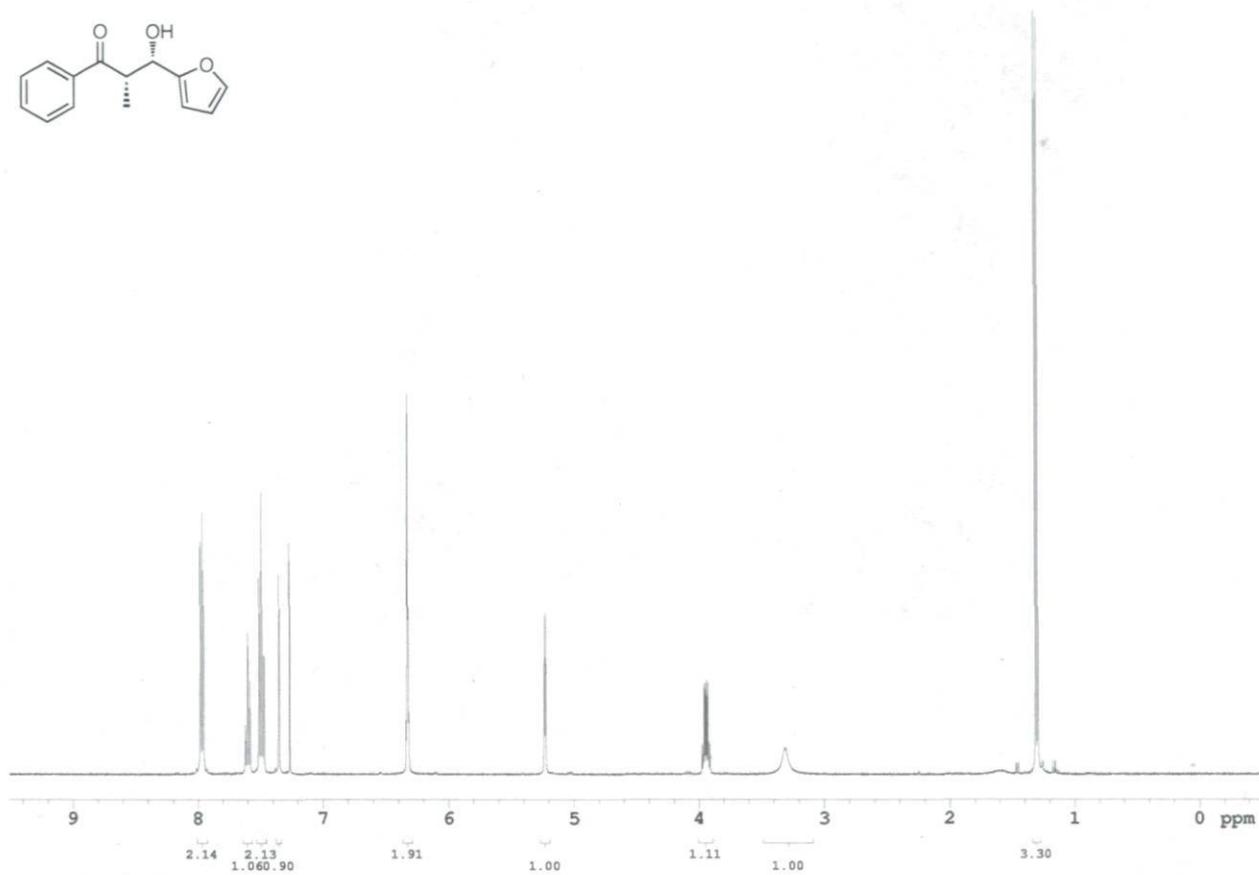
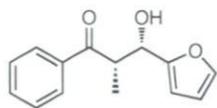
Totals : 1.65264e4 153.71606

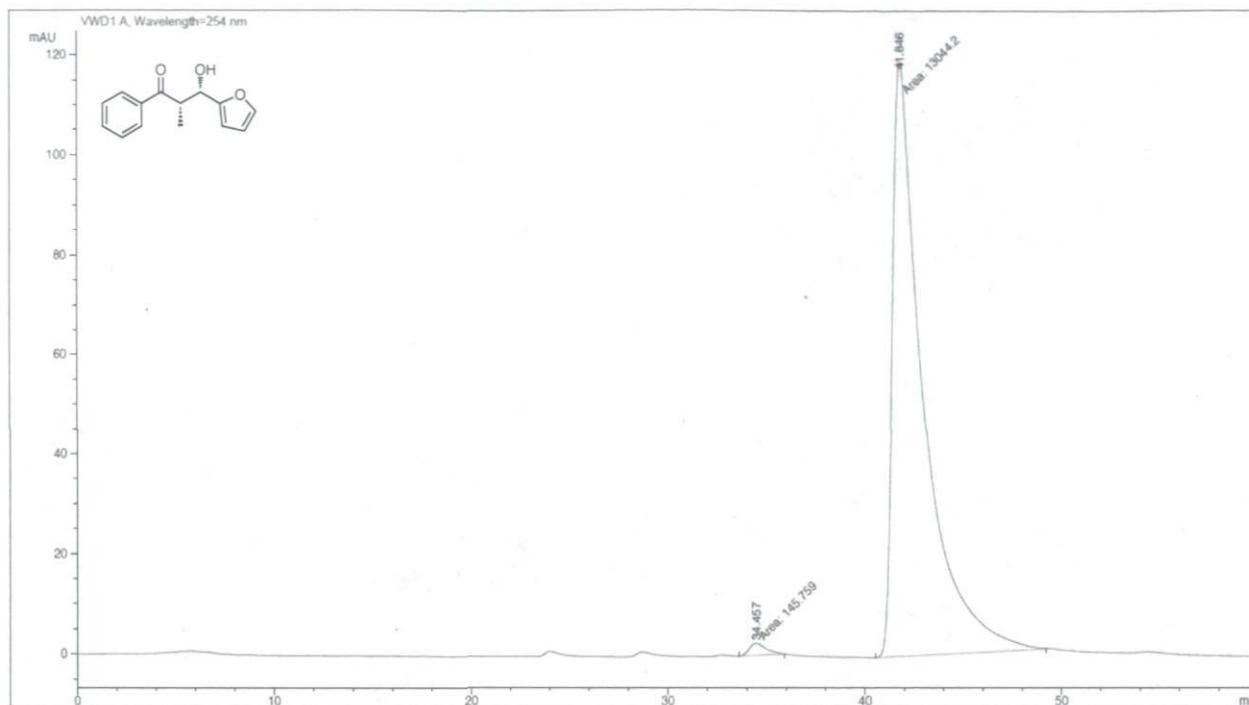




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	11.616	MM	0.4055	537.54437	22.09576	4.6330
2	15.961	MM	0.6462	1.10649e4	285.40335	95.3670

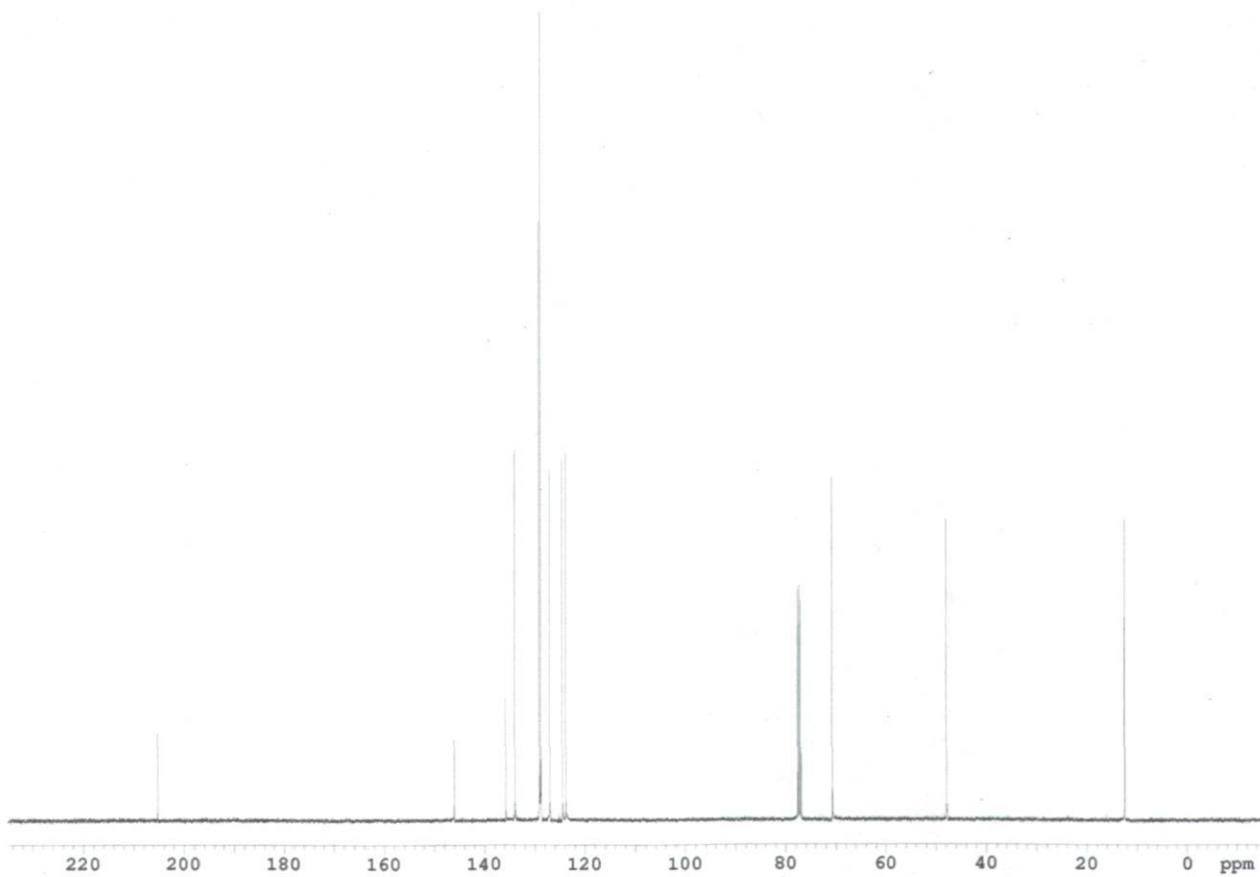
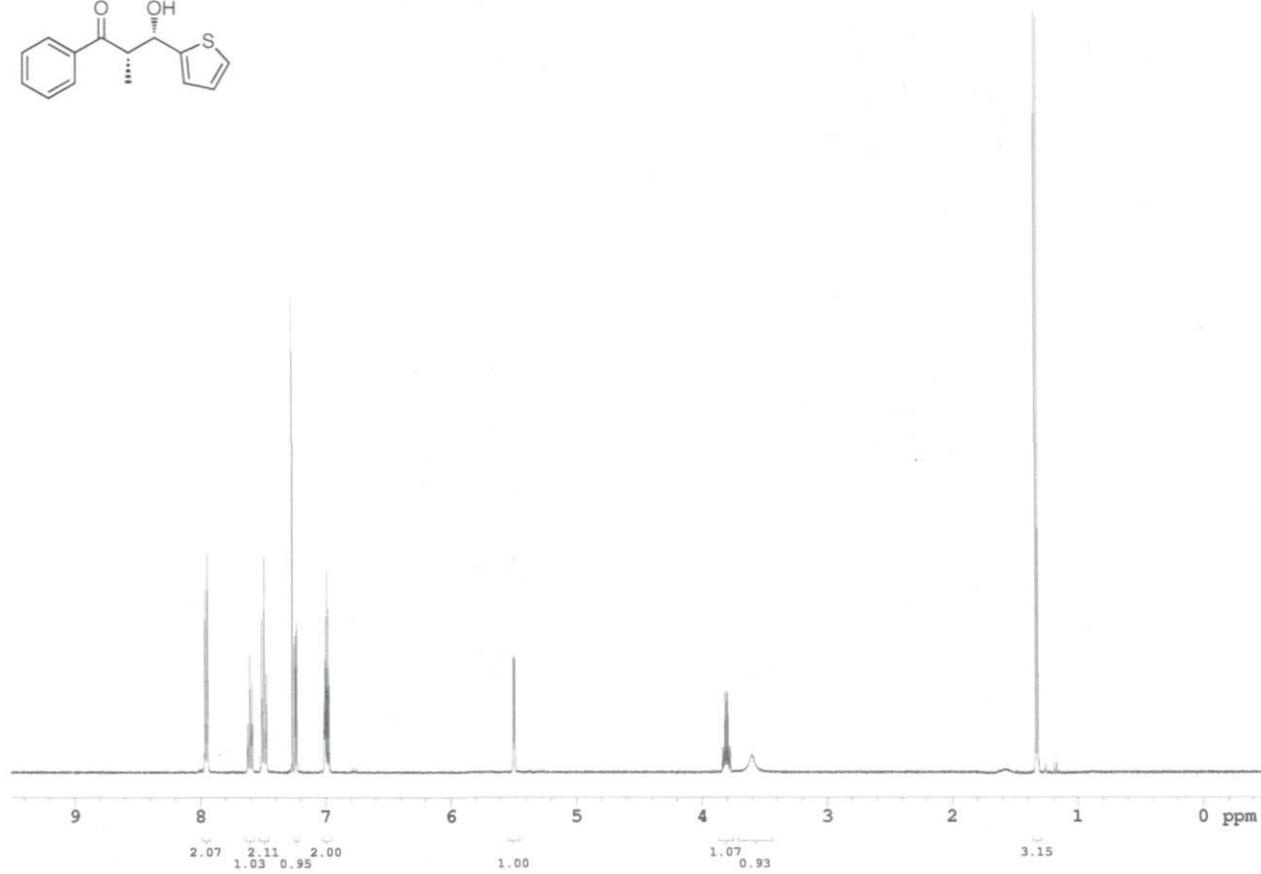
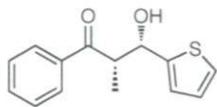
Totals : 1.16024e4 307.49911

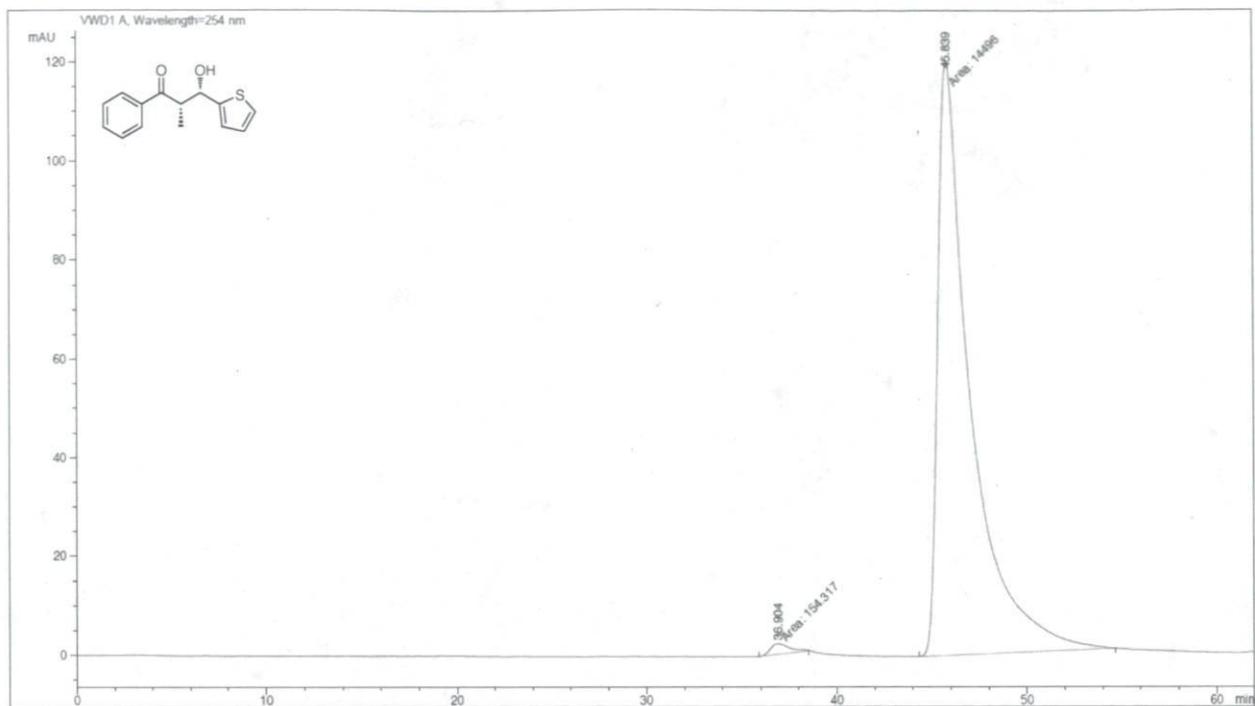




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	34.457	MM	1.0066	145.75938	2.41339	1.1051
2	41.846	MM	1.8222	1.30442e4	119.30511	98.8949

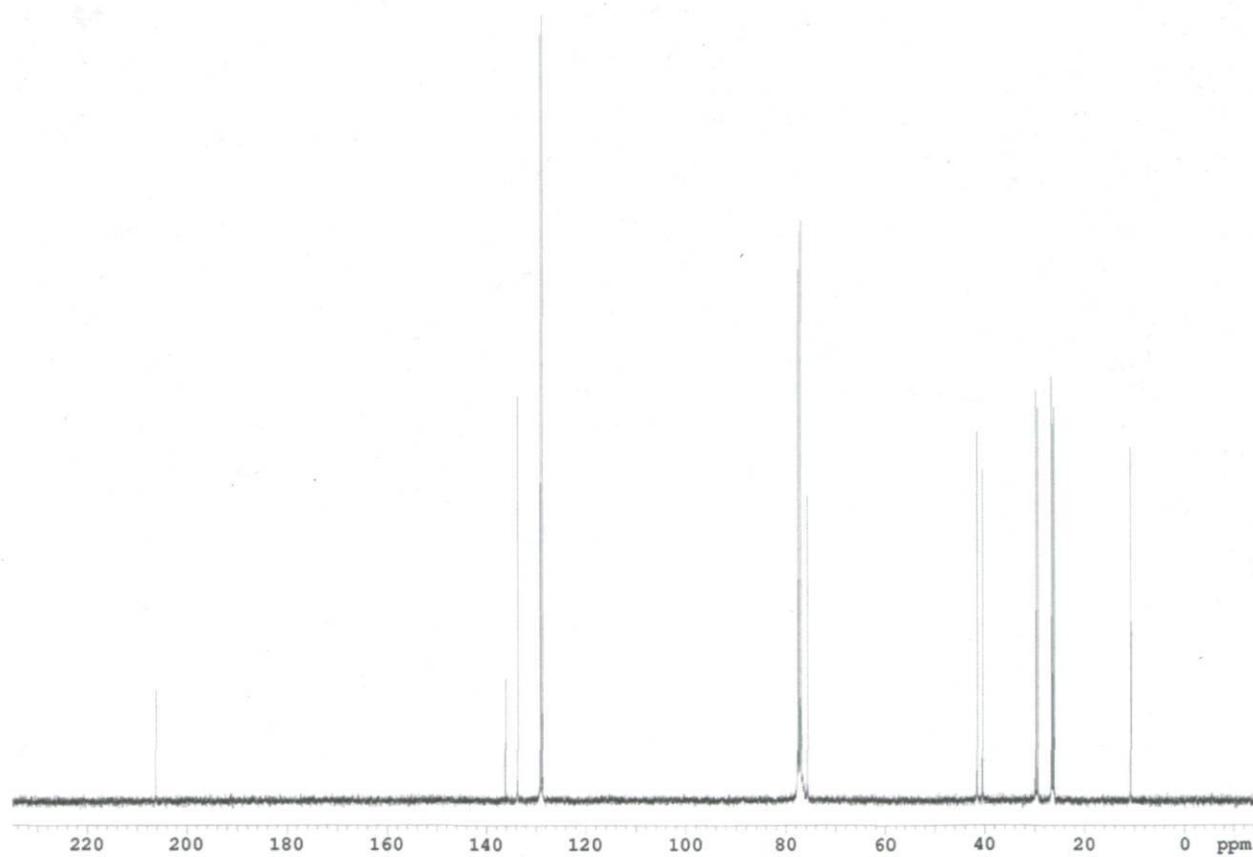
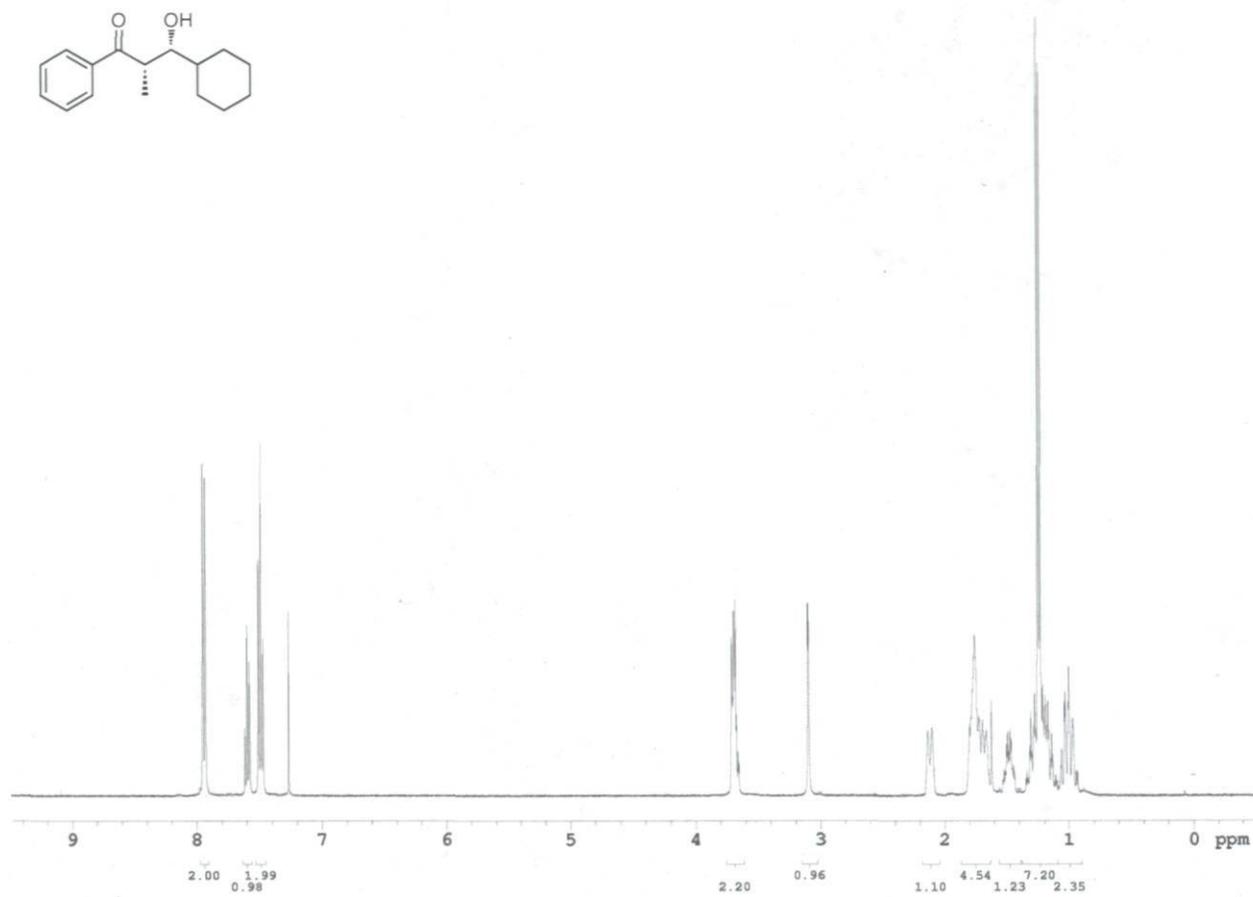
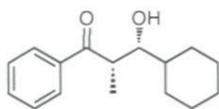
Totals : 1.31899e4 121.71849

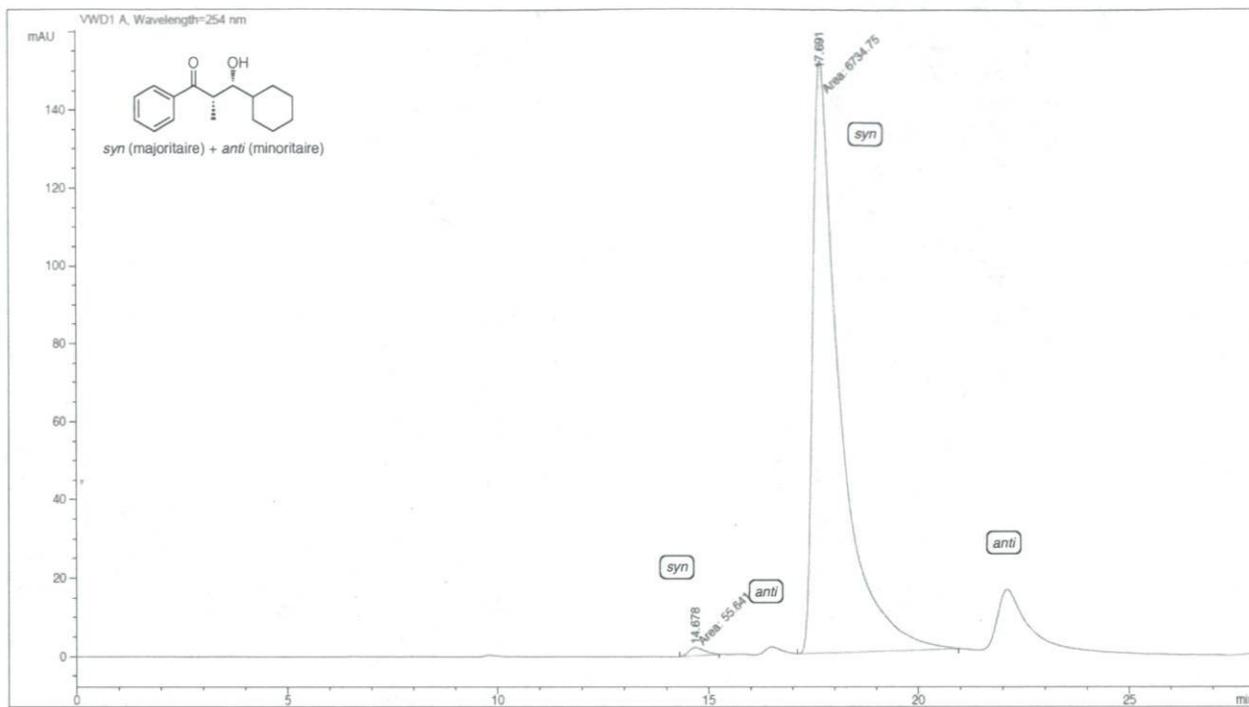




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	36.904	MM	1.1901	154.31725	2.16105	1.0533
2	45.839	MM	2.0069	1.44960e4	120.38651	98.9467

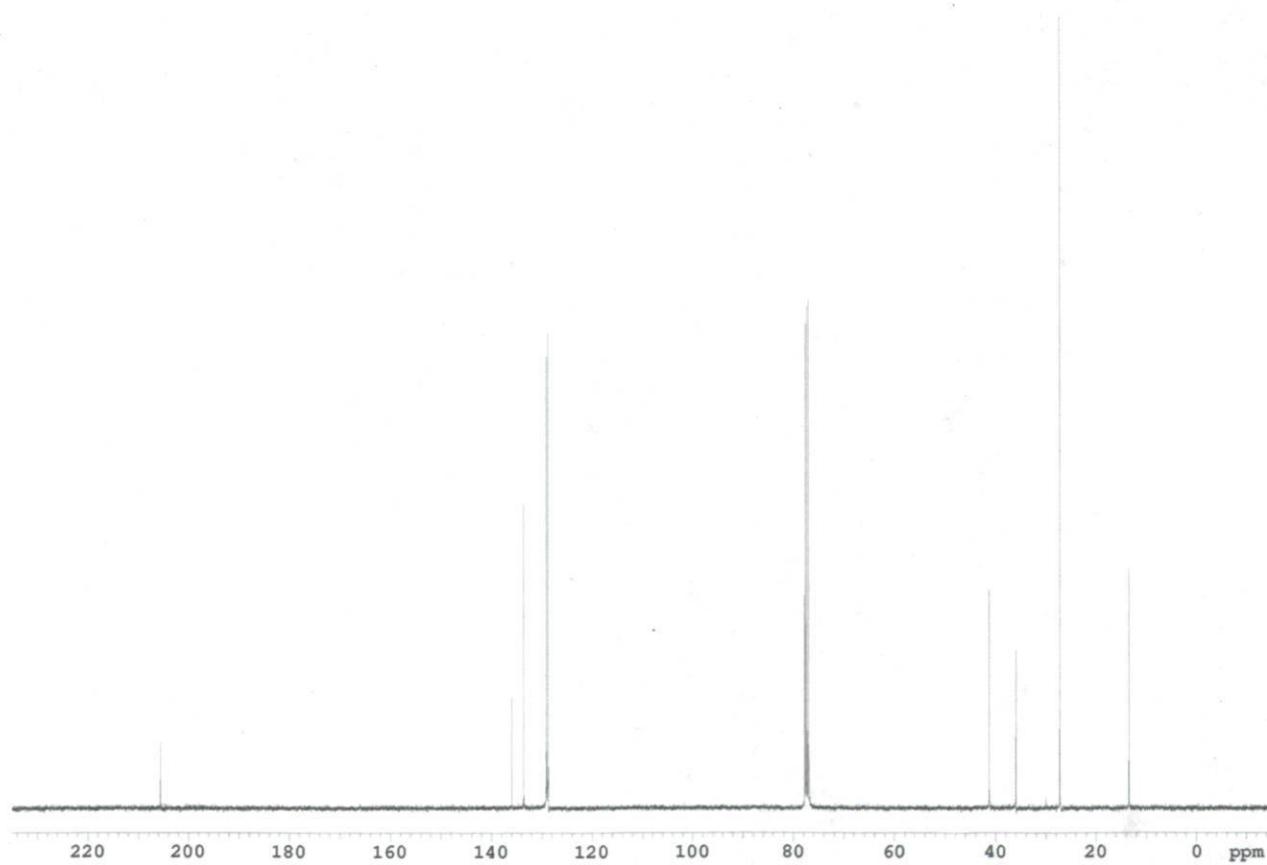
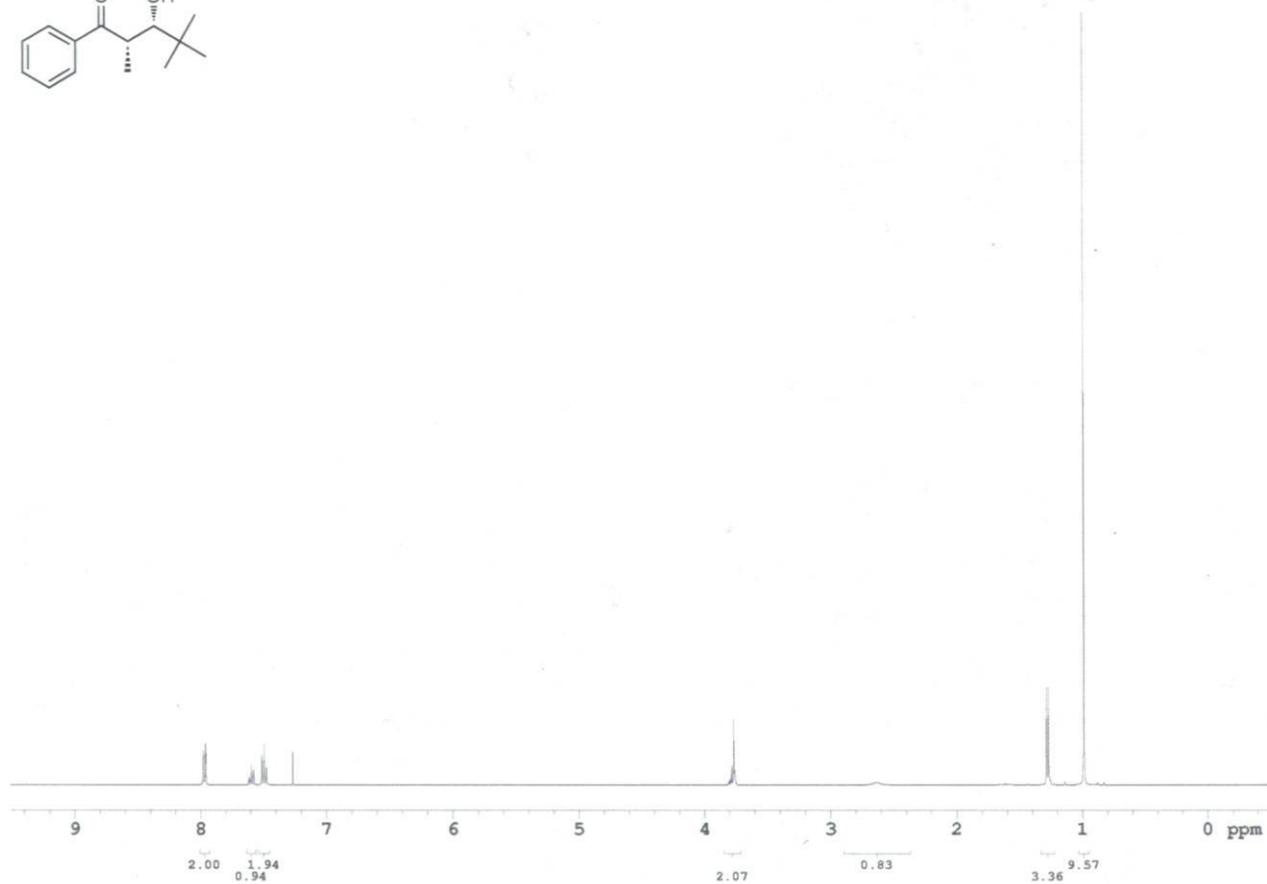
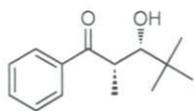
Totals :                    1.46503e4    122.54756

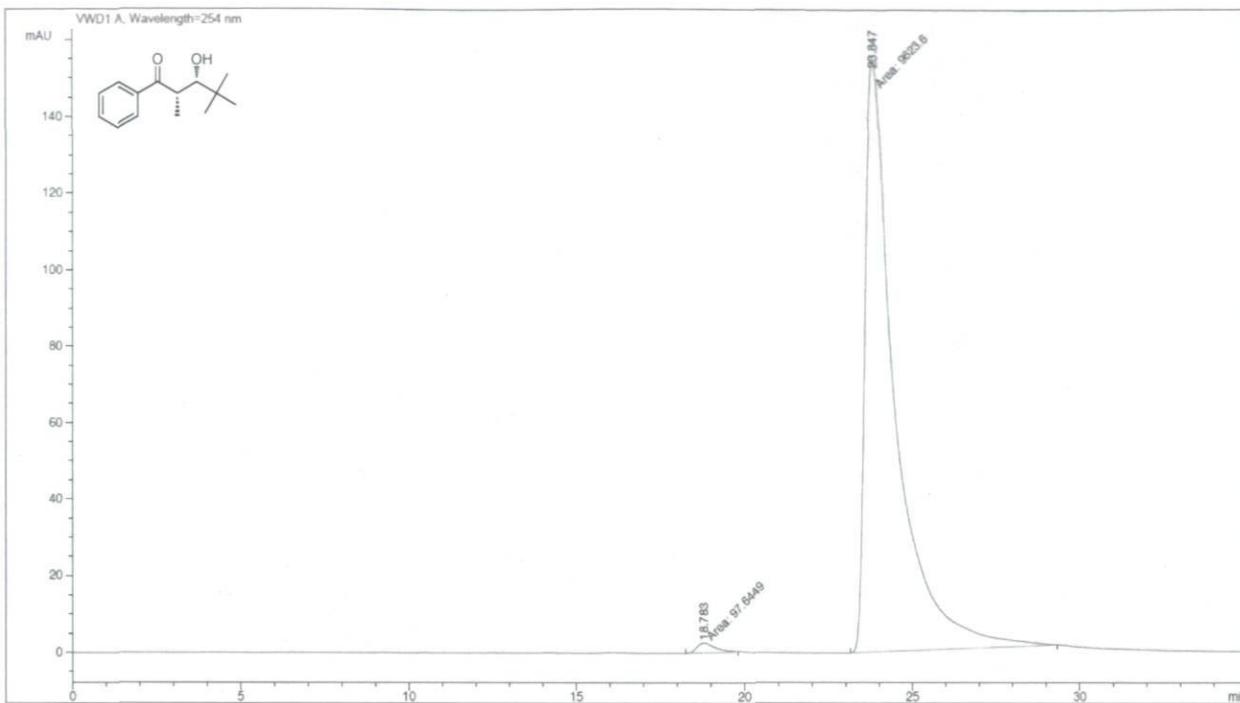




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	14.678	MM	0.4454	55.64098	2.08224	0.8194
2	17.691	MM	0.7389	6734.74756	151.90036	99.1806

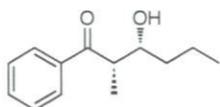
Totals :                    6790.38854   153.98260



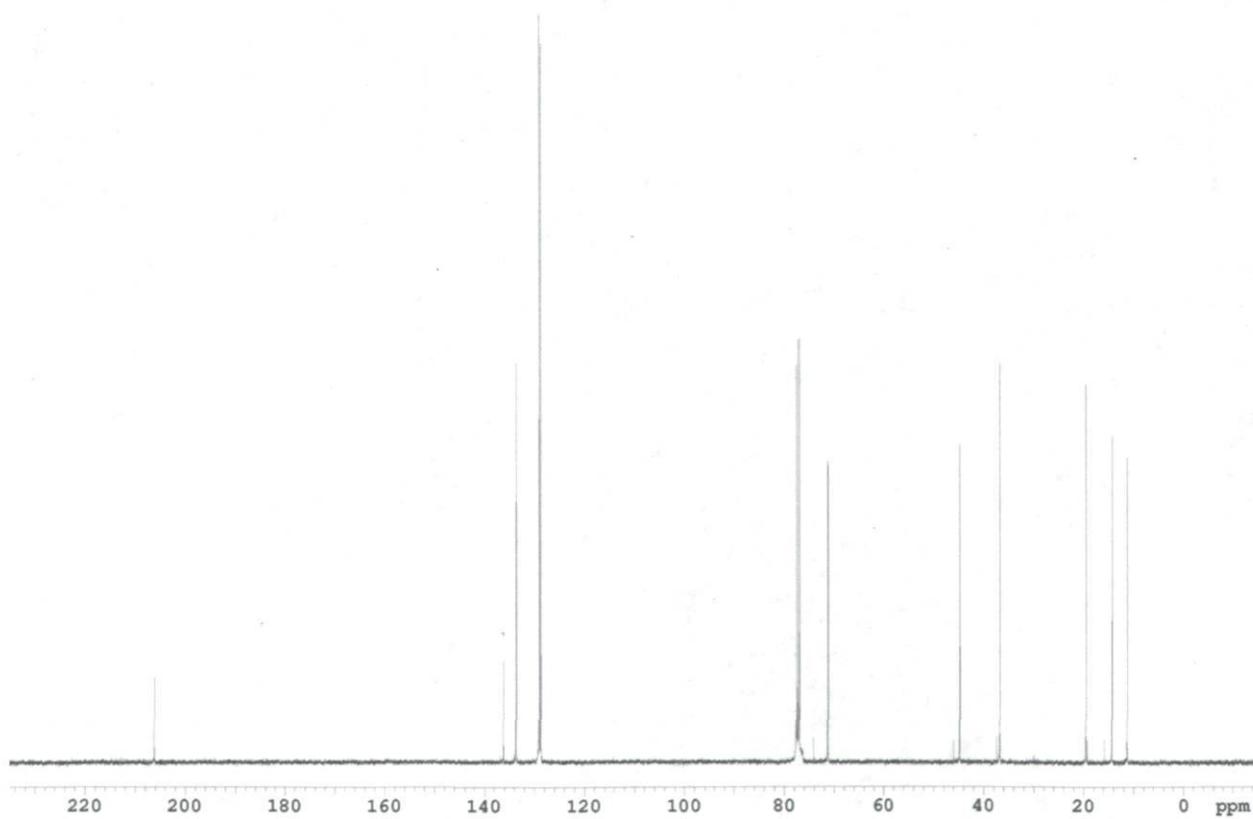
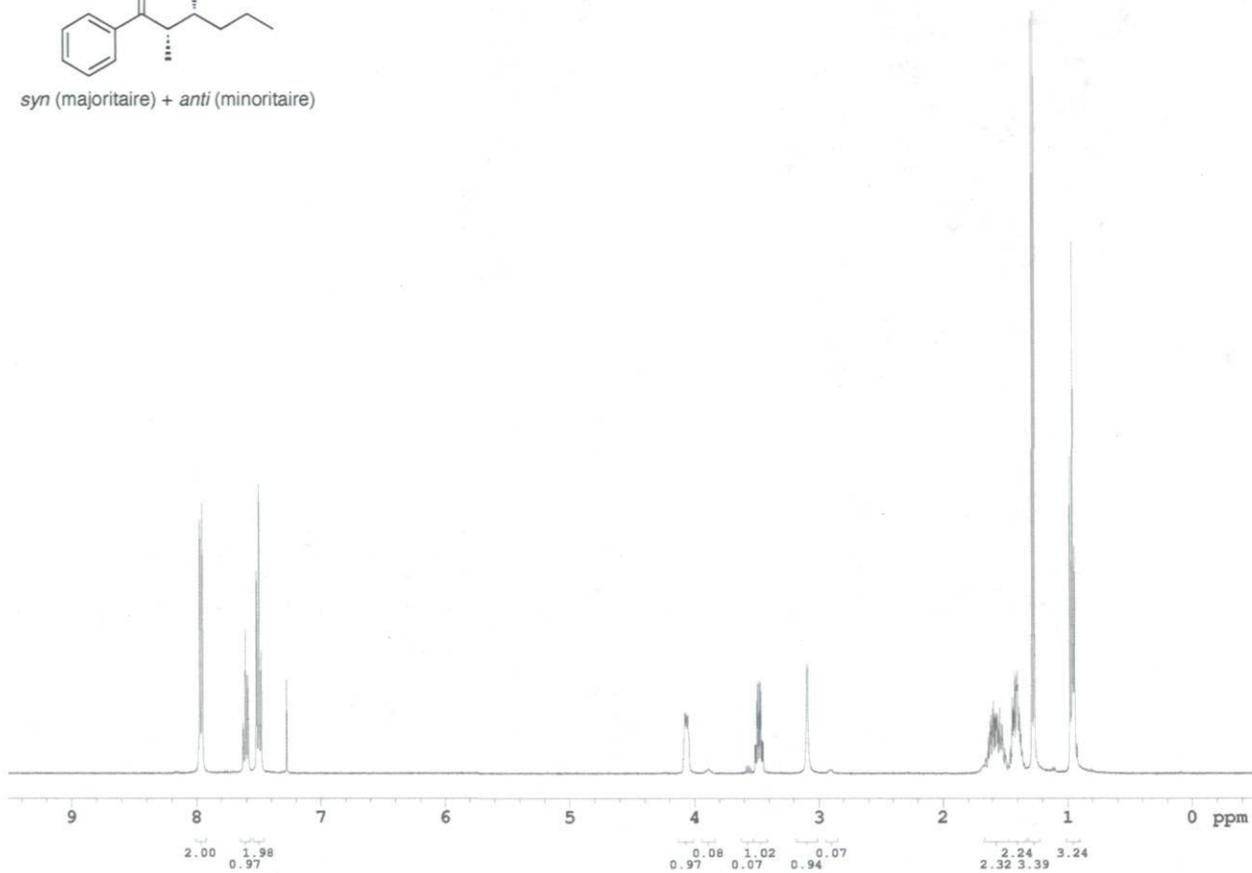


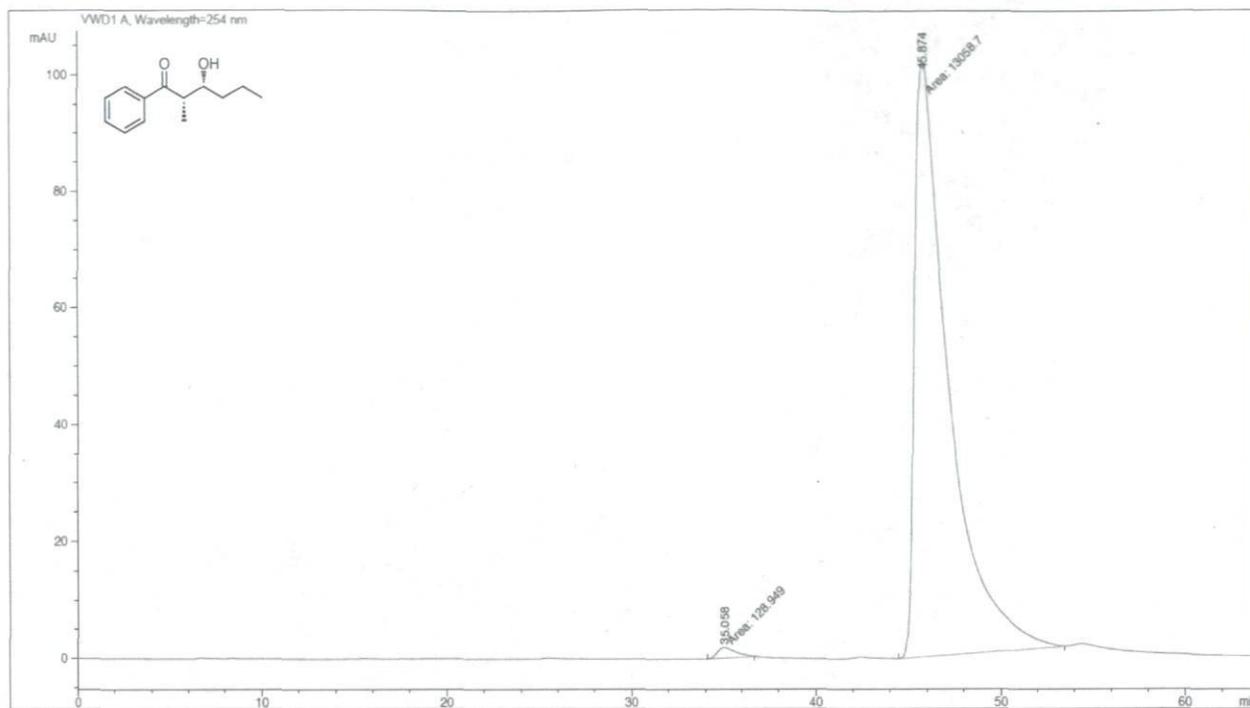
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	18.783	MM	0.6346	97.64491	2.56457	1.0044	
2	23.847	MM	1.0362	9623.59668	154.79140	98.9956	

Totals :                    9721.24159   157.35597



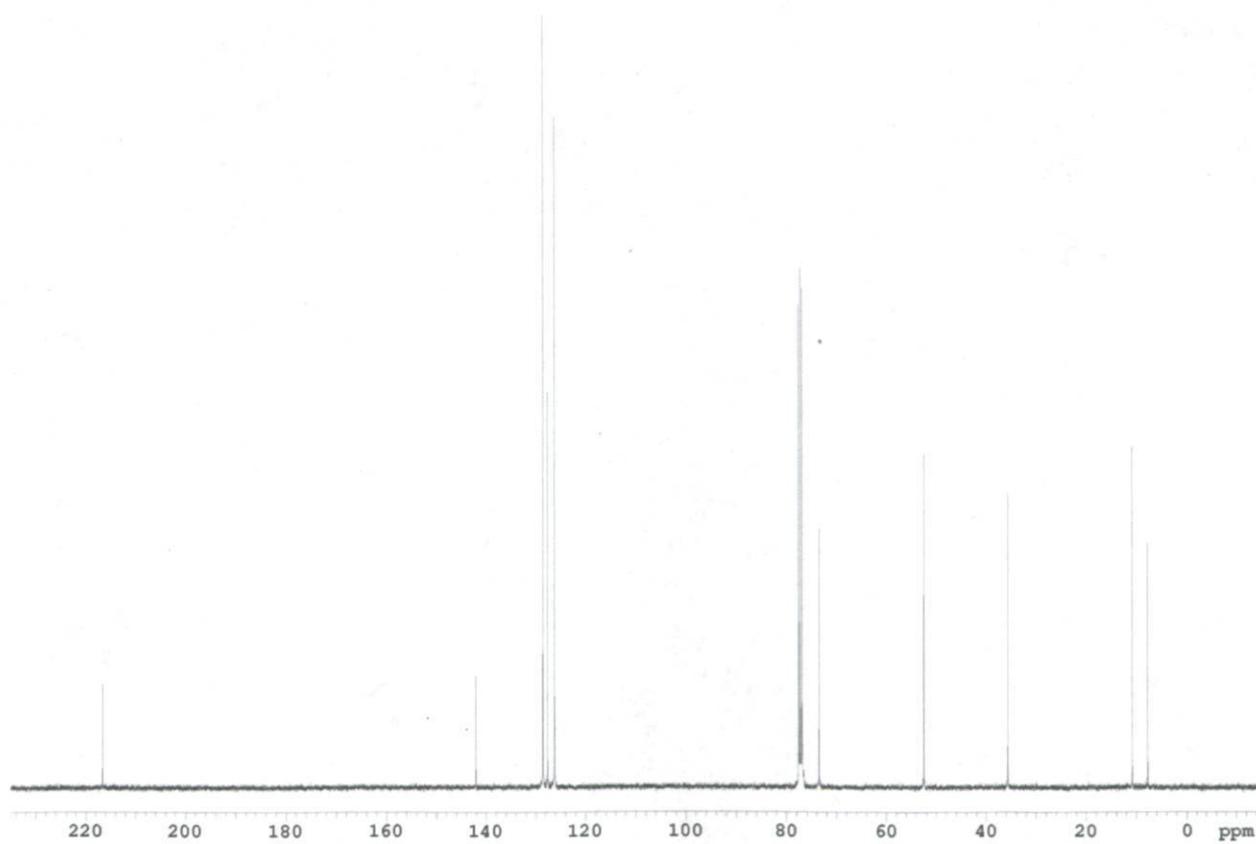
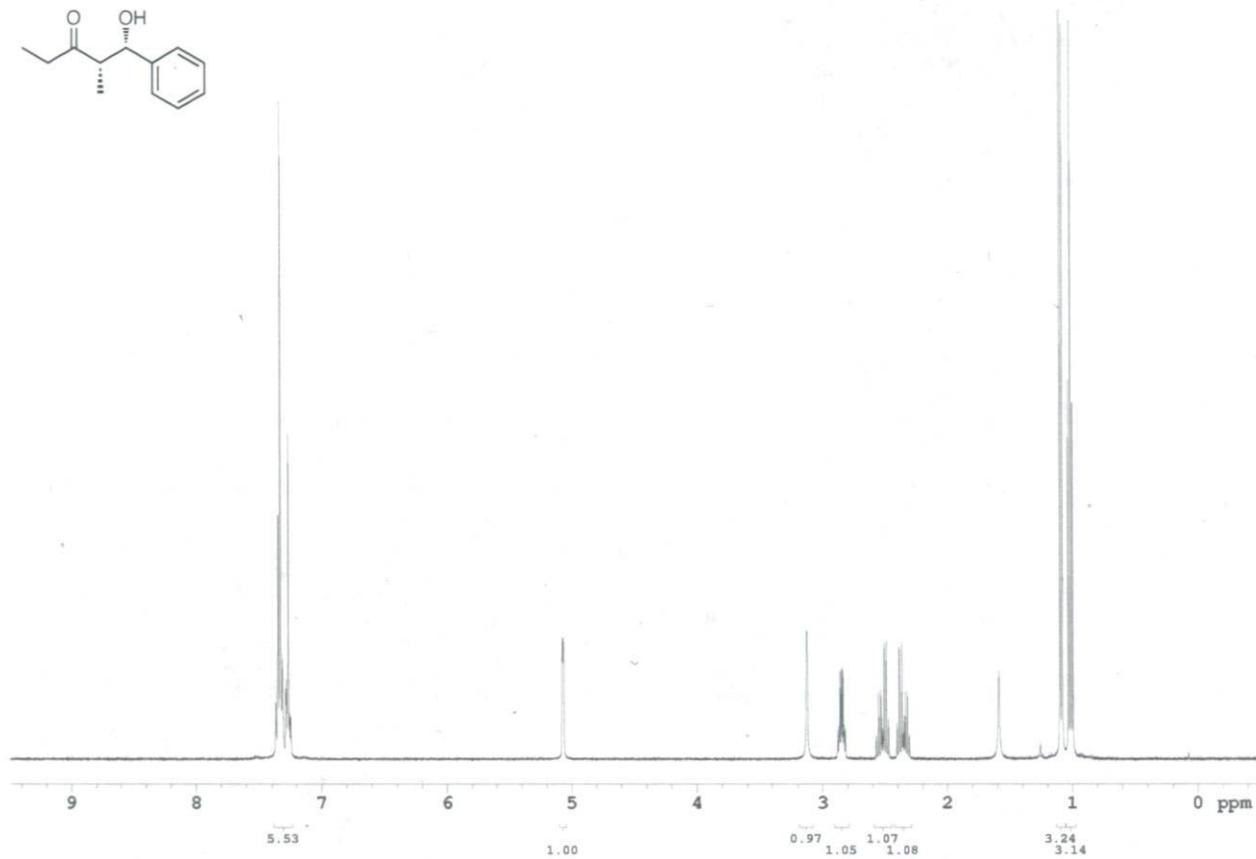
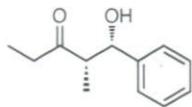
*syn* (majoritaire) + *anti* (minoritaire)

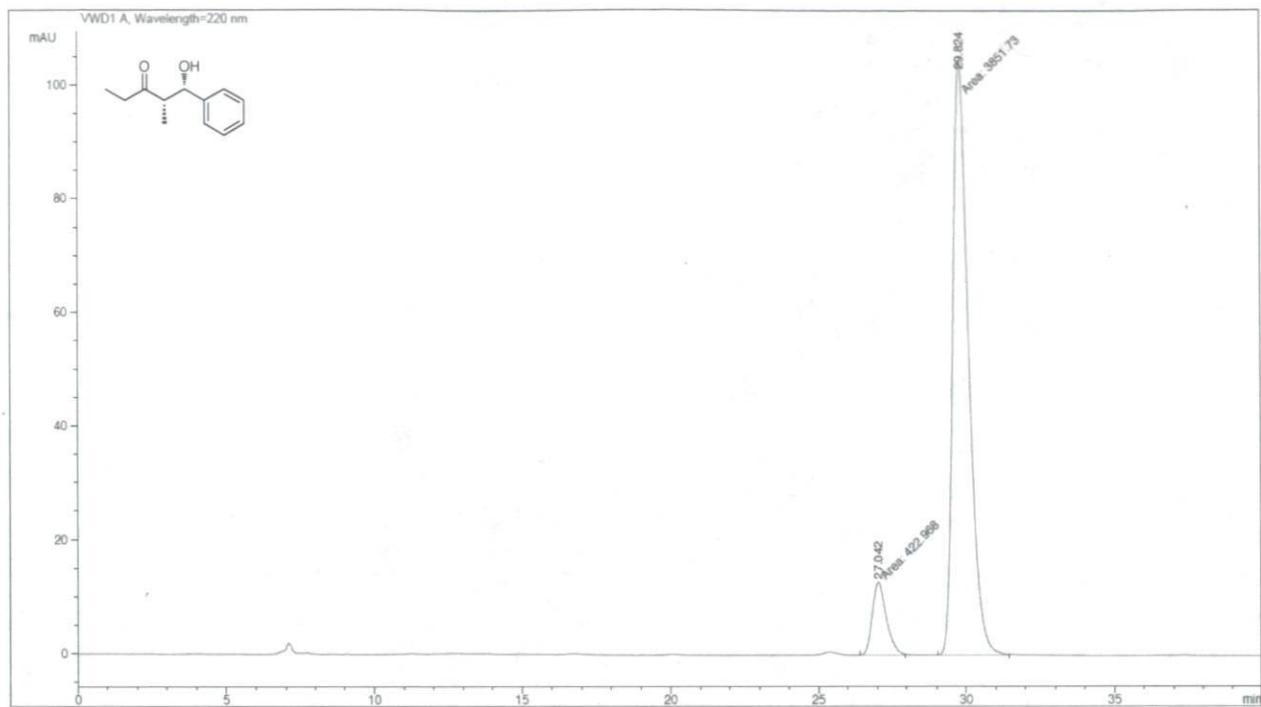




Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	35.058	MM	1.1782	128.94933	1.82407	0.9778
2	45.874	MM	2.1315	1.30587e4	102.10992	99.0222

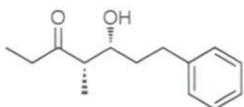
Totals : 1.31877e4 103.93399



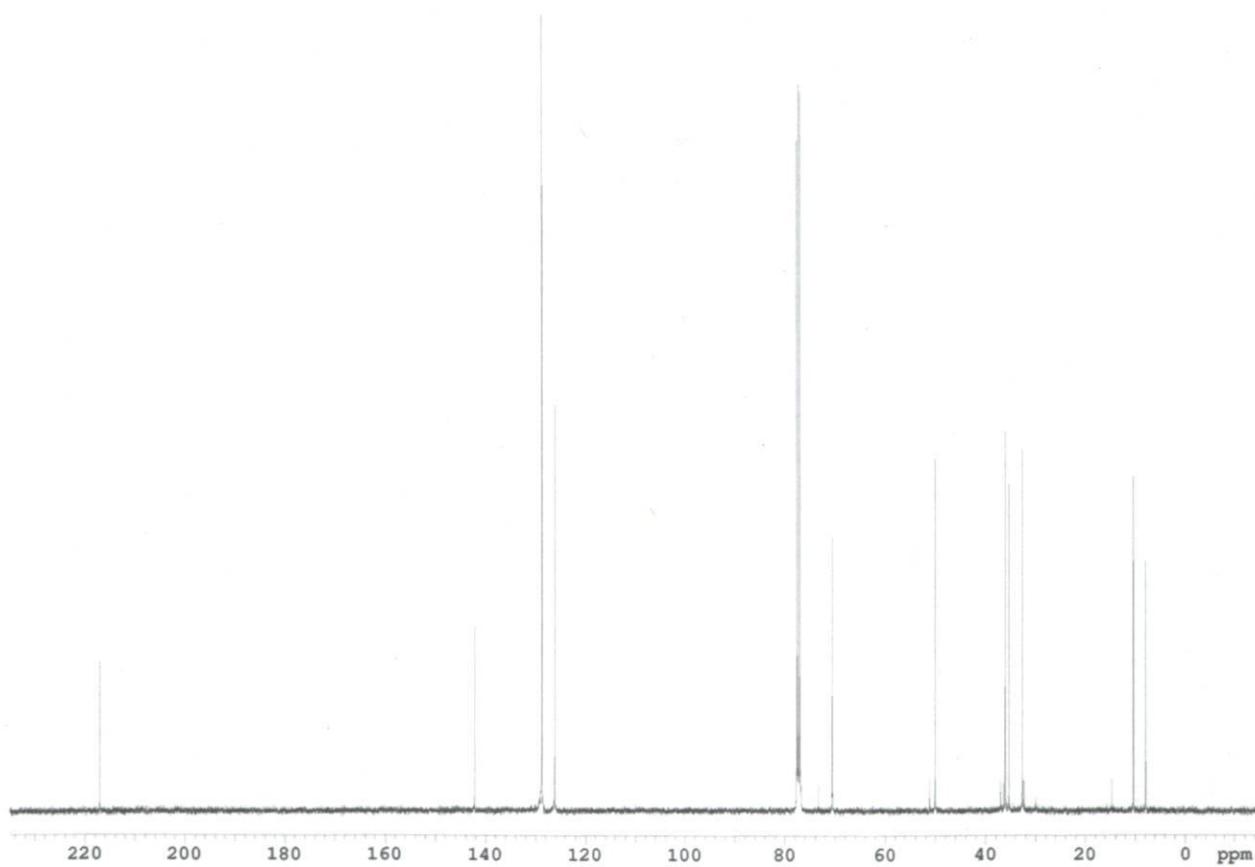
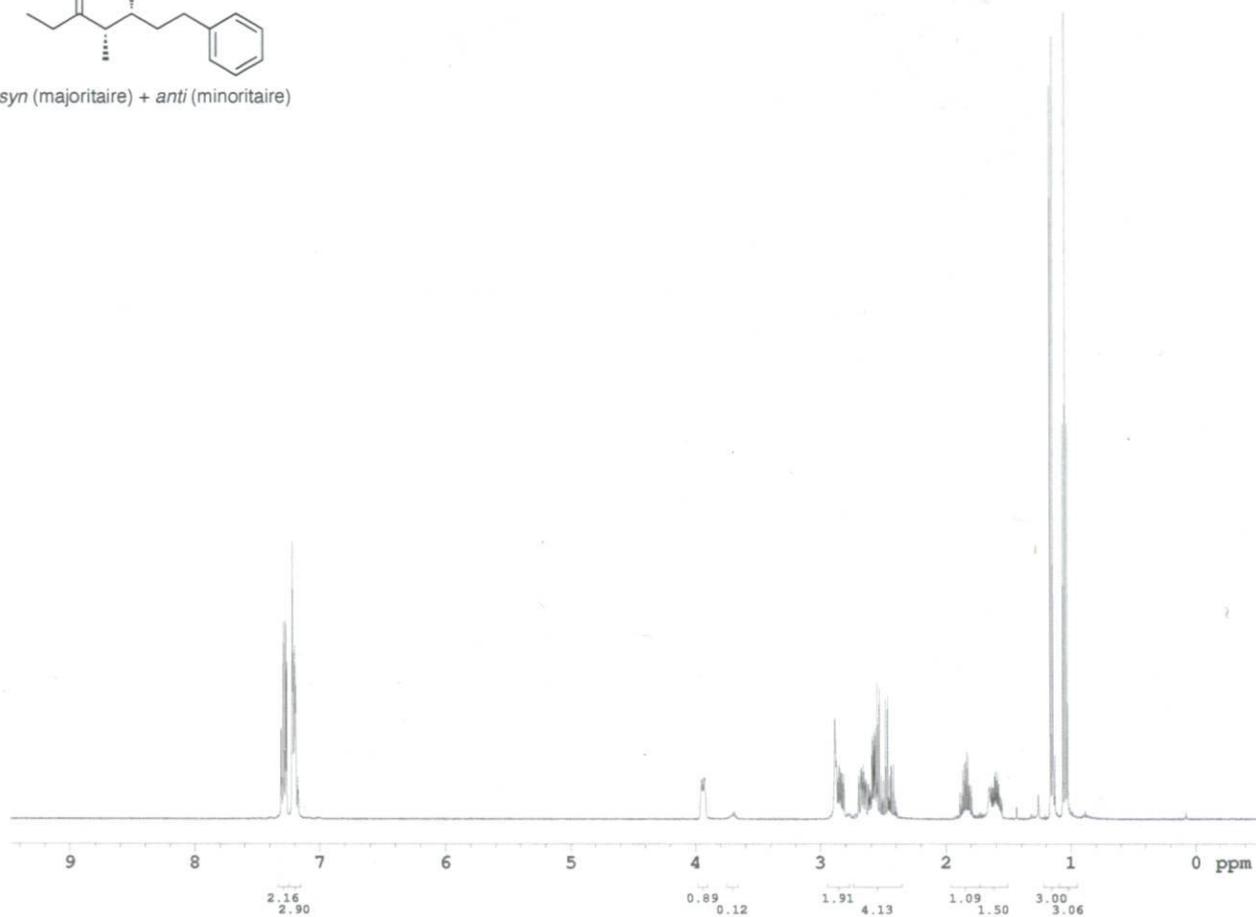


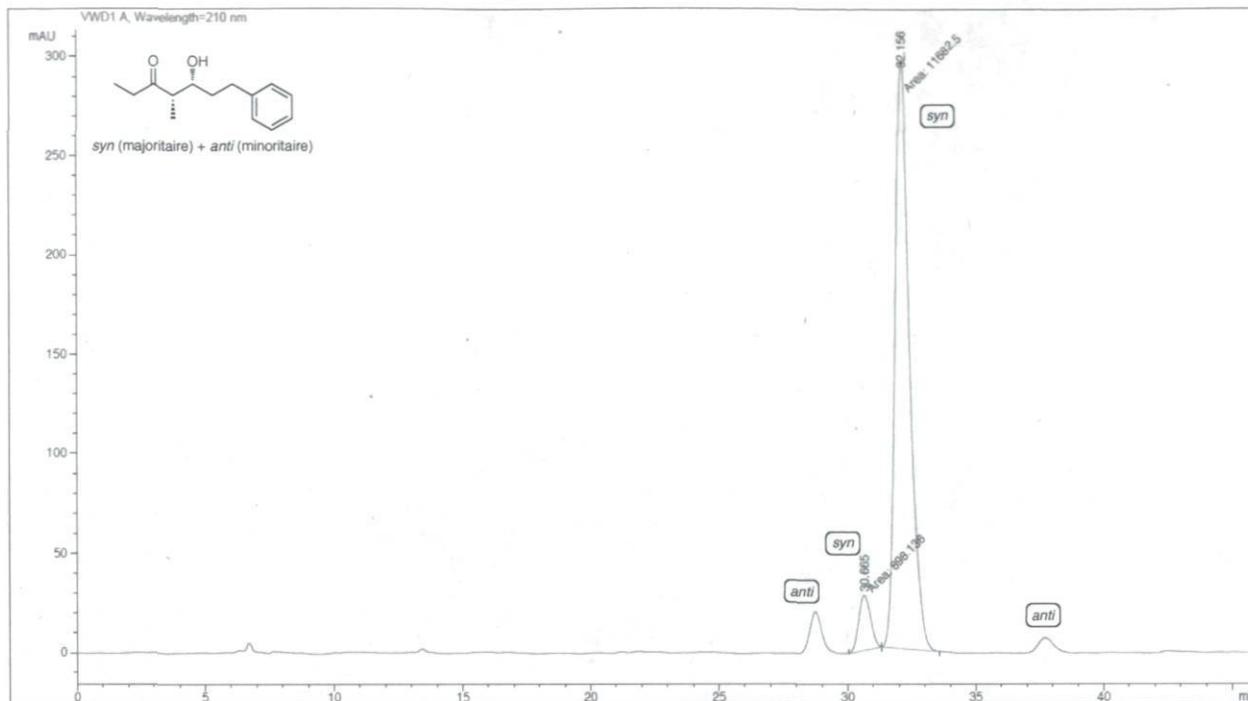
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]
1	27.042	MM	0.5537	422.96811	9.8947	12.73160
2	29.824	MM	0.6148	3851.72925	90.1053	104.42204

Totals : 4274.69736 117.15363



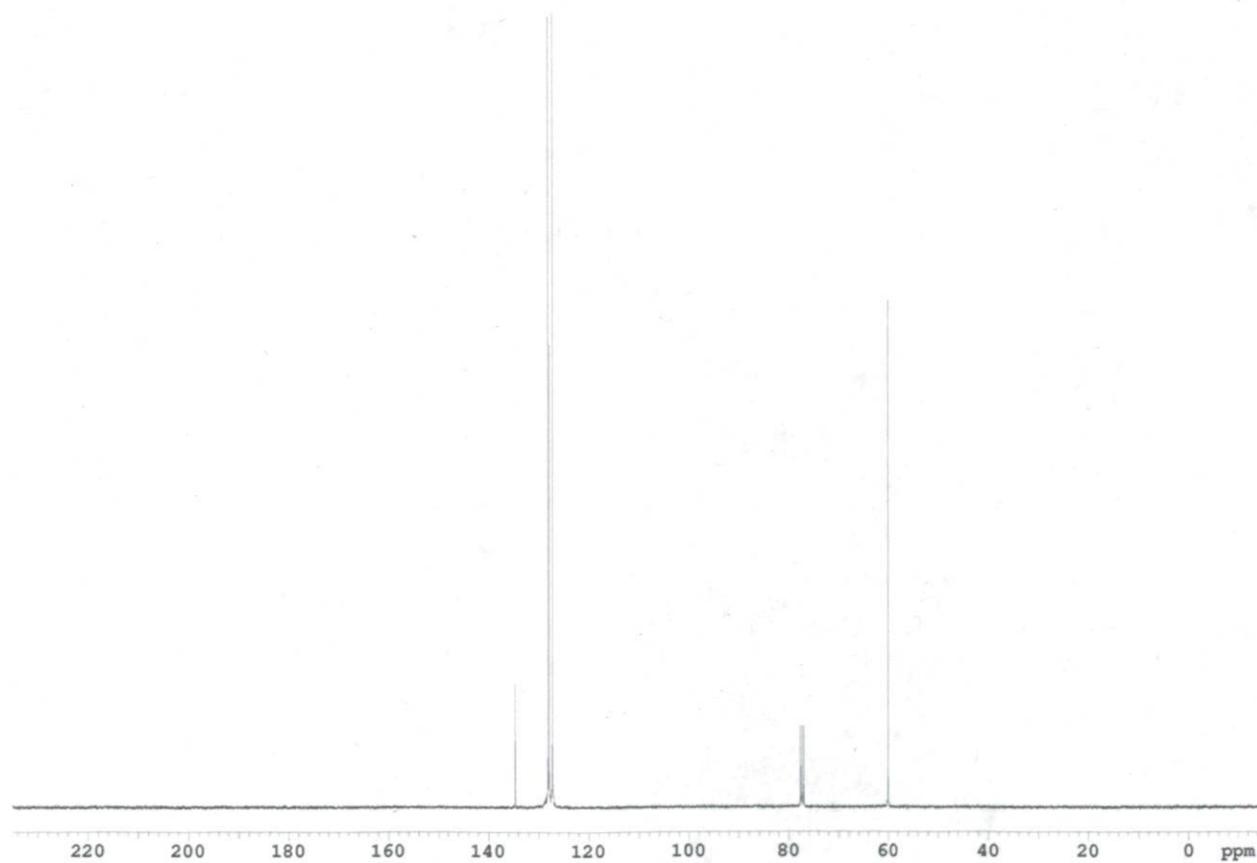
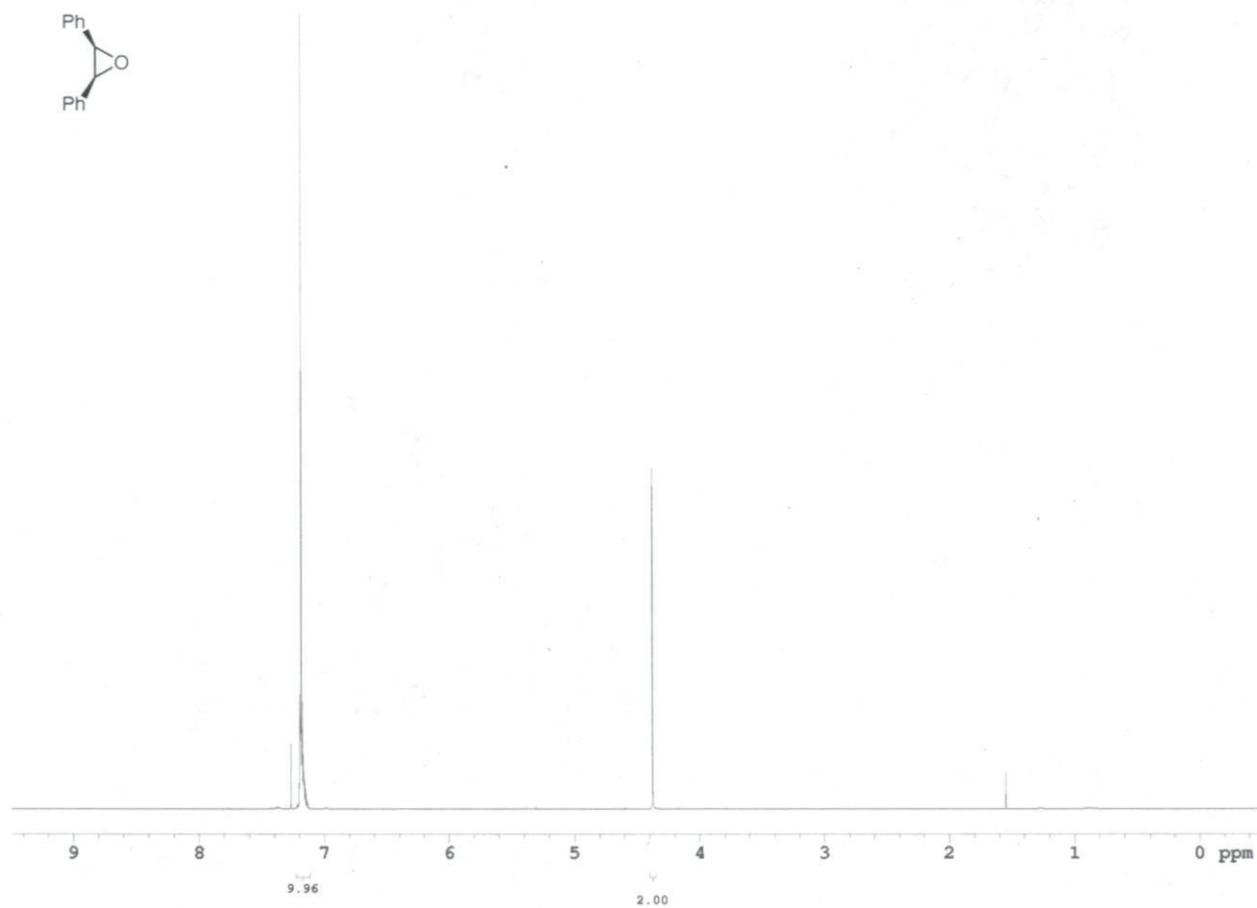
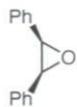
*syn* (majoritaire) + *anti* (minoritaire)

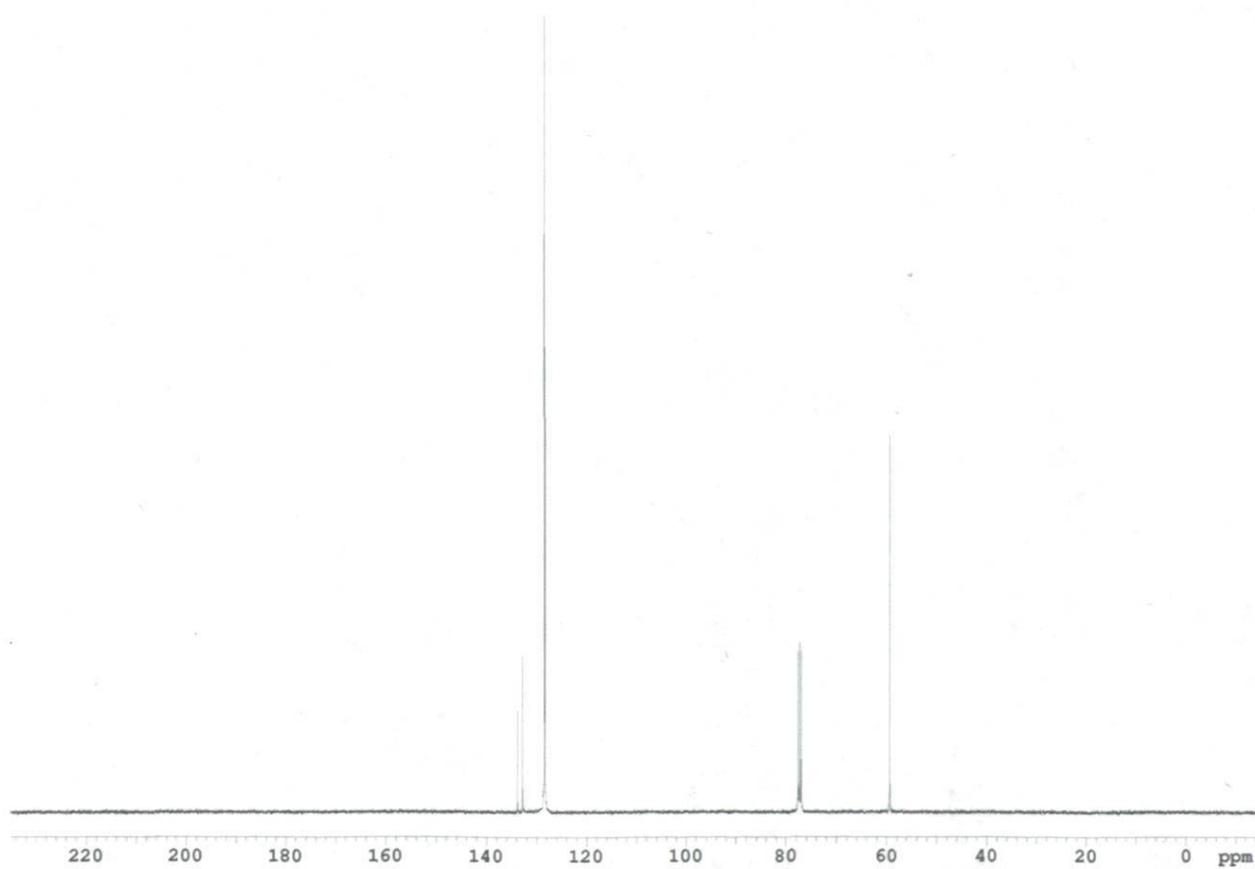
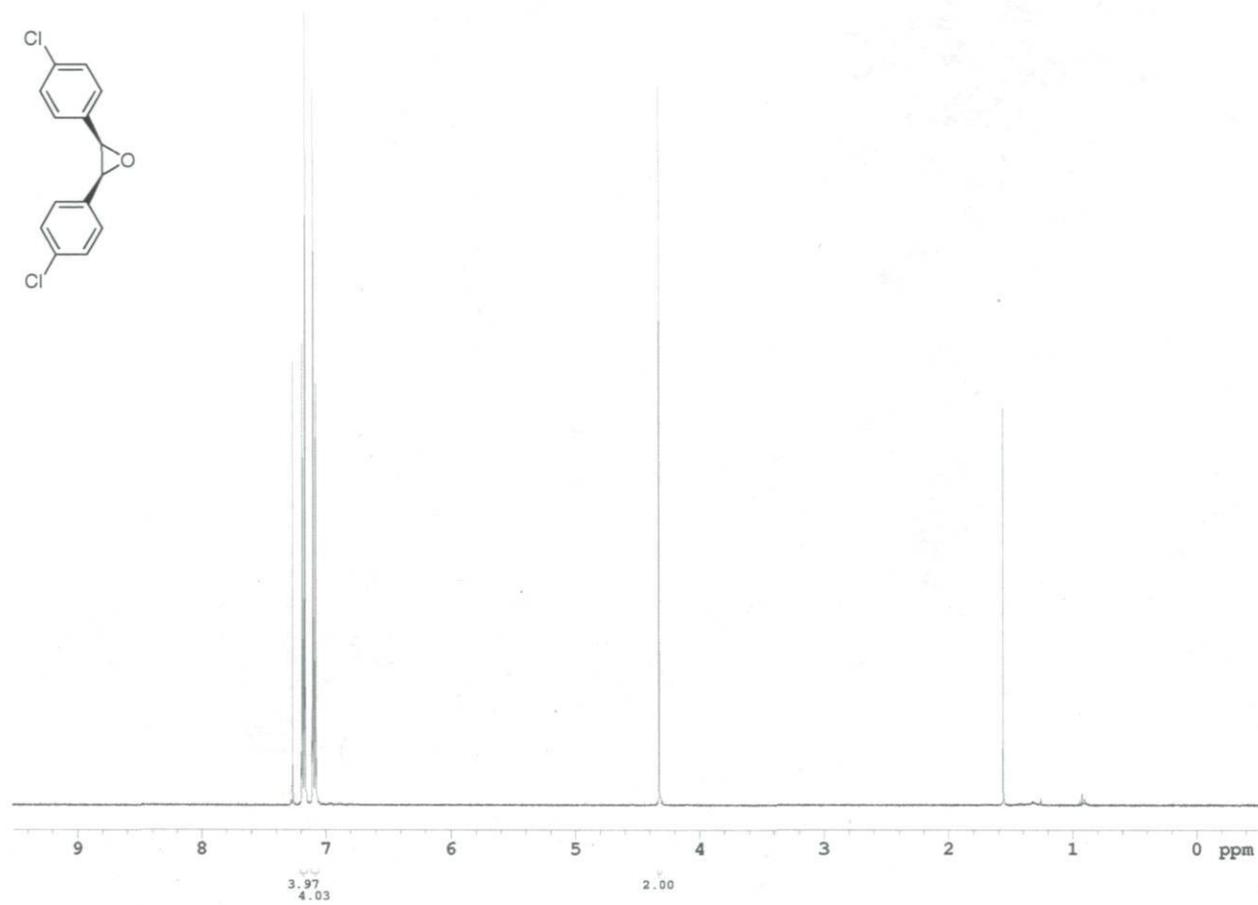
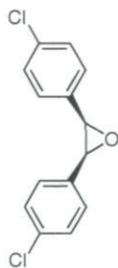


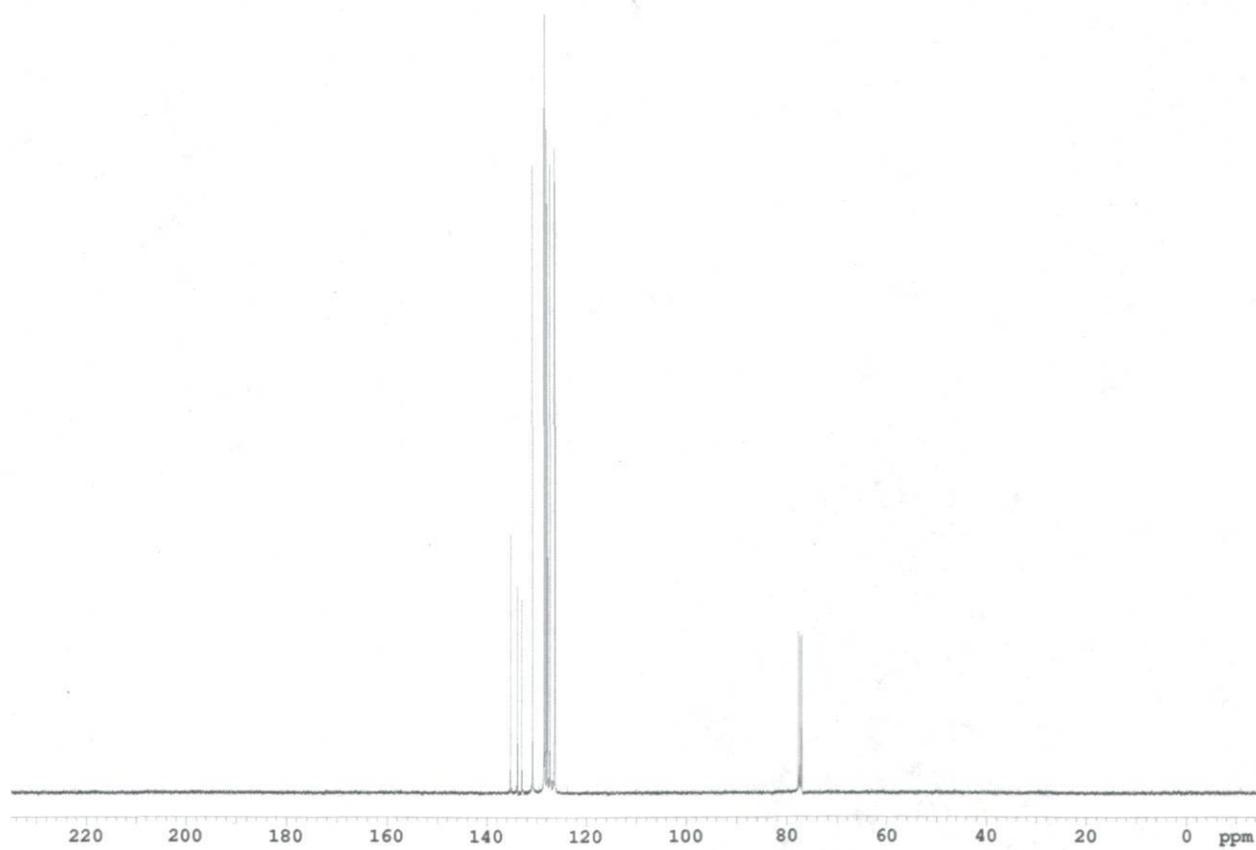
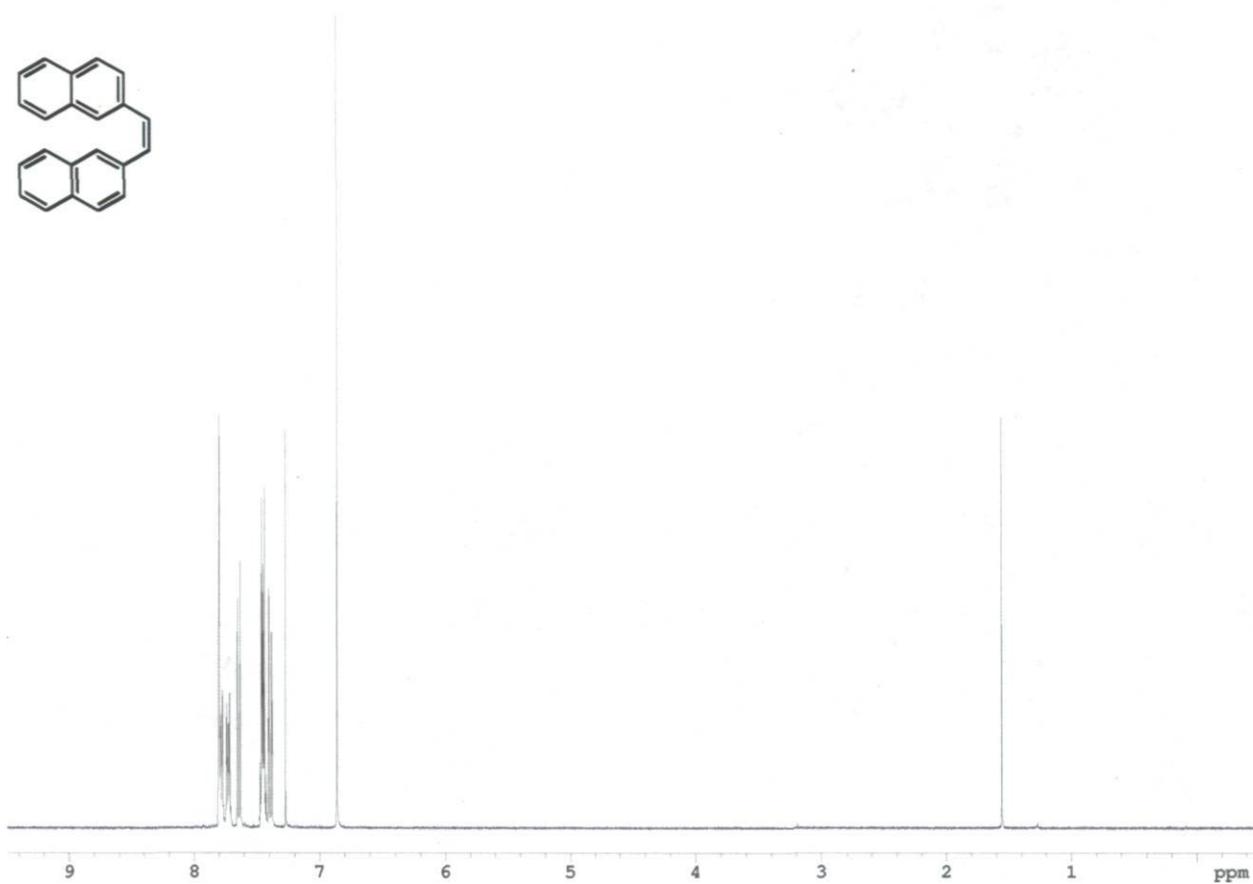
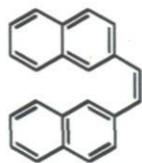


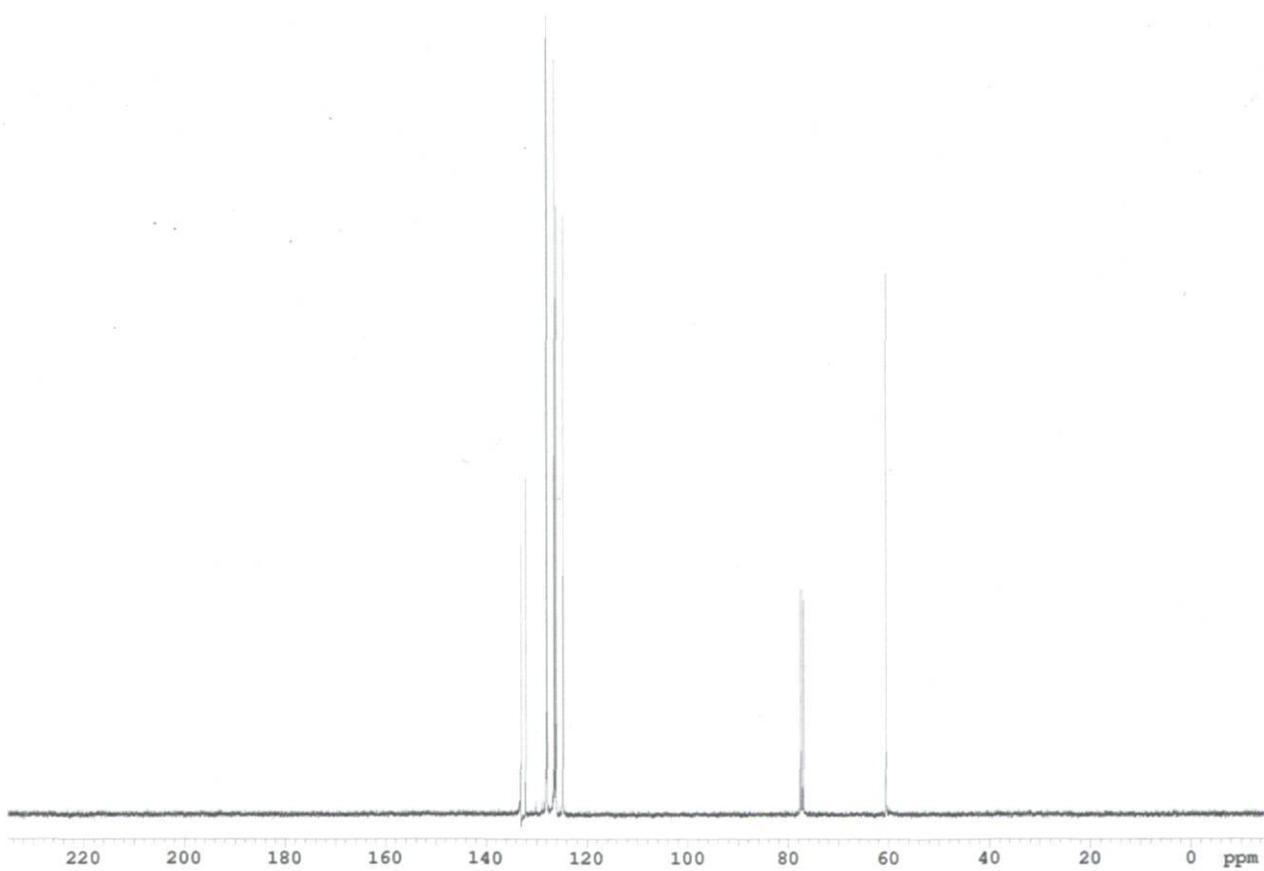
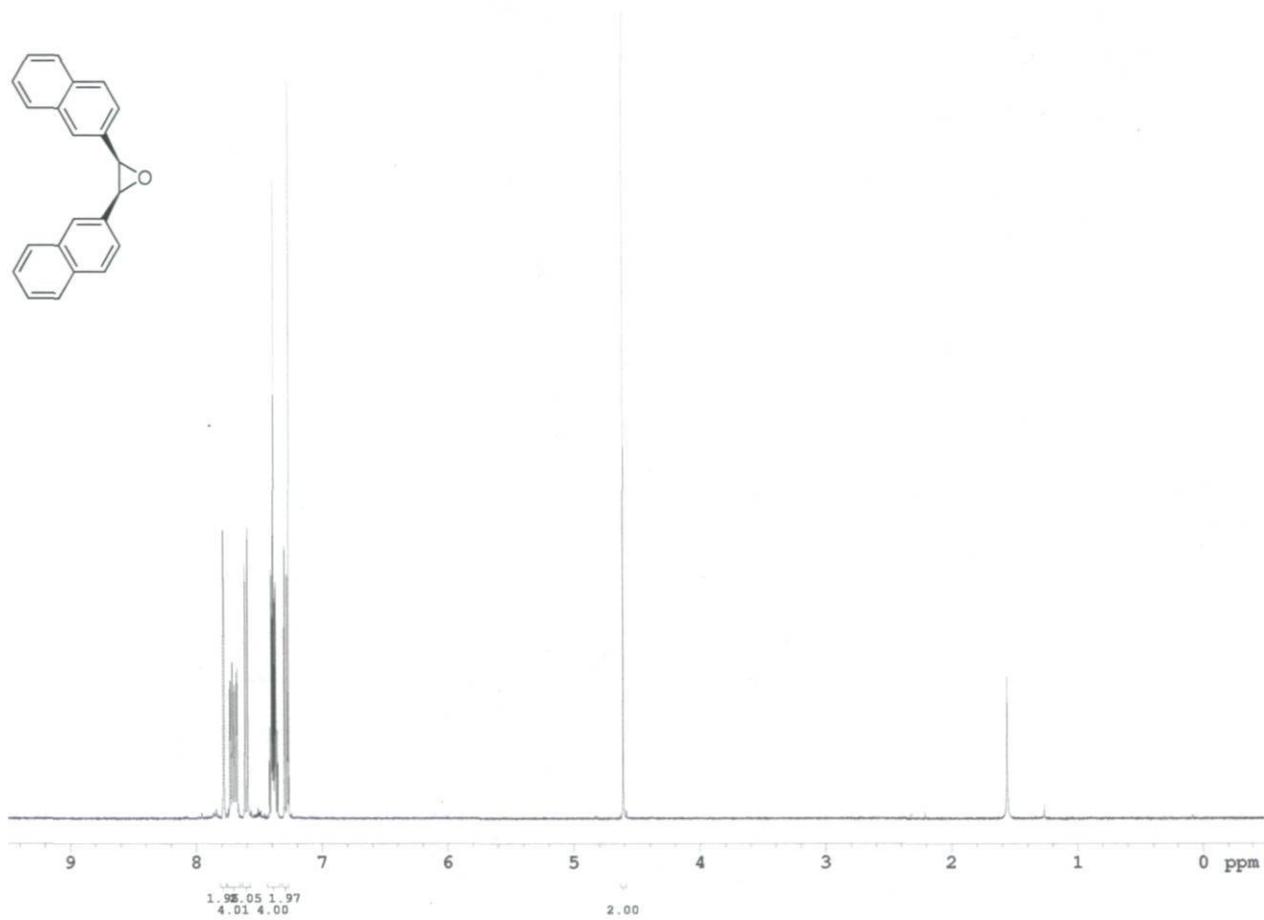
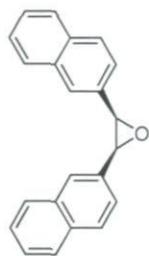
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	30.665	MM	0.5405	898.13586	27.69229	7.1390
2	32.156	MM	0.6564	1.16825e4	296.65283	92.8610

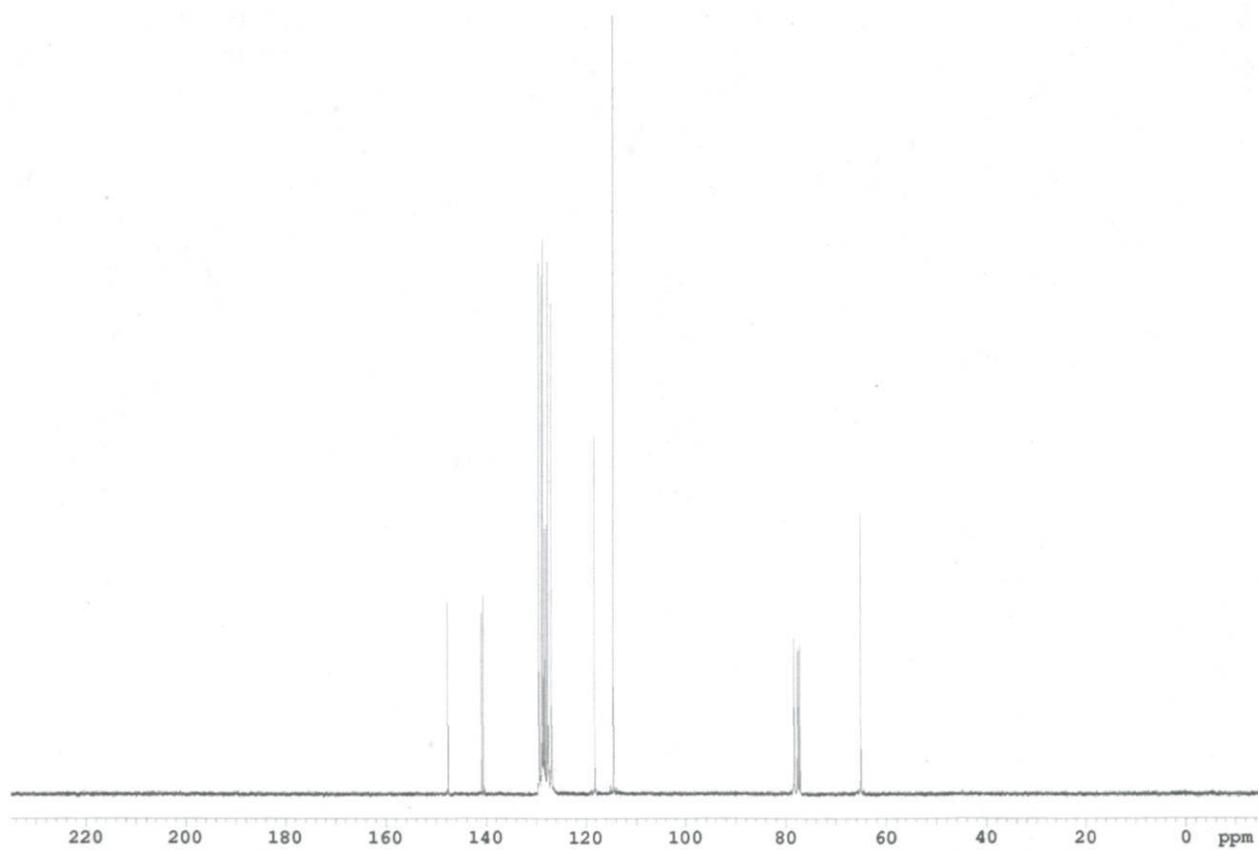
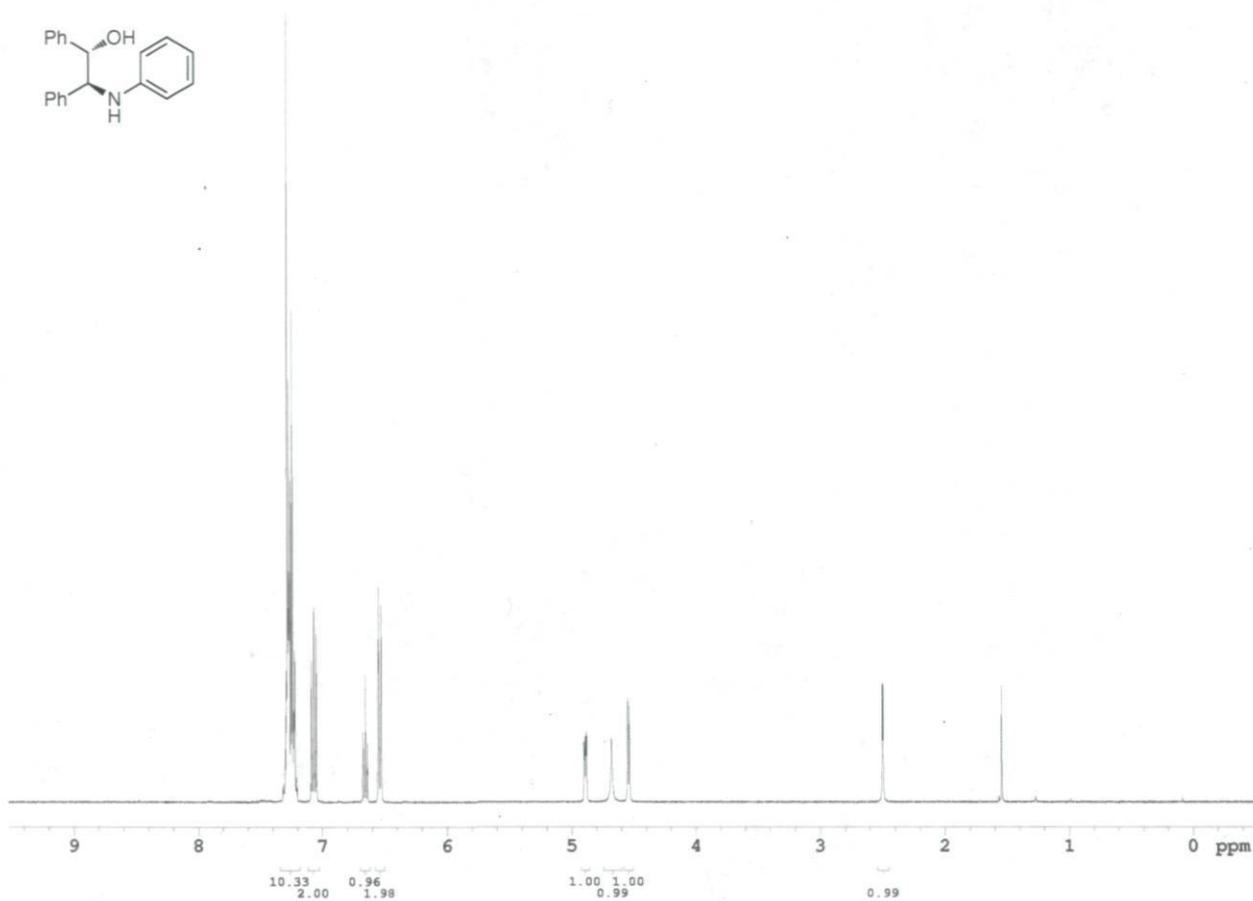
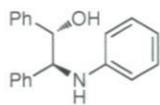
Totals : 1.25807e4 324.34512

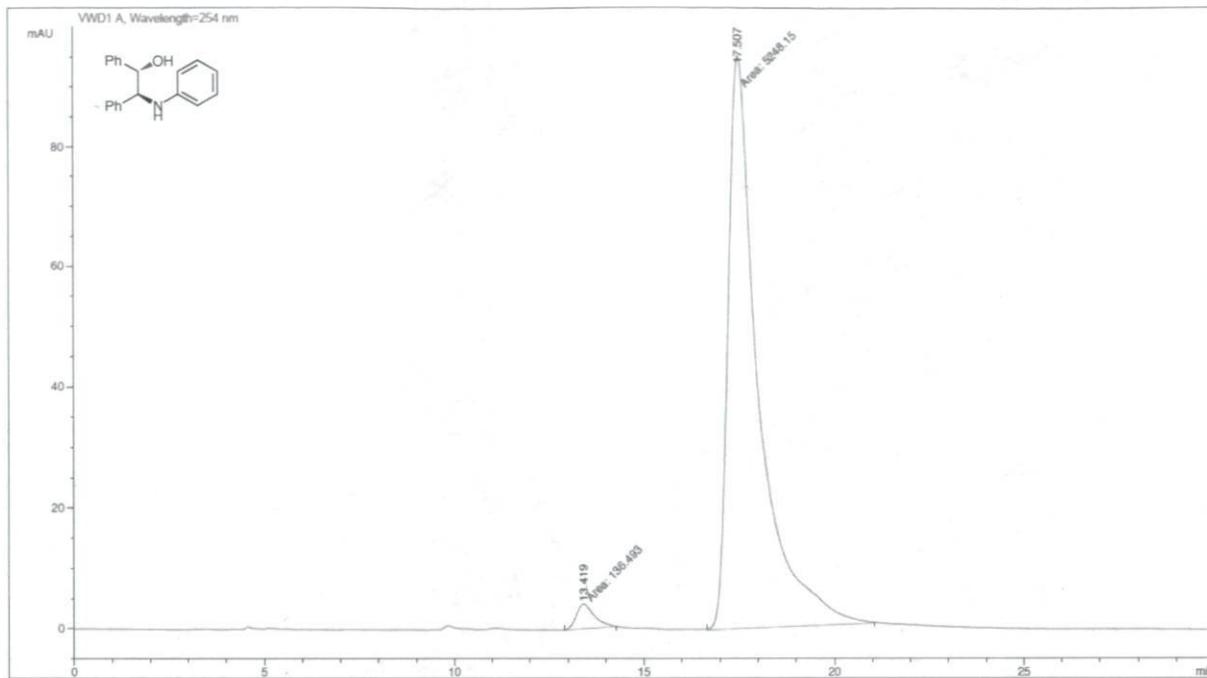








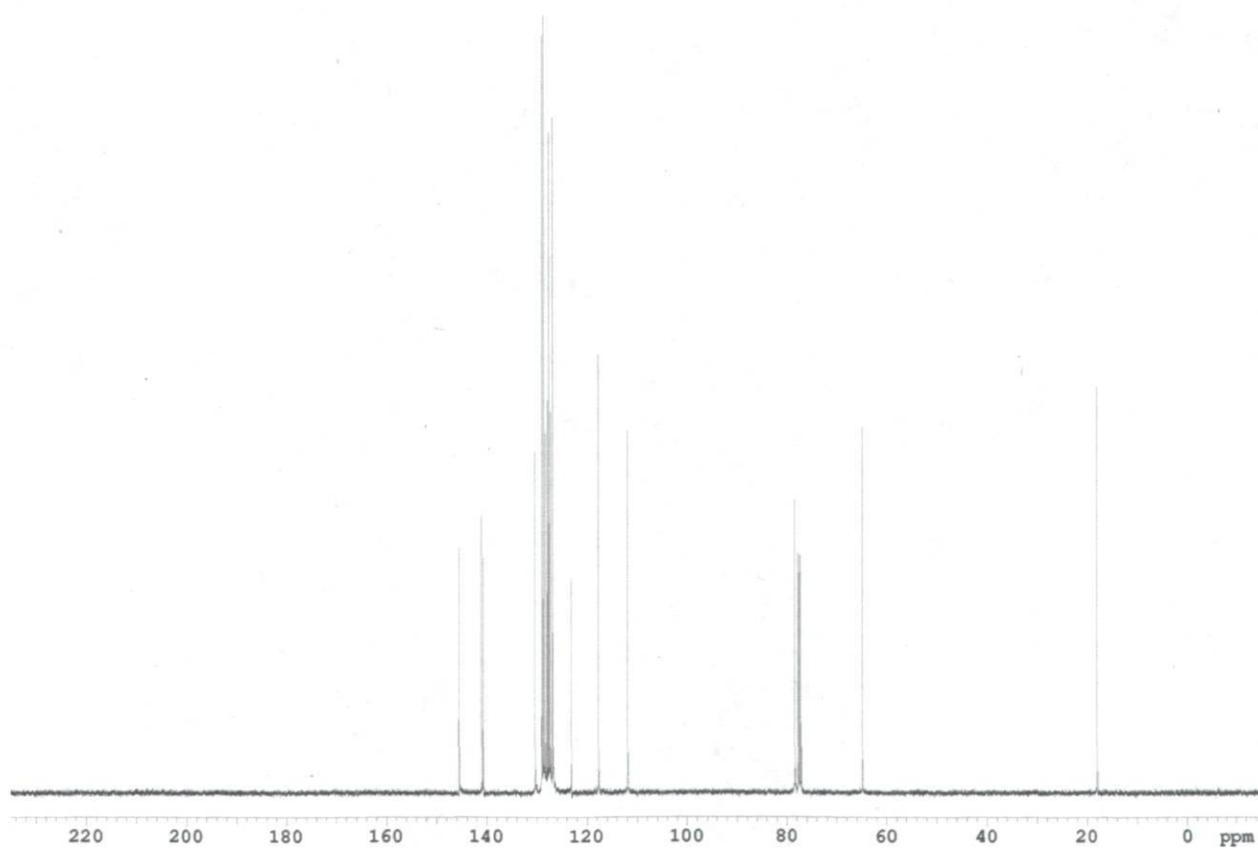
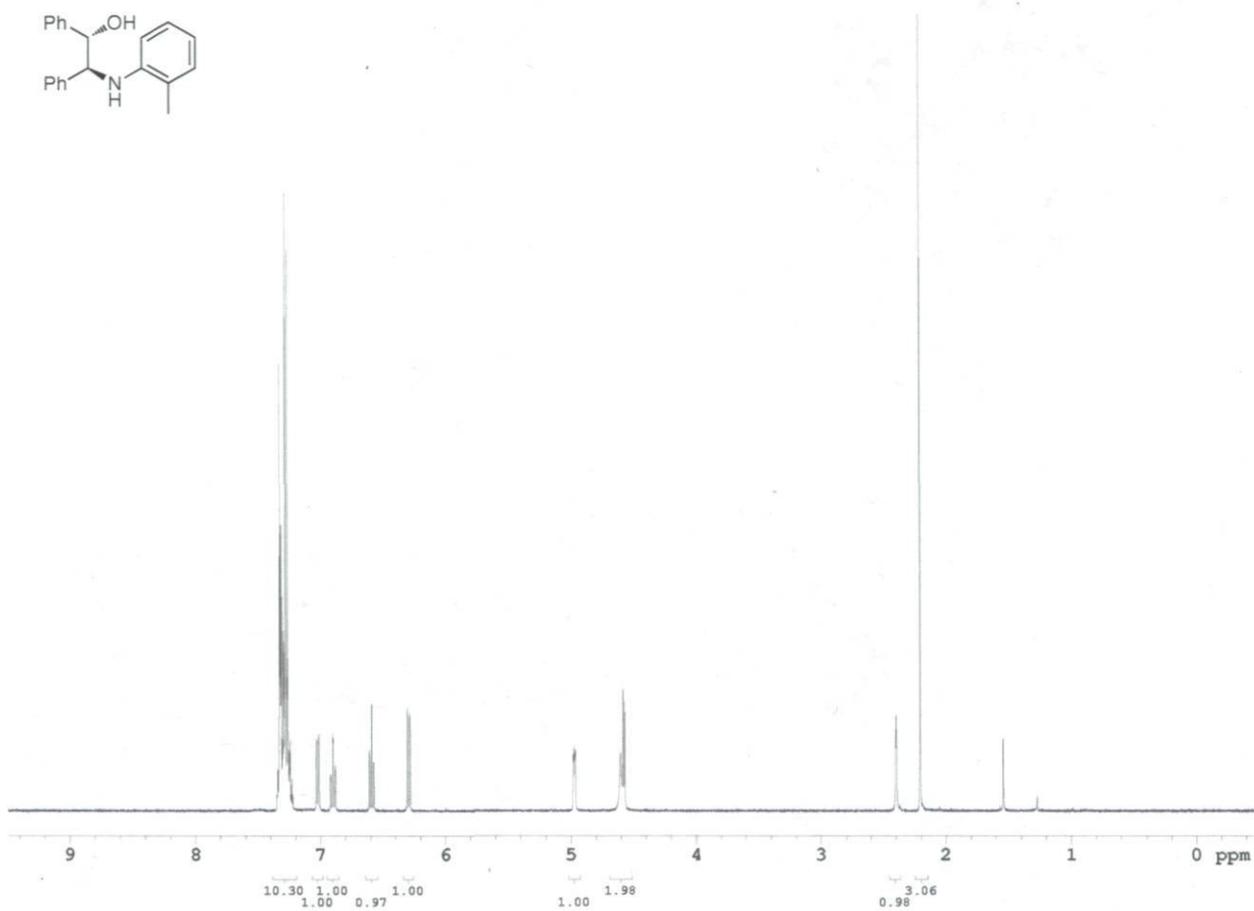
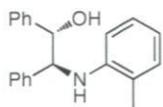


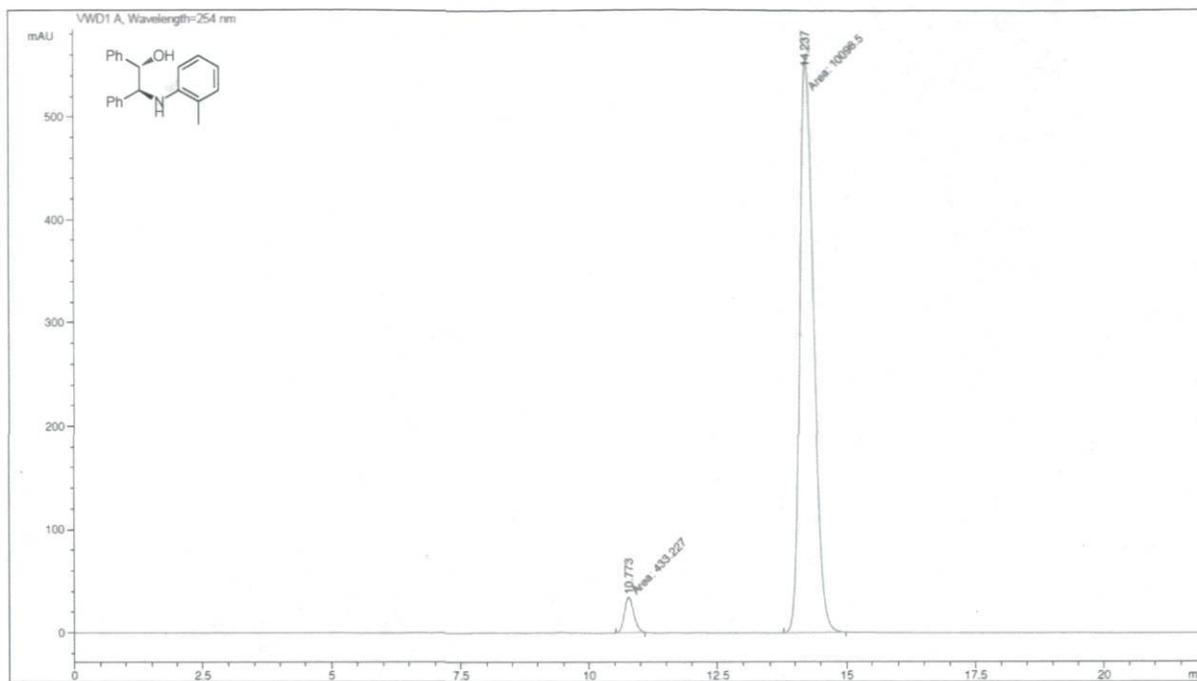


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	13.419	MM	0.5525	136.49316	2.5349	4.11758	2.5349
2	17.507	MM	0.9188	5248.14648	97.4651	95.19704	97.4651

Totals : 5384.63965 99.31461

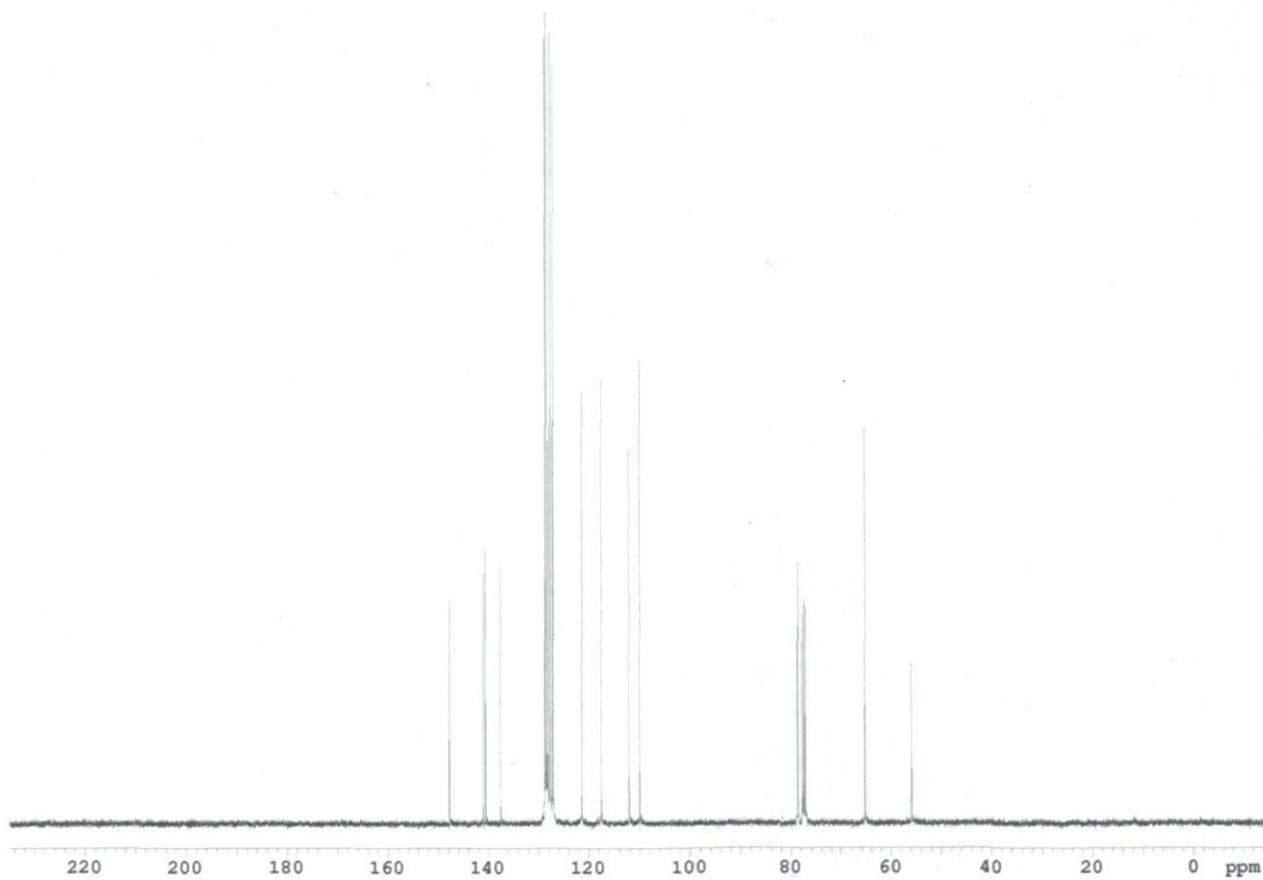
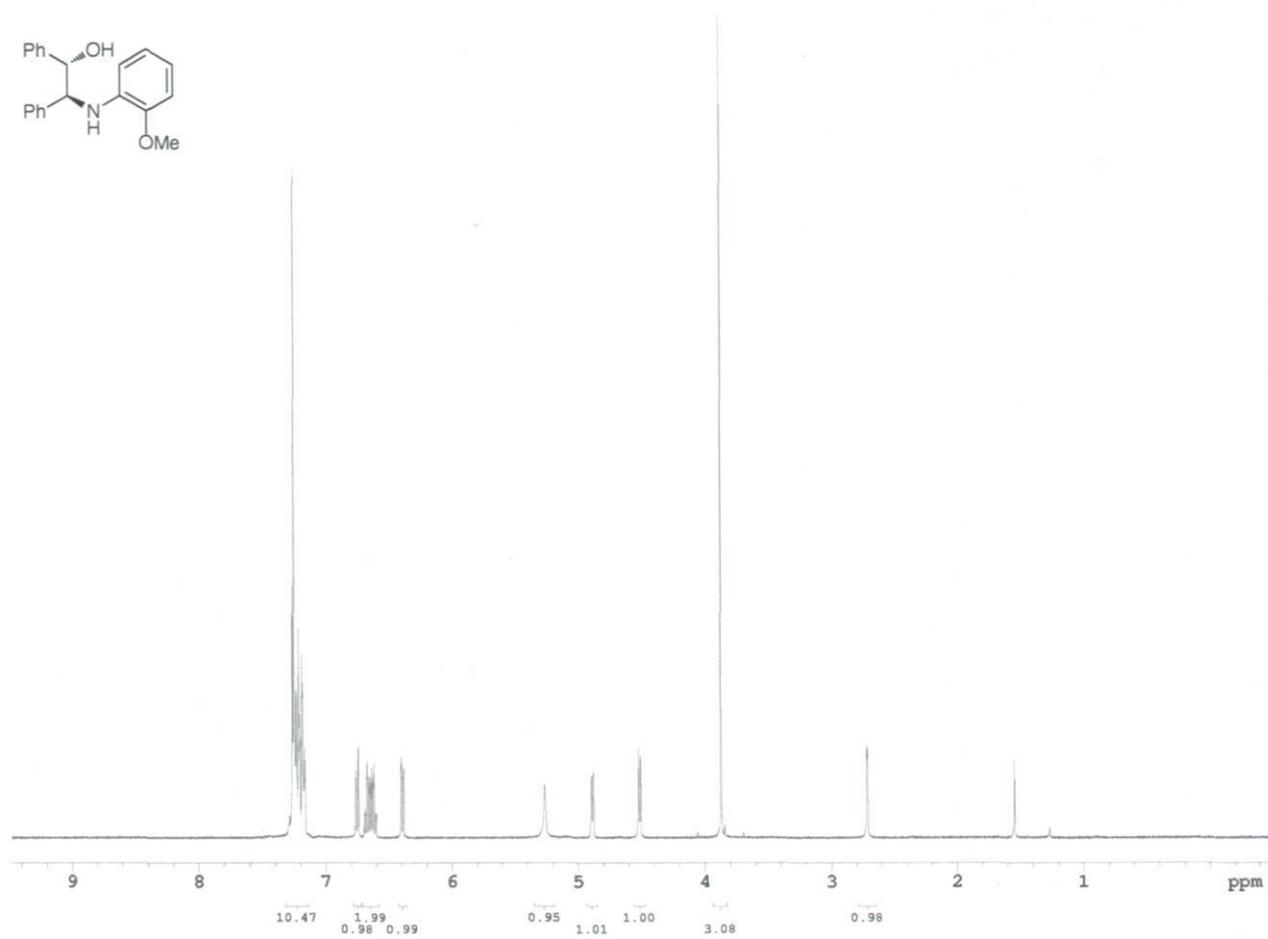
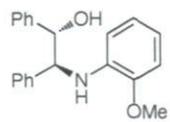


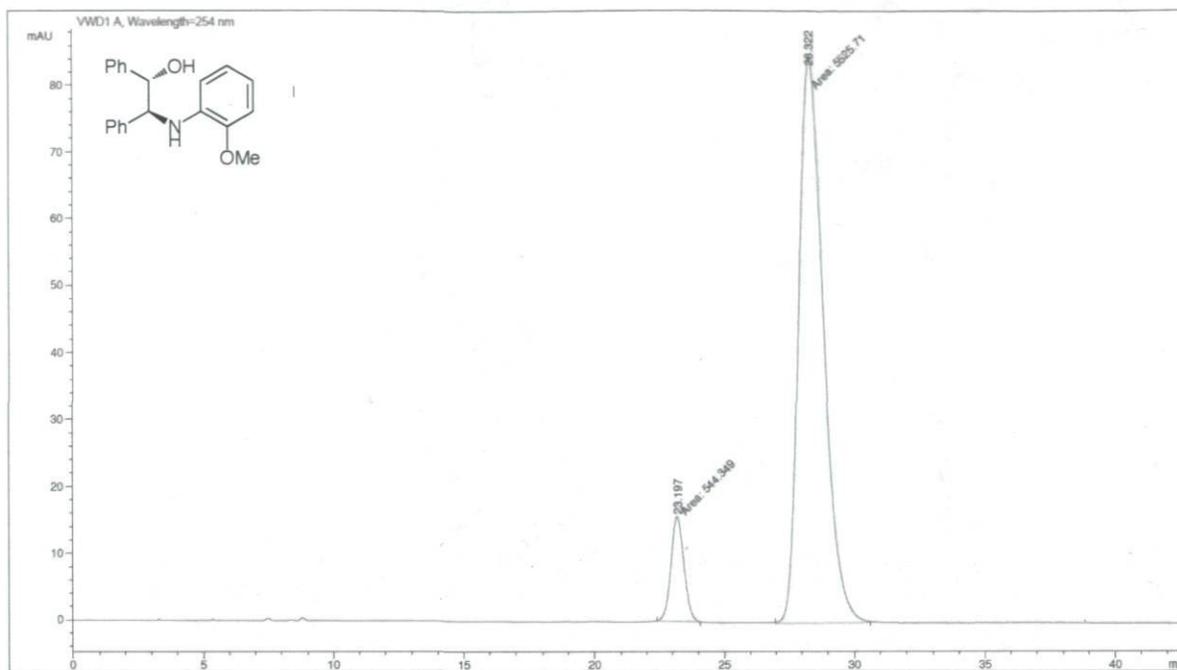


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	10.773	MM	0.2103	433.22702	34.32811	4.1135
2	14.237	MM	0.3021	1.00985e4	557.10486	95.8865

Totals : 1.05317e4 591.43296

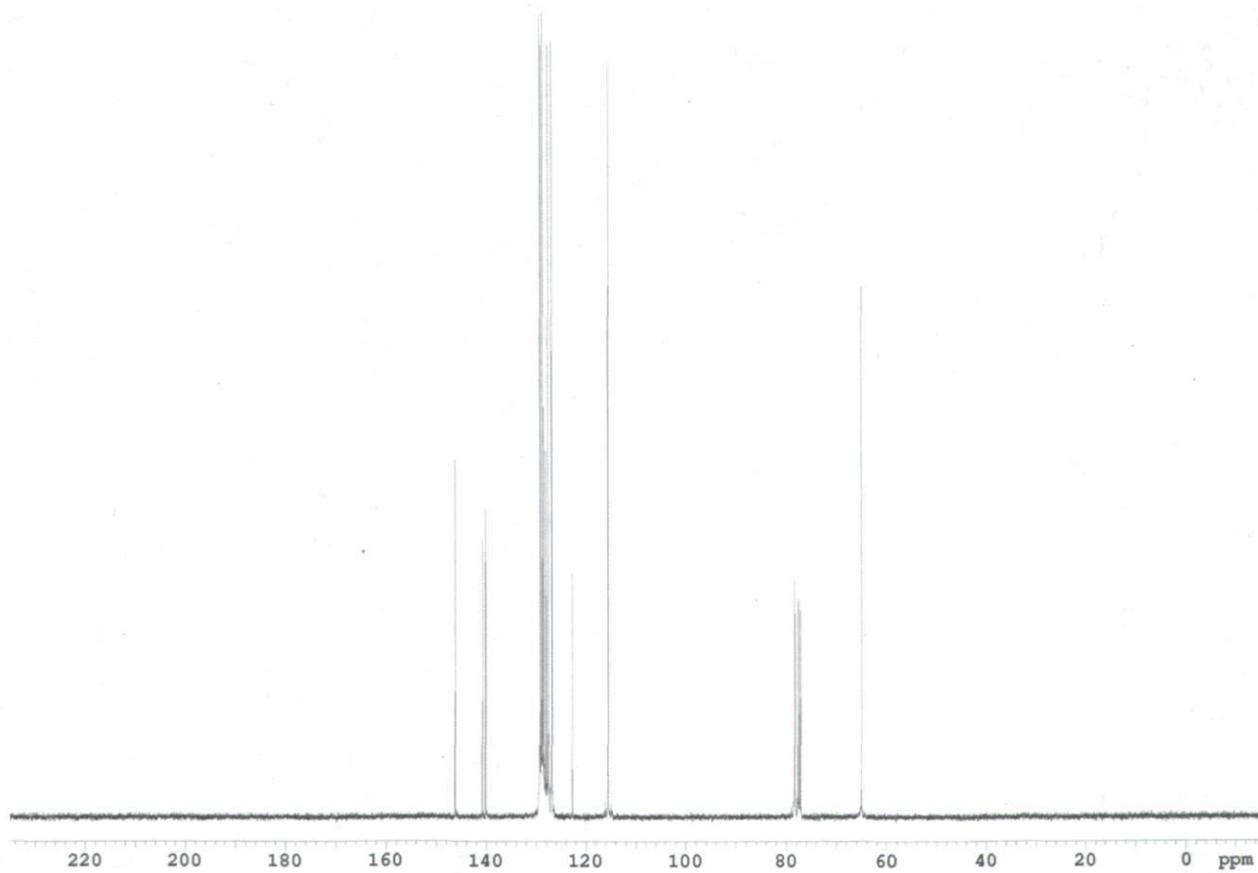
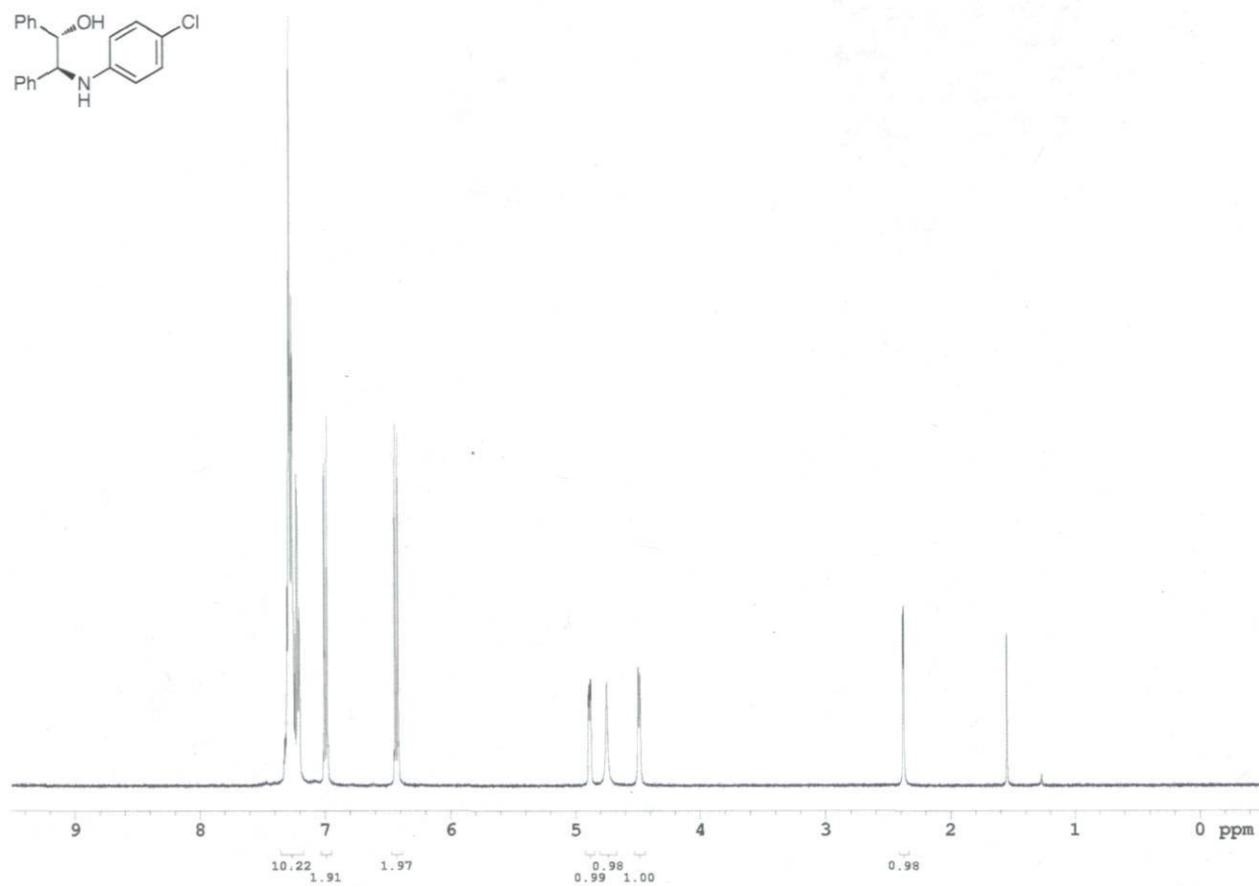
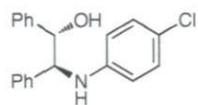


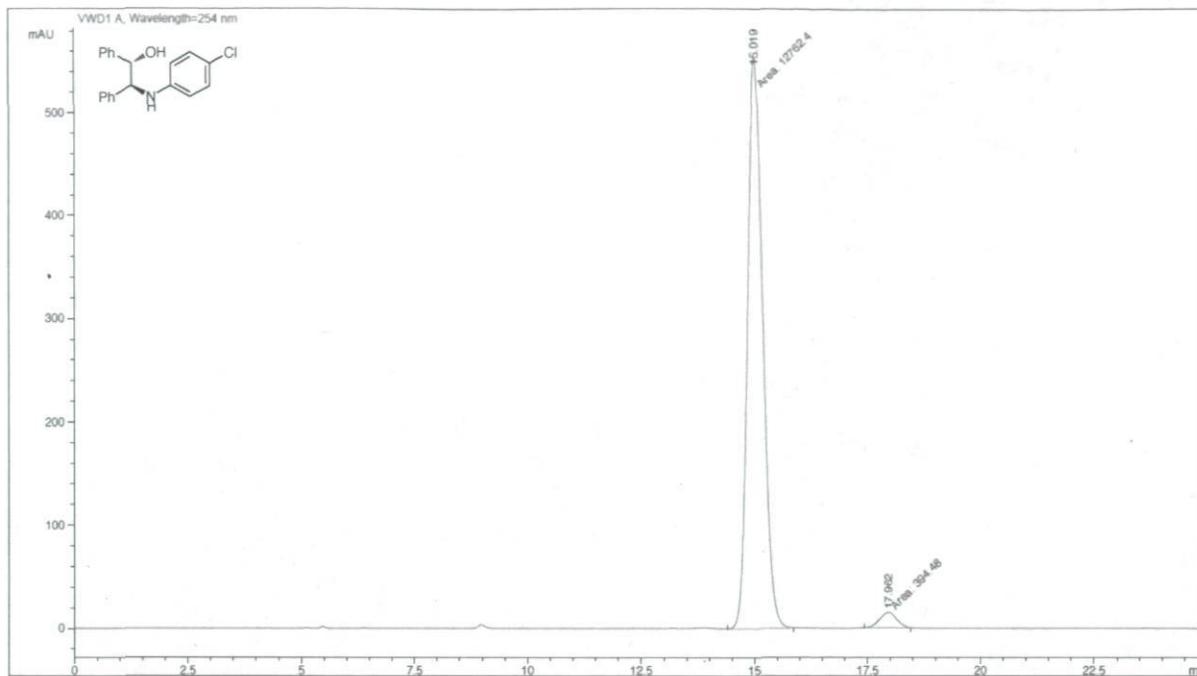


Signal 1: WVD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	23.197	MM	0.5766	544.34882	8.9678	15.73445	8.9678
2	28.322	MM	1.0872	5525.70801	91.0322	84.70680	91.0322

Totals : 6070.05682 100.44125

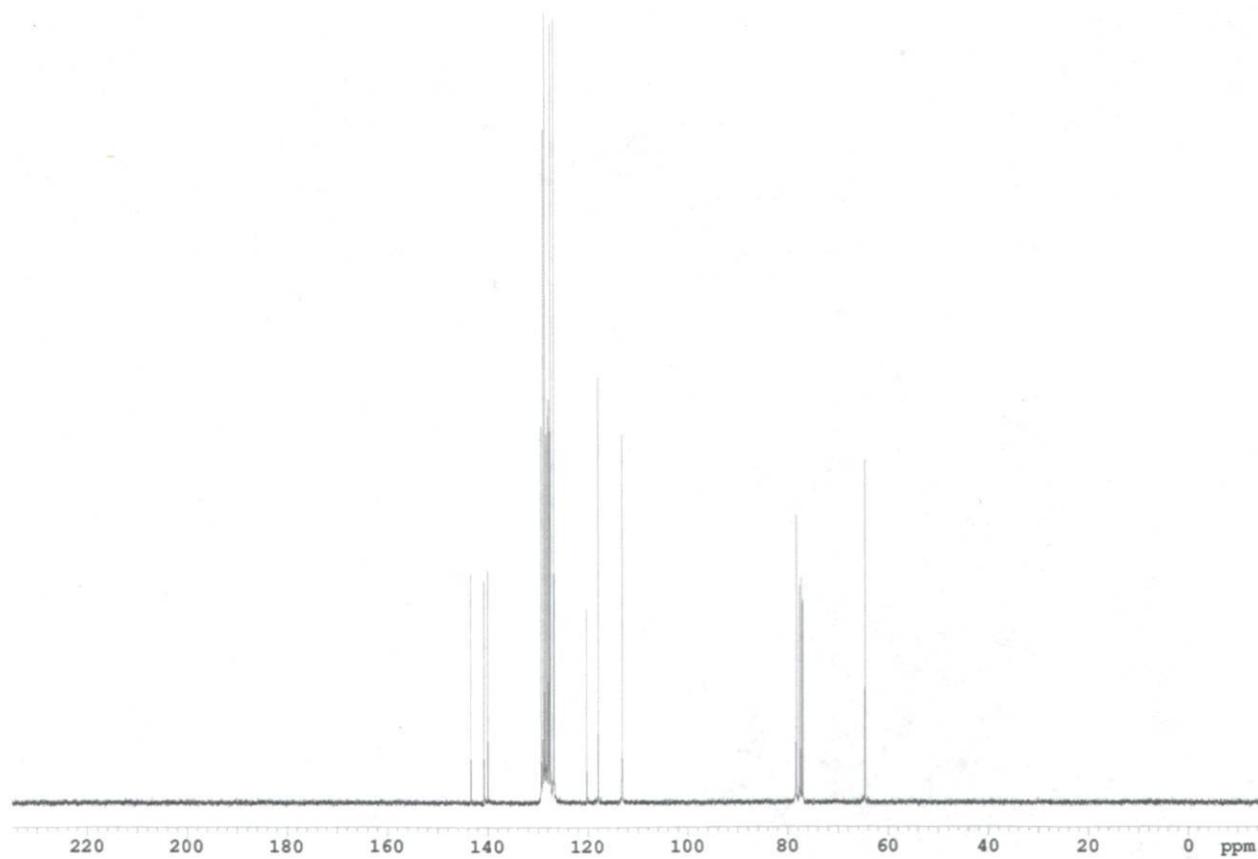
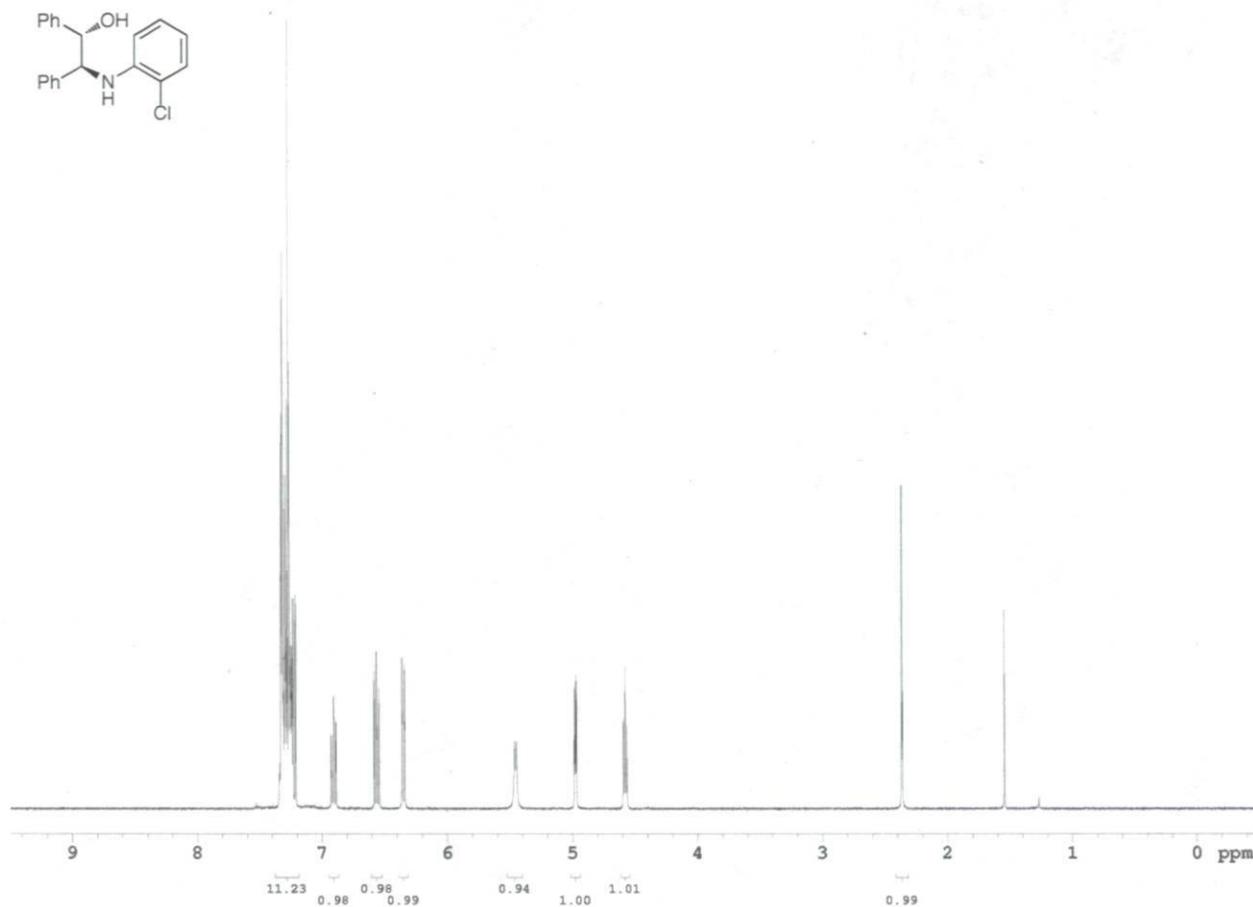
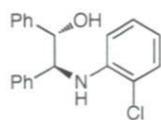


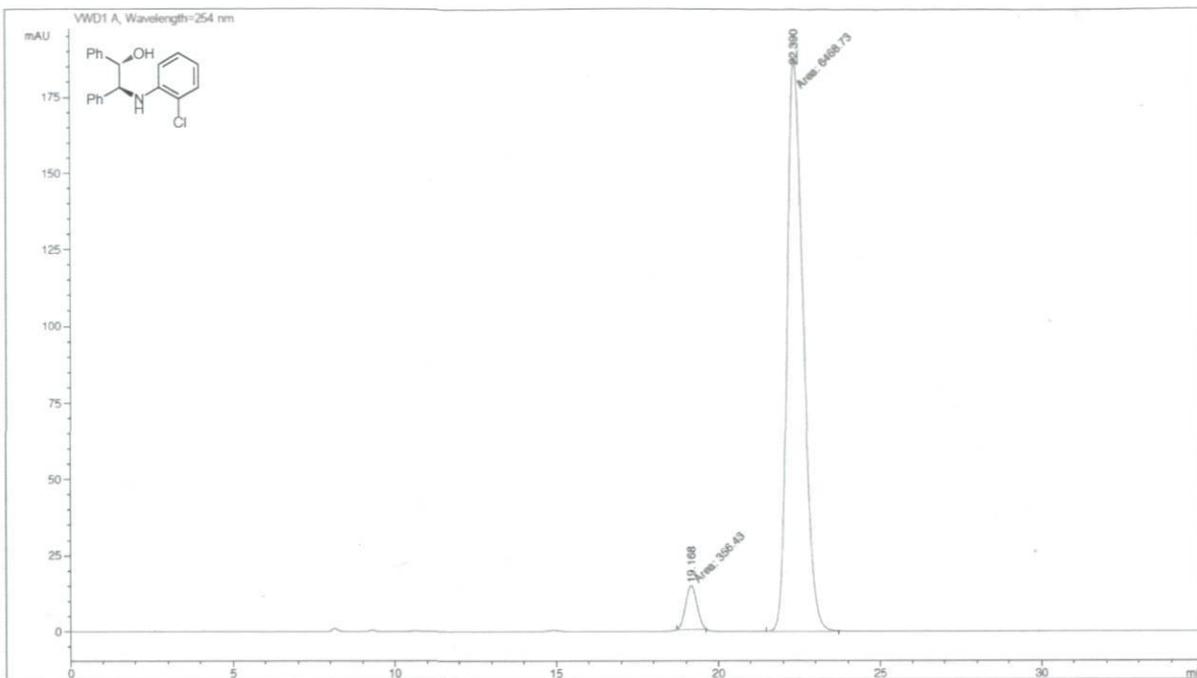


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	15.019	MM	0.3832	1.27624e4	555.10309	97.0017
2	17.962	MM	0.4403	394.48026	14.93109	2.9983

Totals : 1.31569e4 570.03418

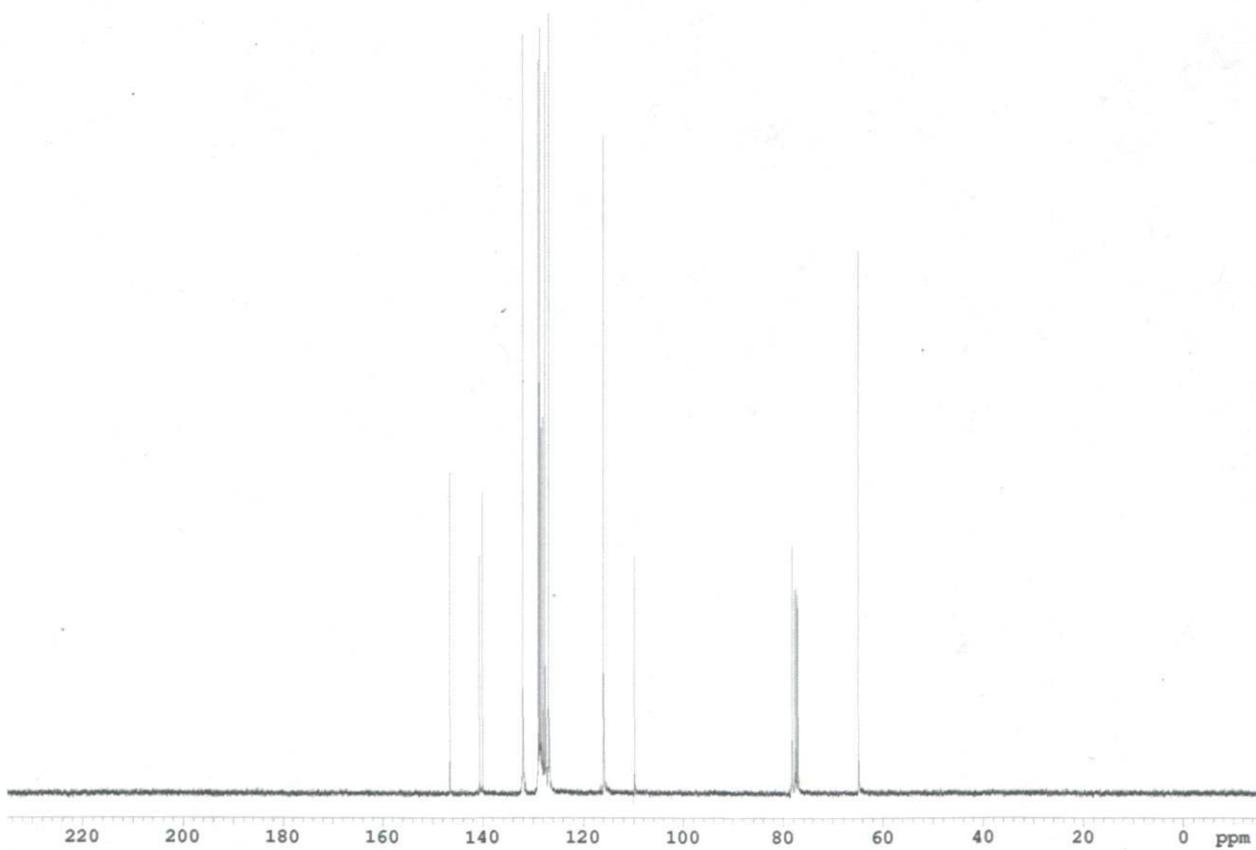
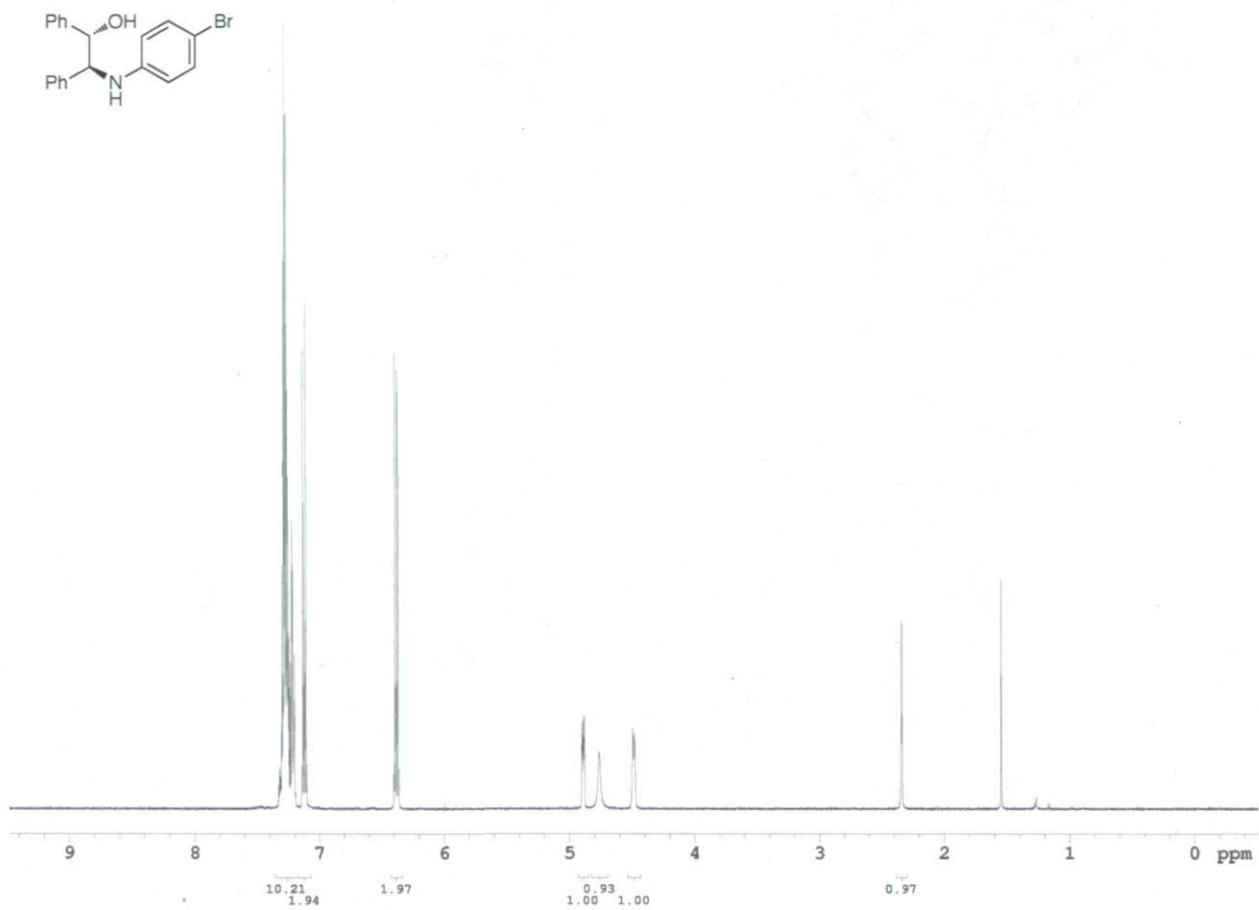
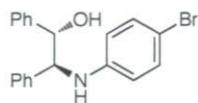


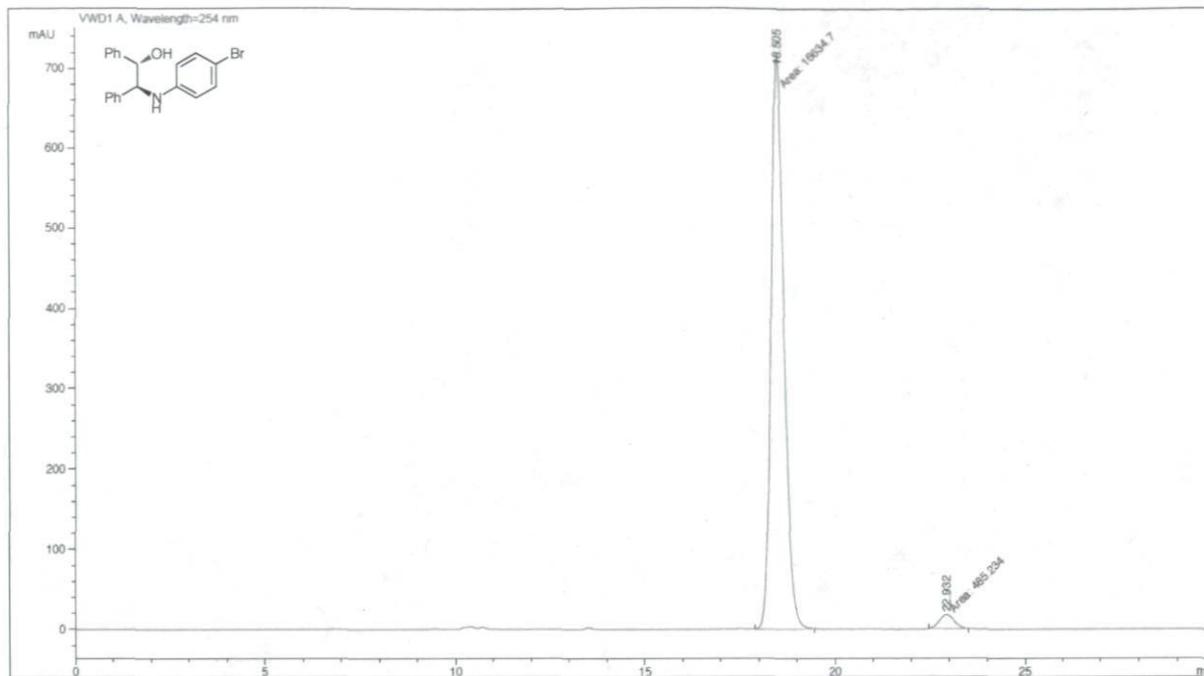


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	19.168	MM	0.4107	356.43011	14.46590	5.2223
2	22.390	MM	0.5726	6468.73291	188.28630	94.7777

Totals : 6825.16302 202.75220

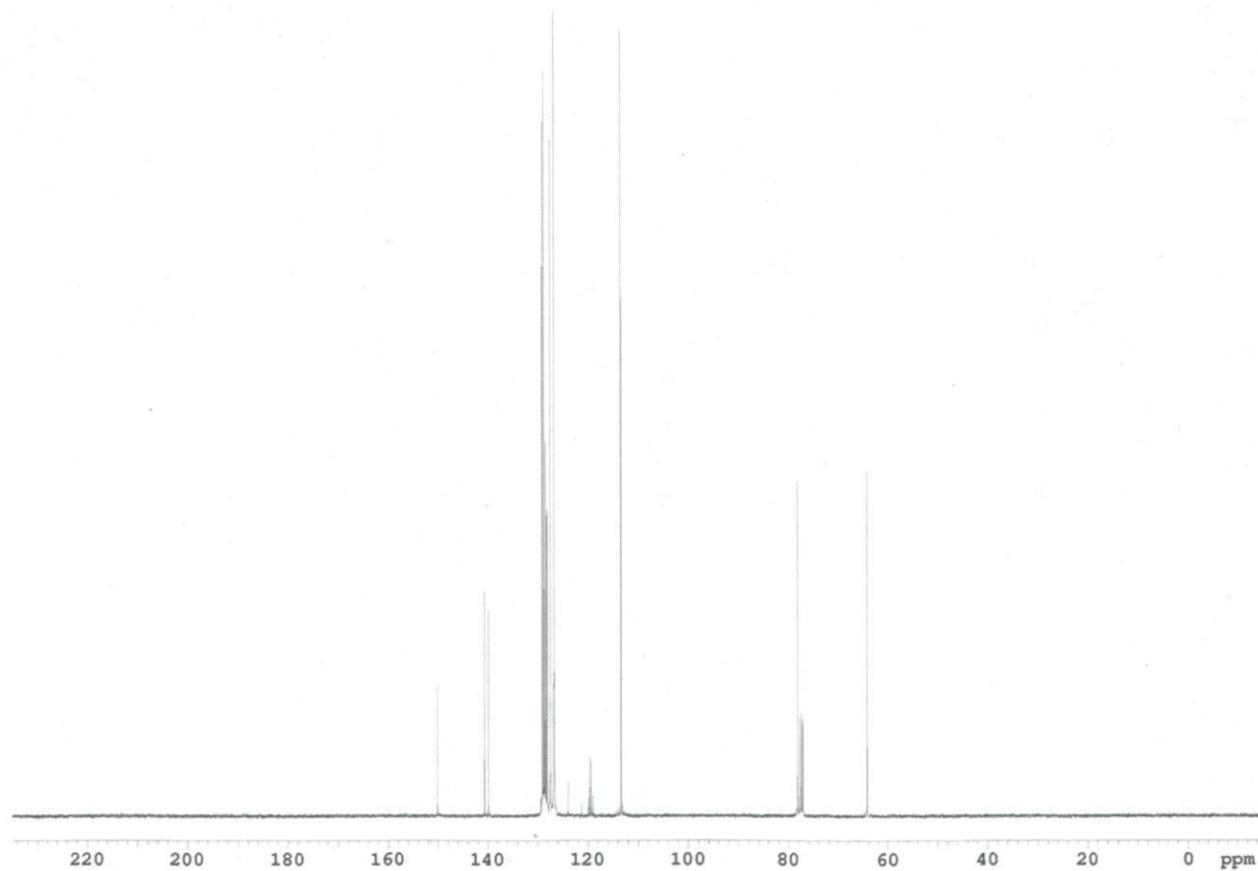
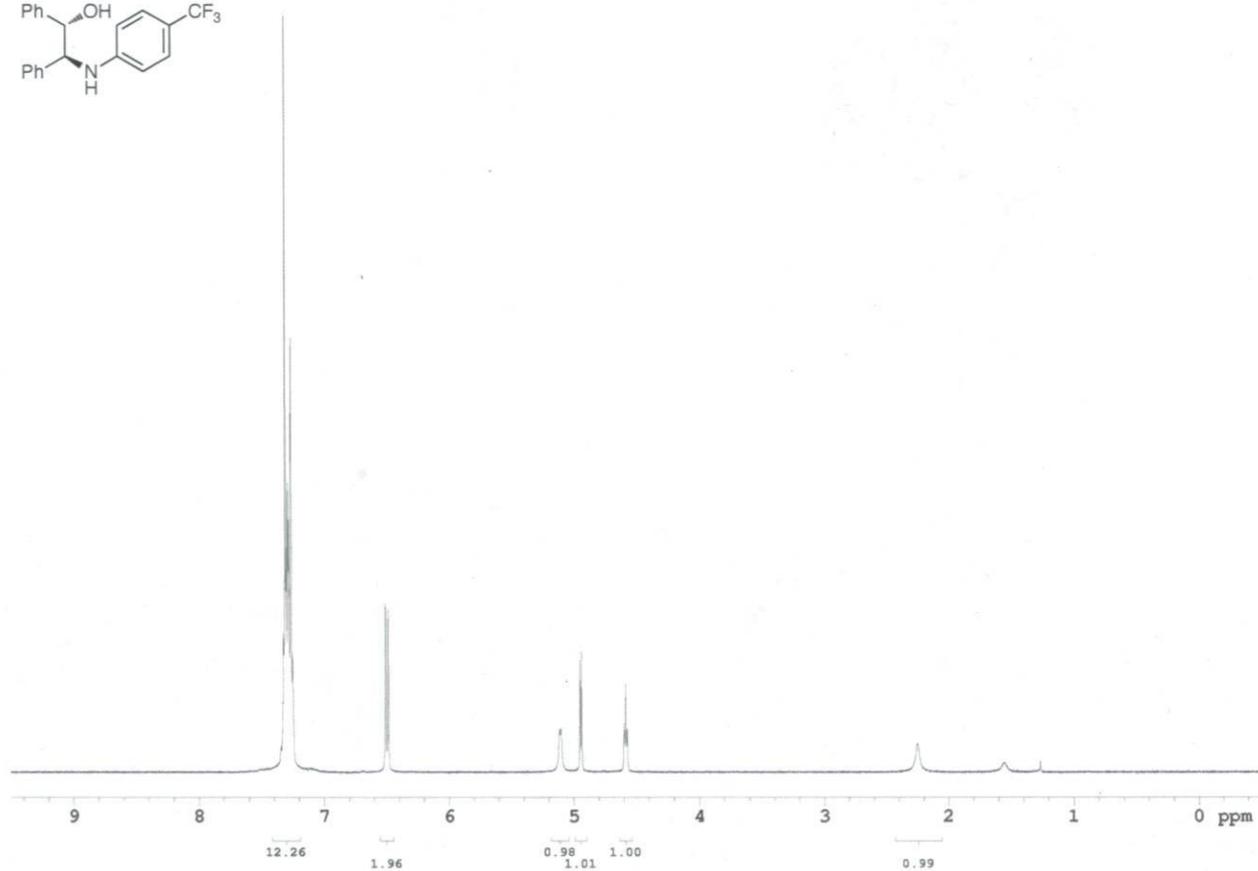
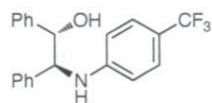


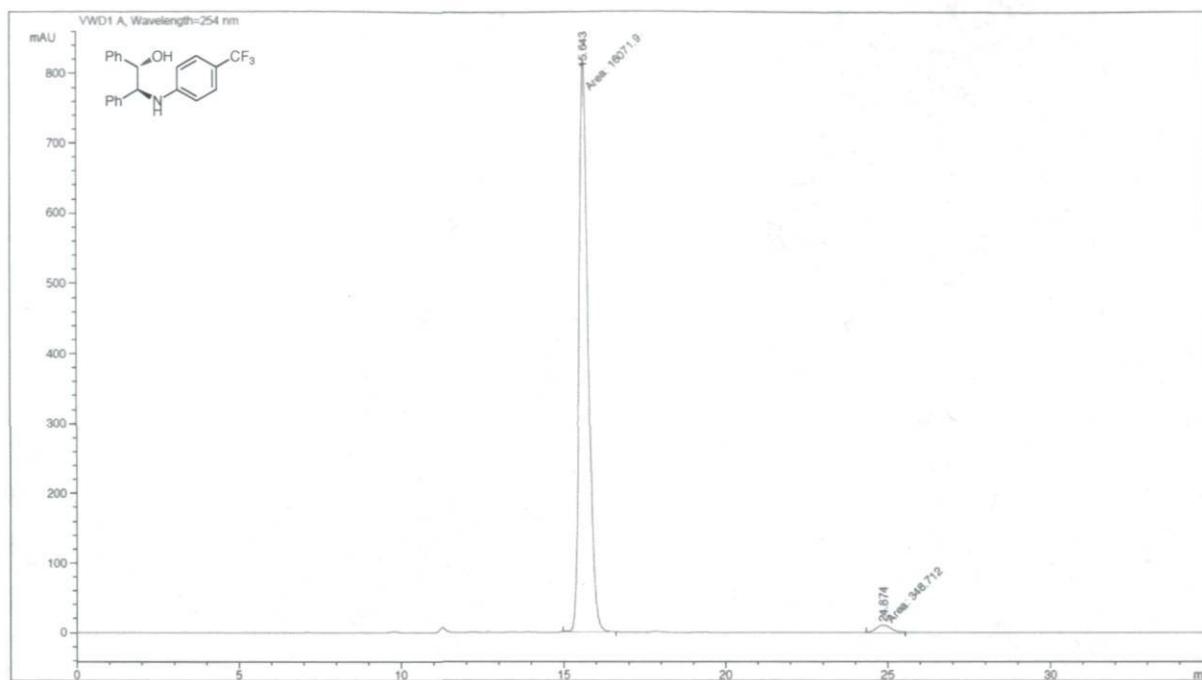


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	18.505	MM	0.3878	1.66347e4	714.83319	97.1657
2	22.932	MM	0.4621	485.23422	17.50172	2.8343

Totals : 1.71200e4 732.33491

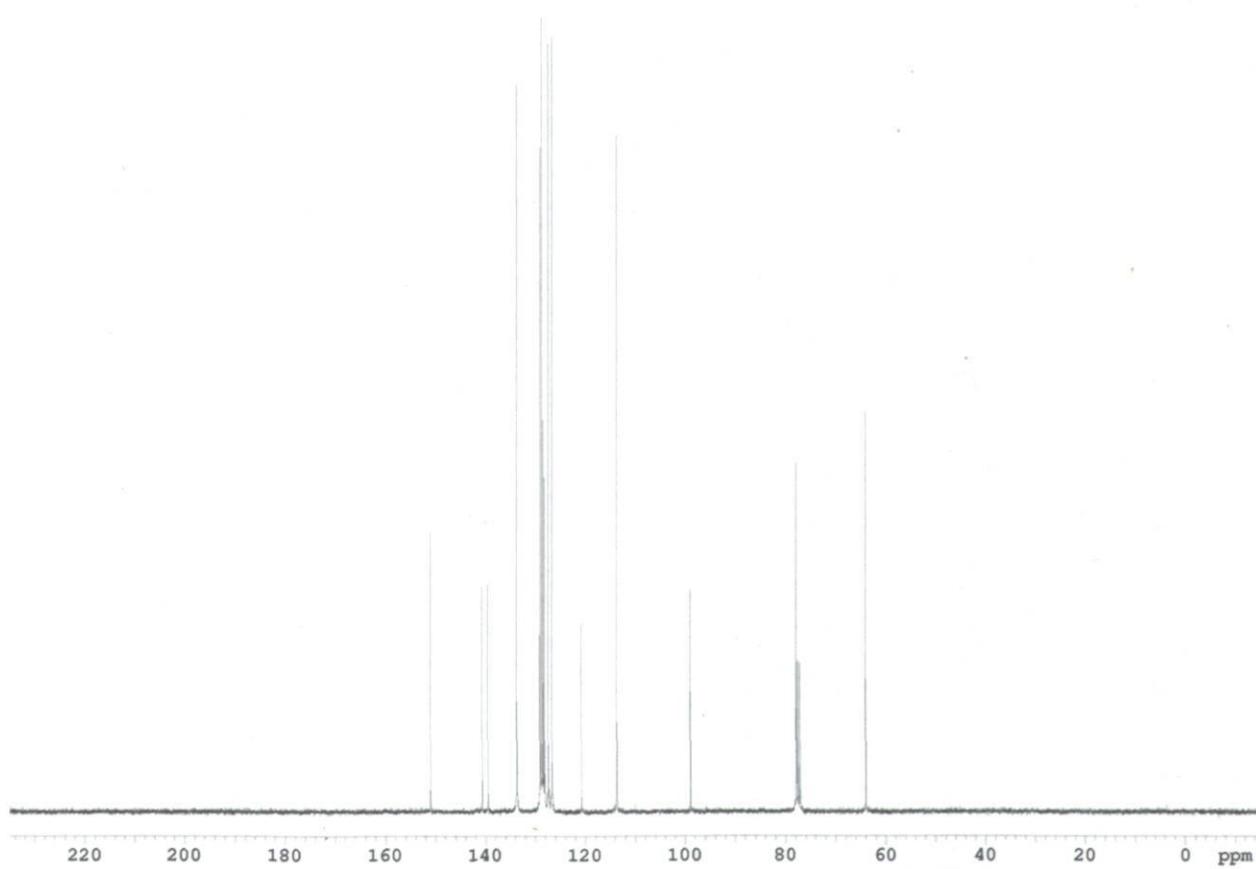
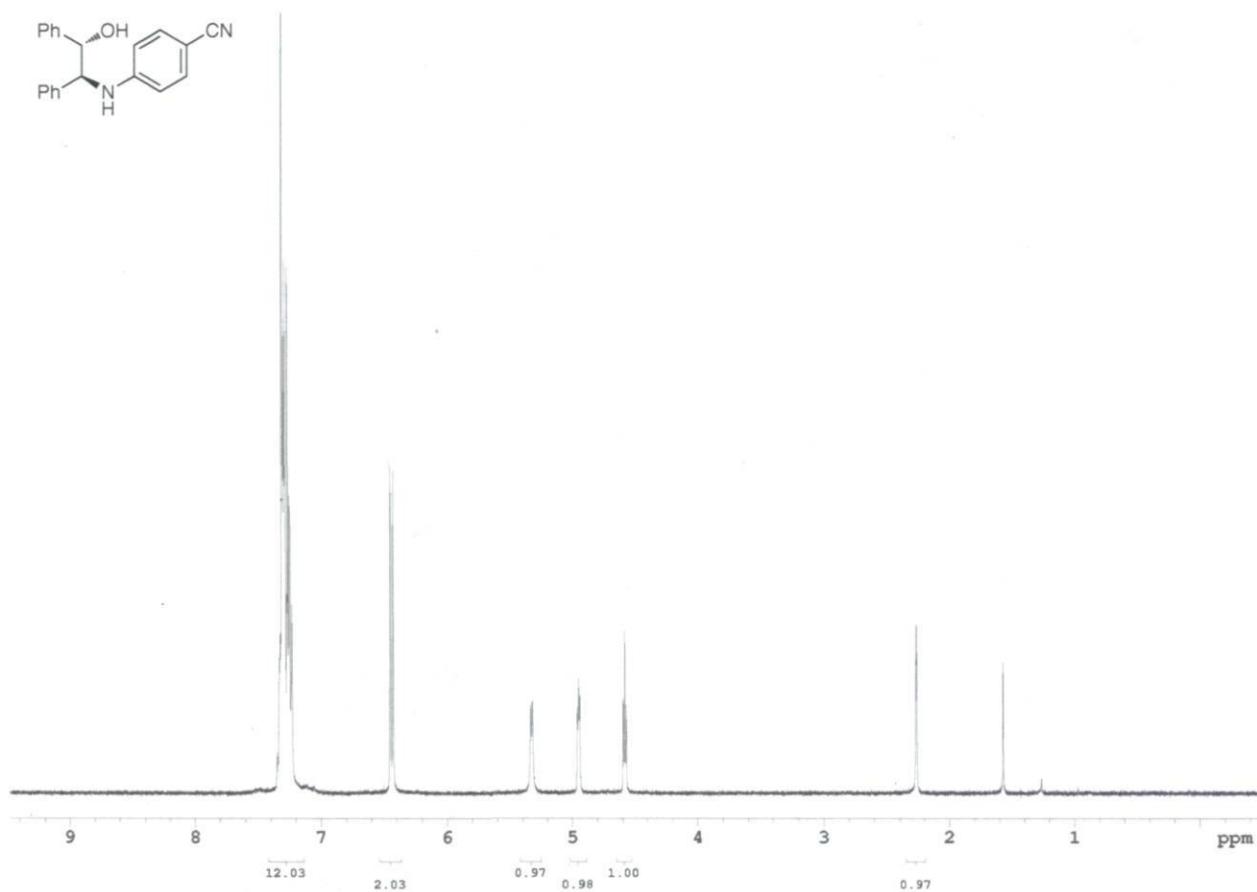
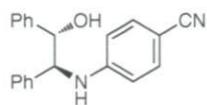


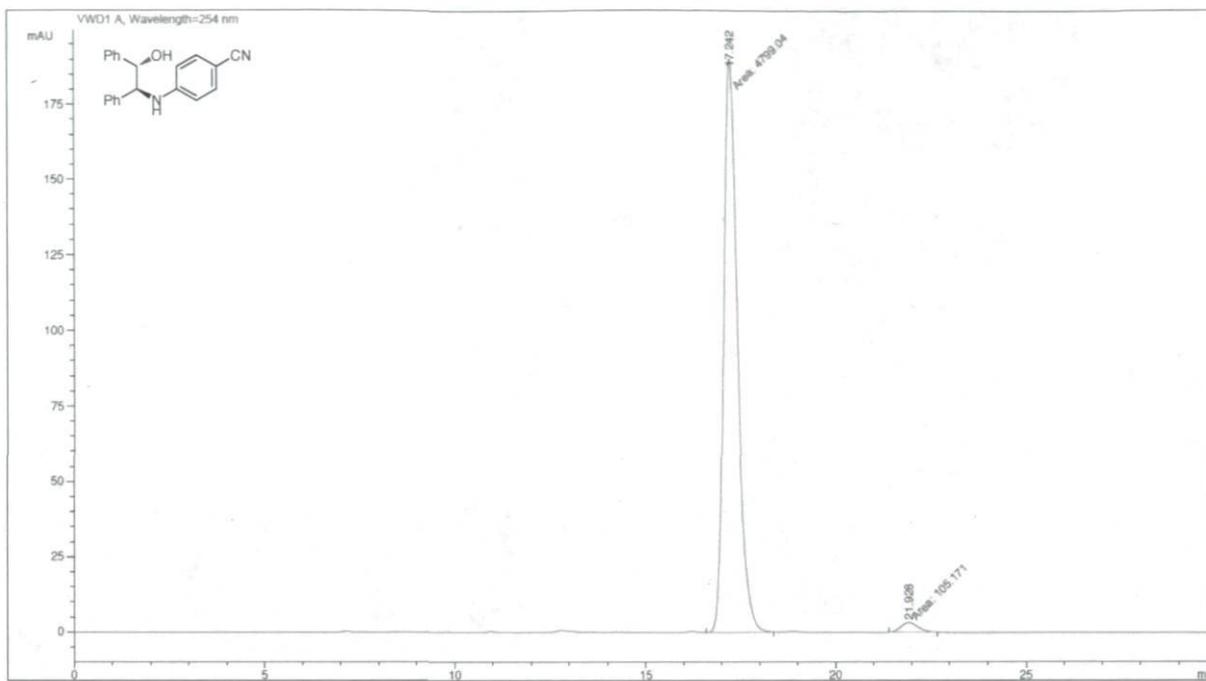


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	15.643	MM	0.3273	1.60719e4	818.32874	97.8764
2	24.874	MM	0.5373	348.71204	10.81608	2.1236

Totals : 1.64206e4 829.14482

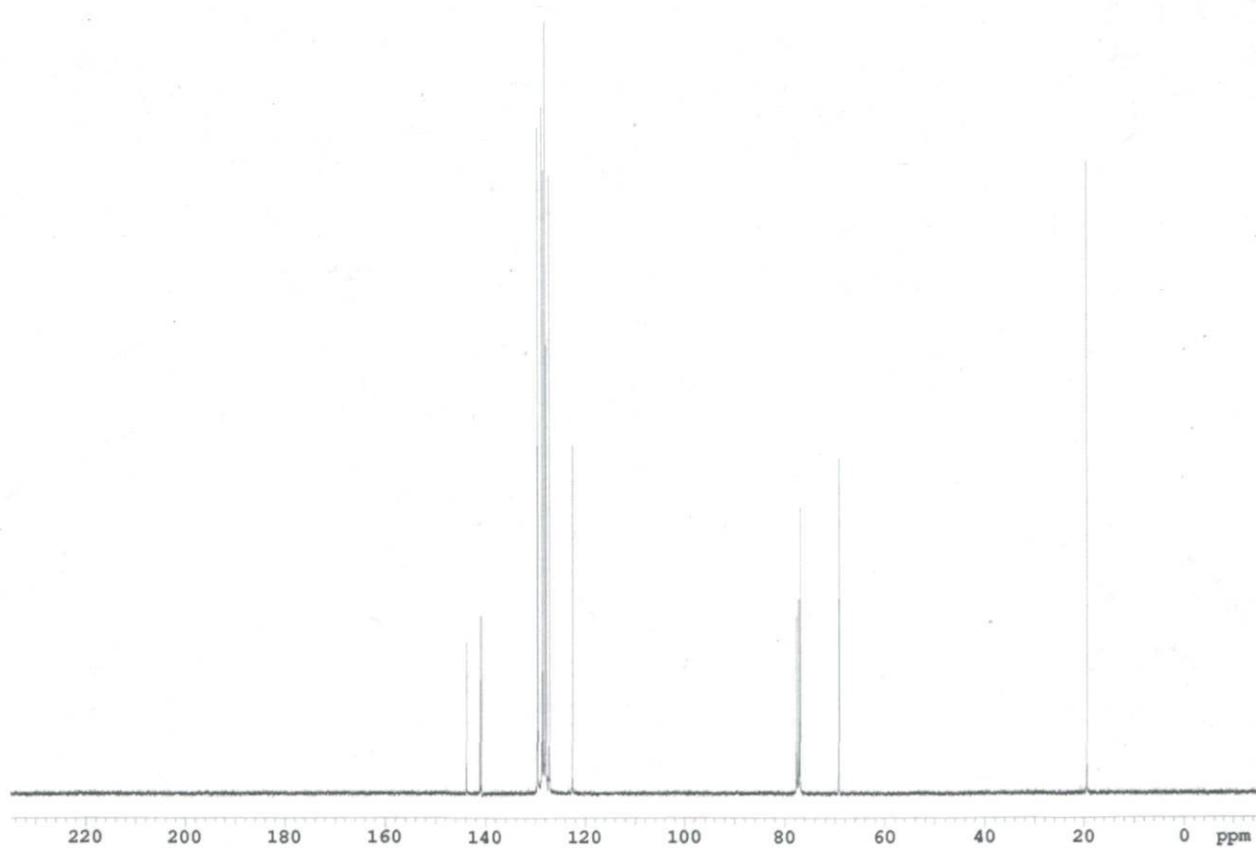
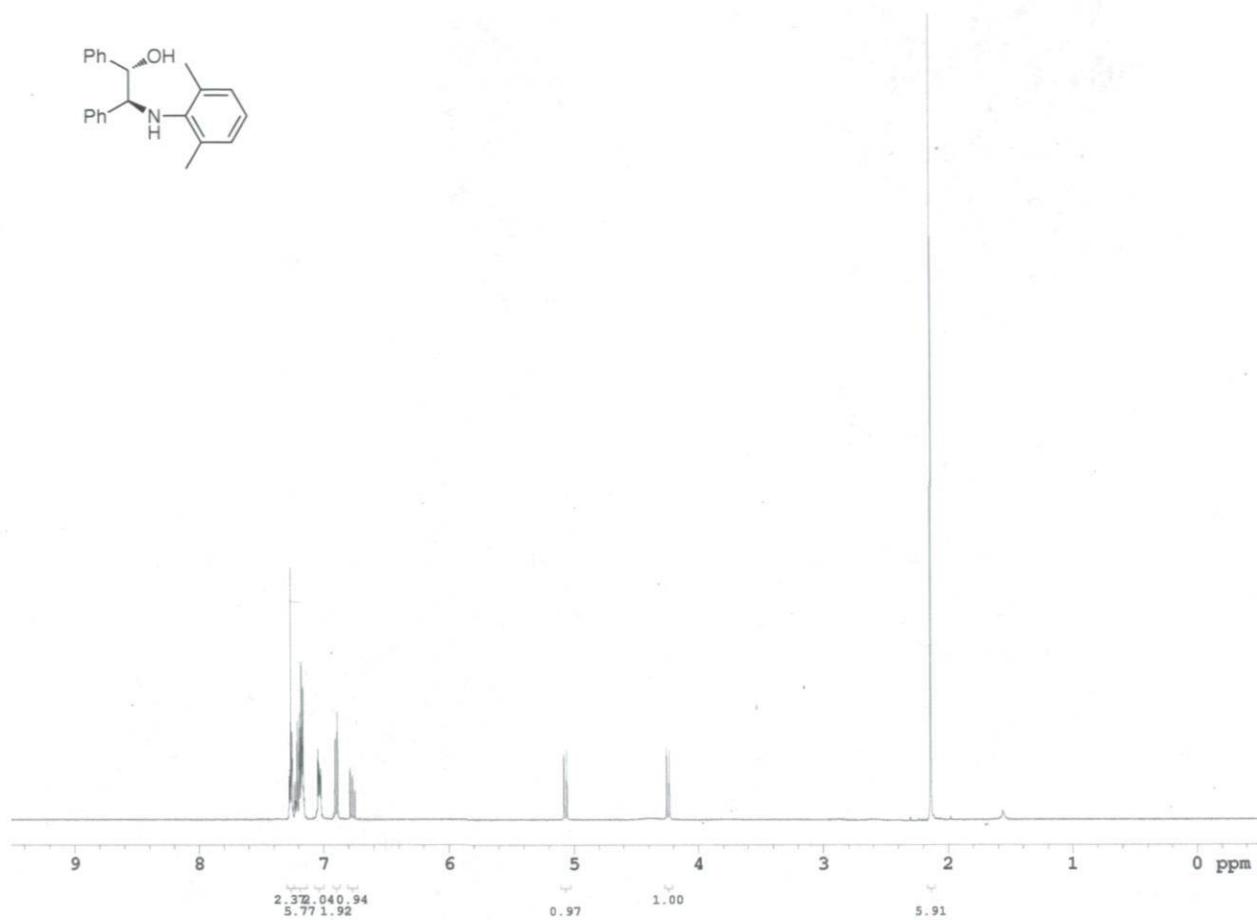
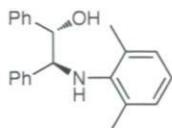


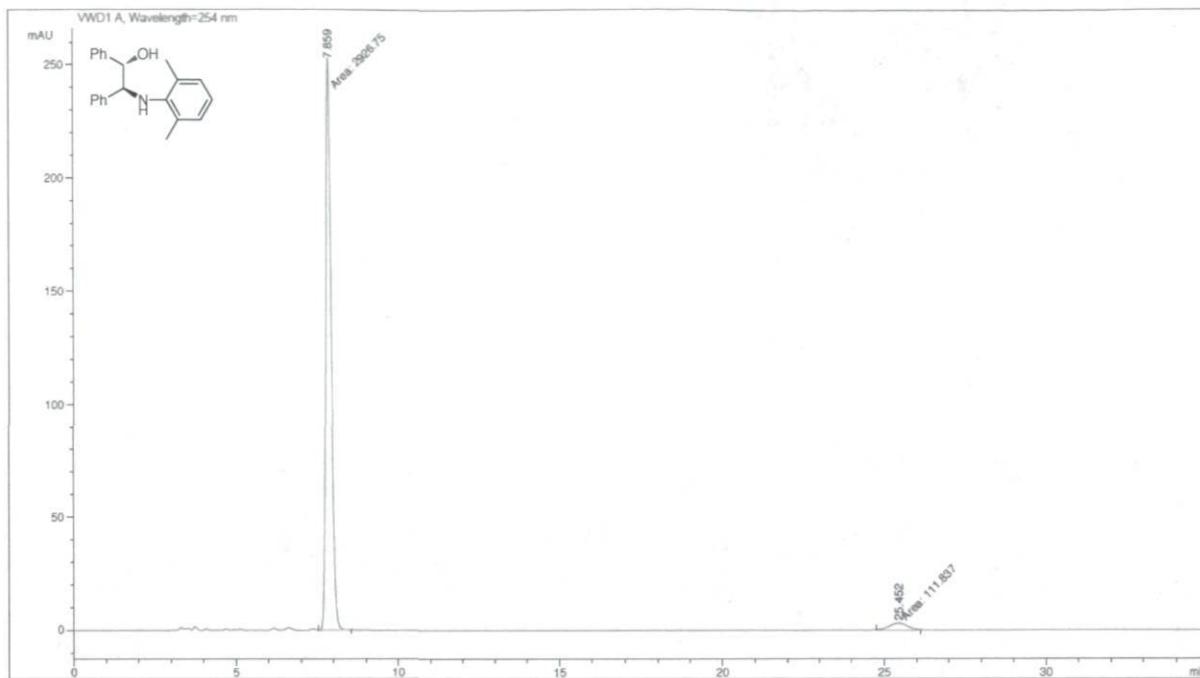


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.242	MM	0.4201	4799.03711	190.38780	97.8555
2	21.928	MM	0.5324	105.17061	3.29237	2.1445

Totals :                   4904.20772   193.68017

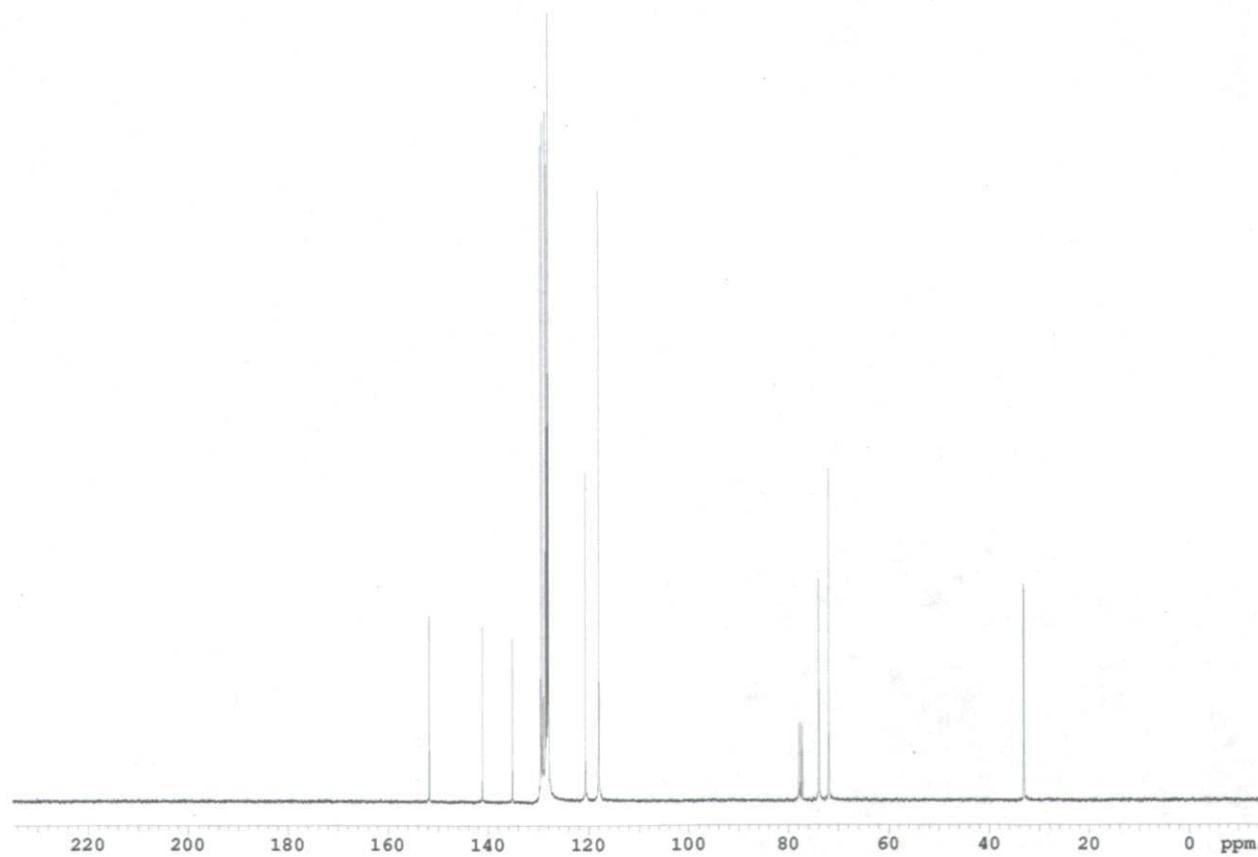
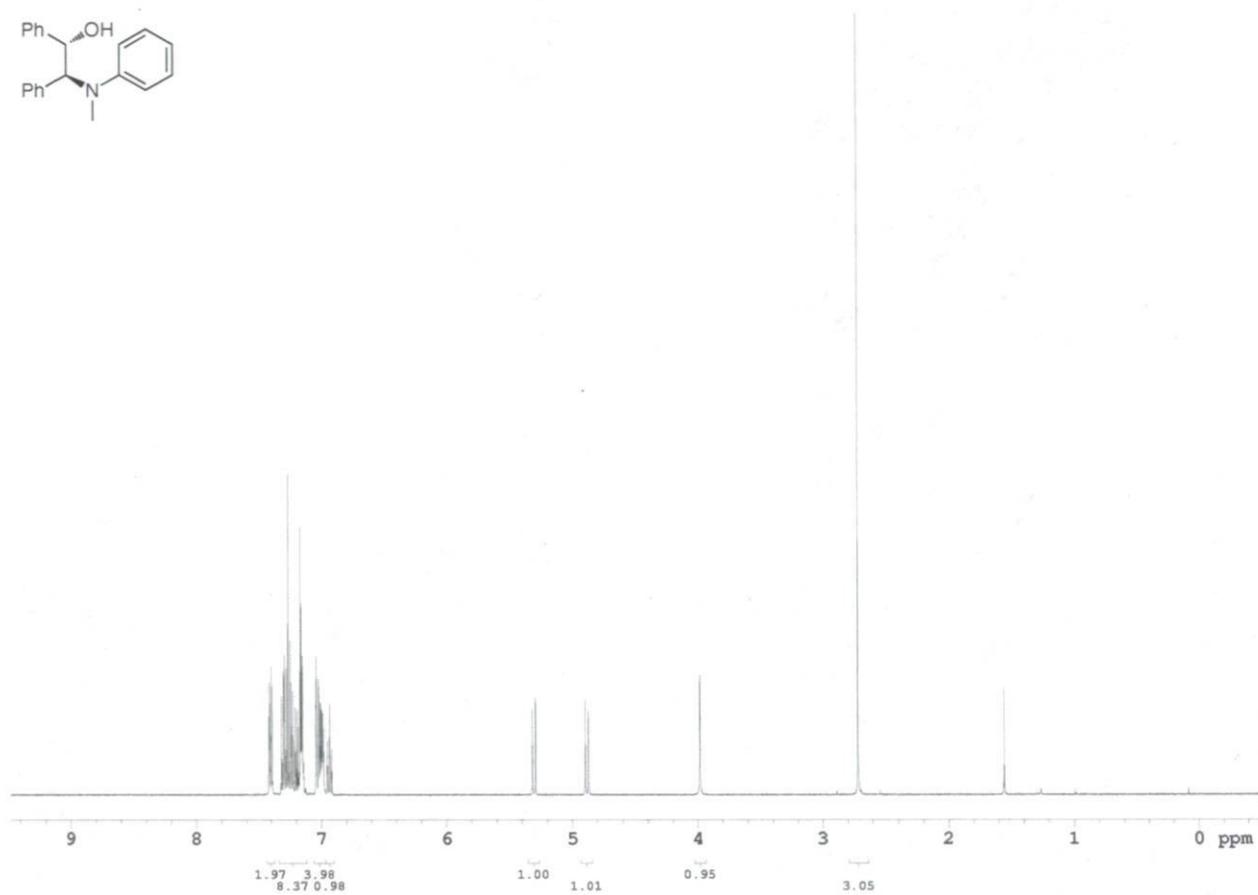
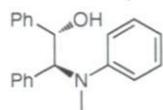


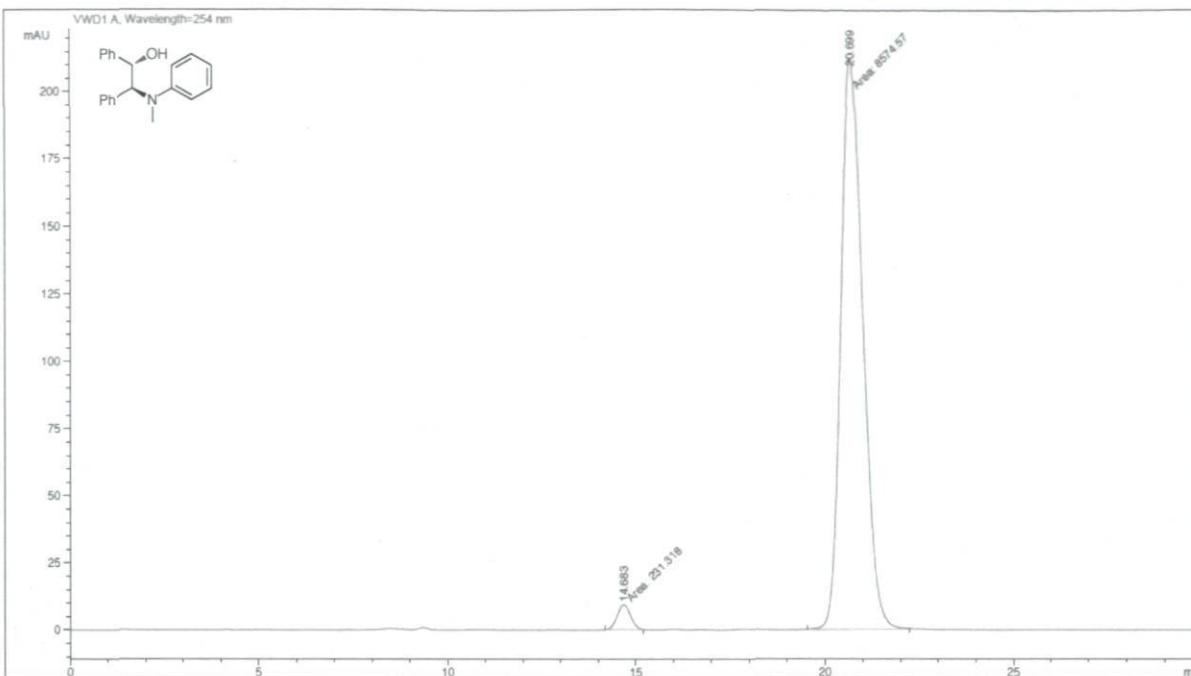


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU * s	Height [mAU]	Area %
1	7.859	MM	0.1926	2926.74854	253.25517	96.3194
2	25.452	MM	0.6356	111.83679	2.93254	3.6806

Totals : 3038.58533 256.18772

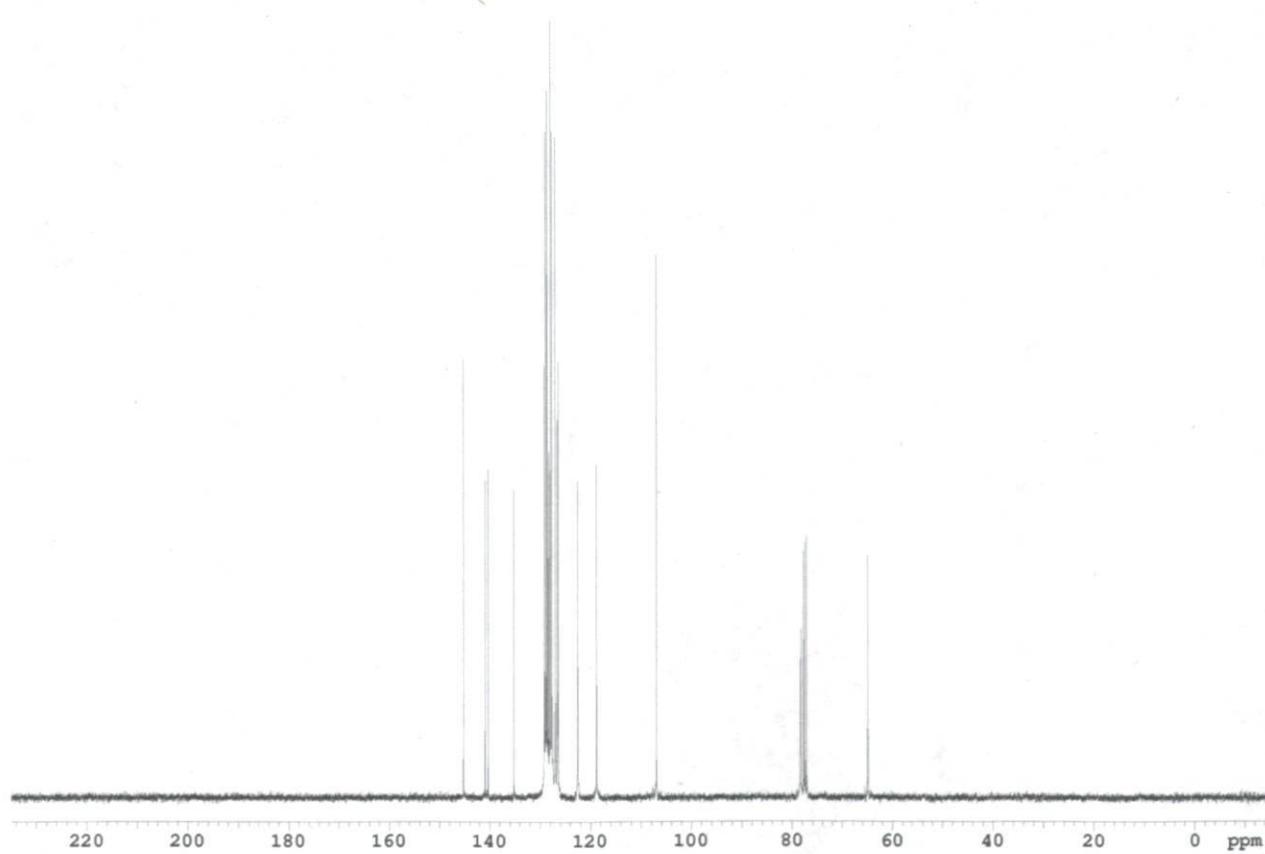
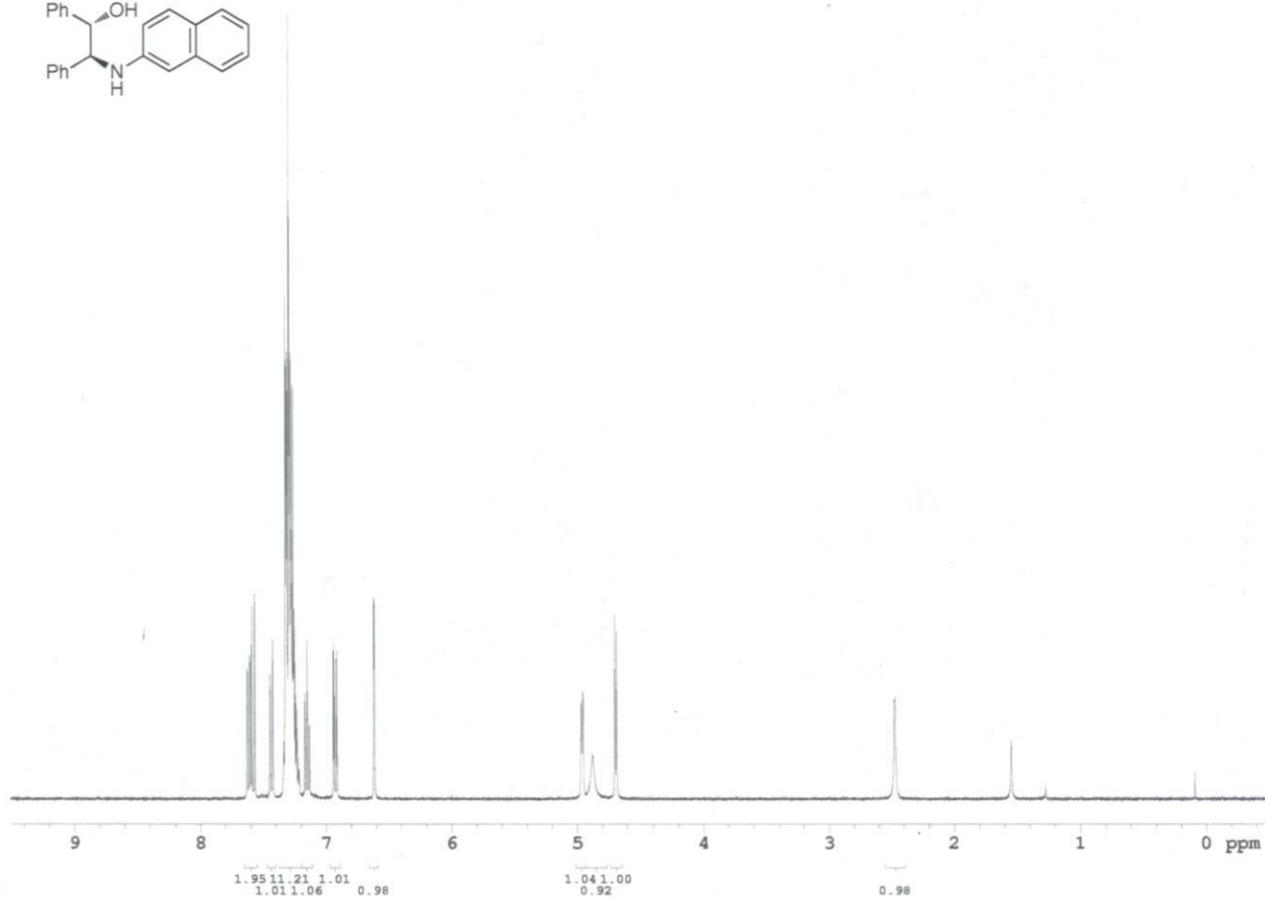
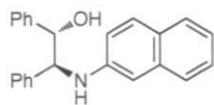


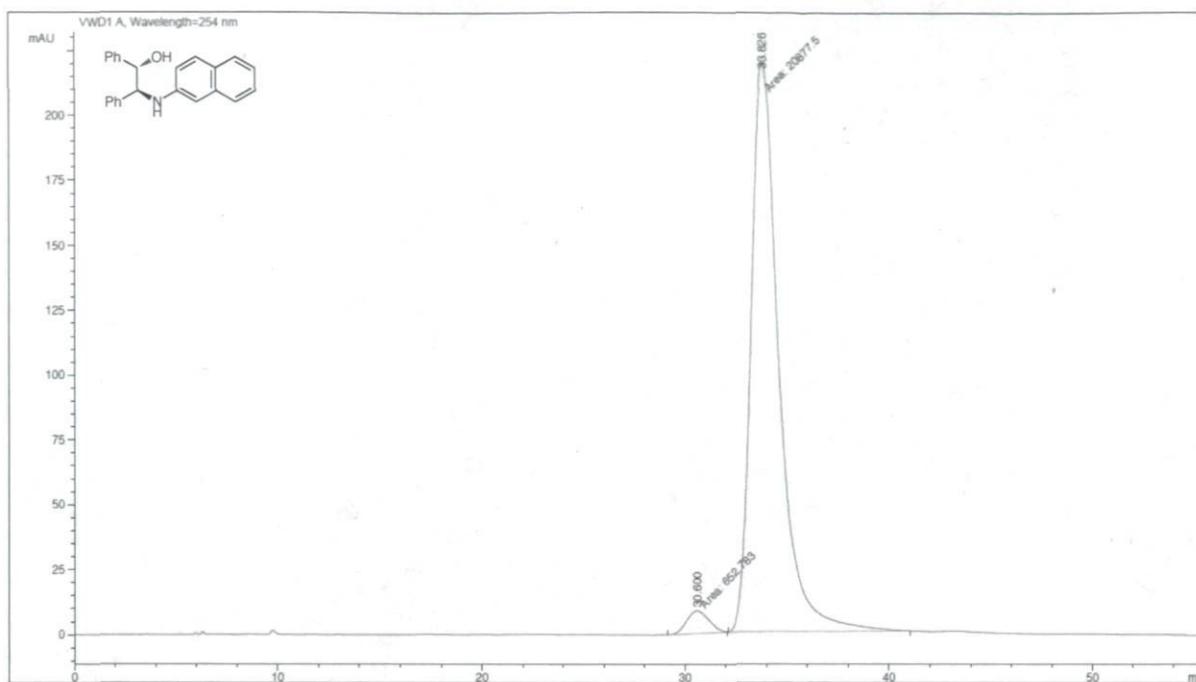


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	14.683	MM	0.4159	231.31760	9.27047	2.6269
2	20.699	MM	0.6723	8574.57324	212.56267	97.3731

Totals : 8805.89084 221.83314

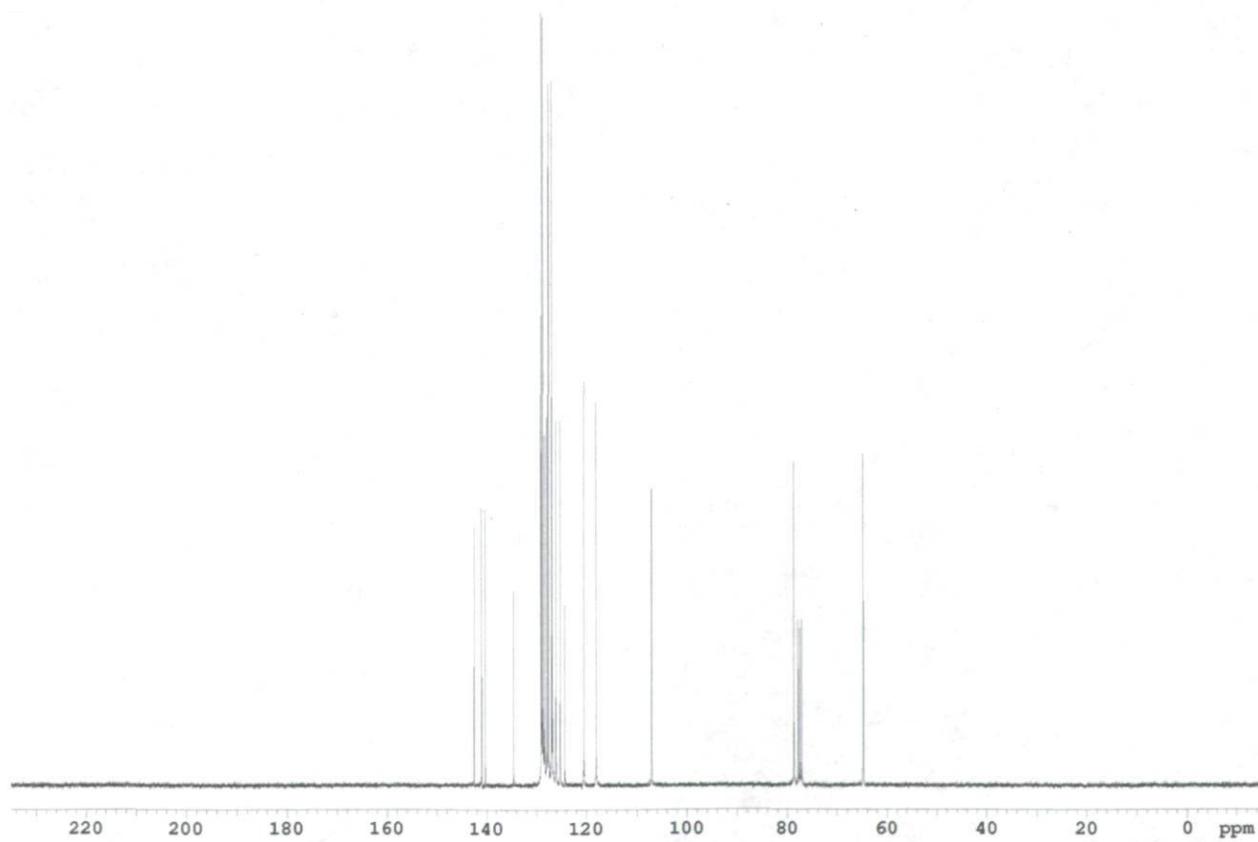
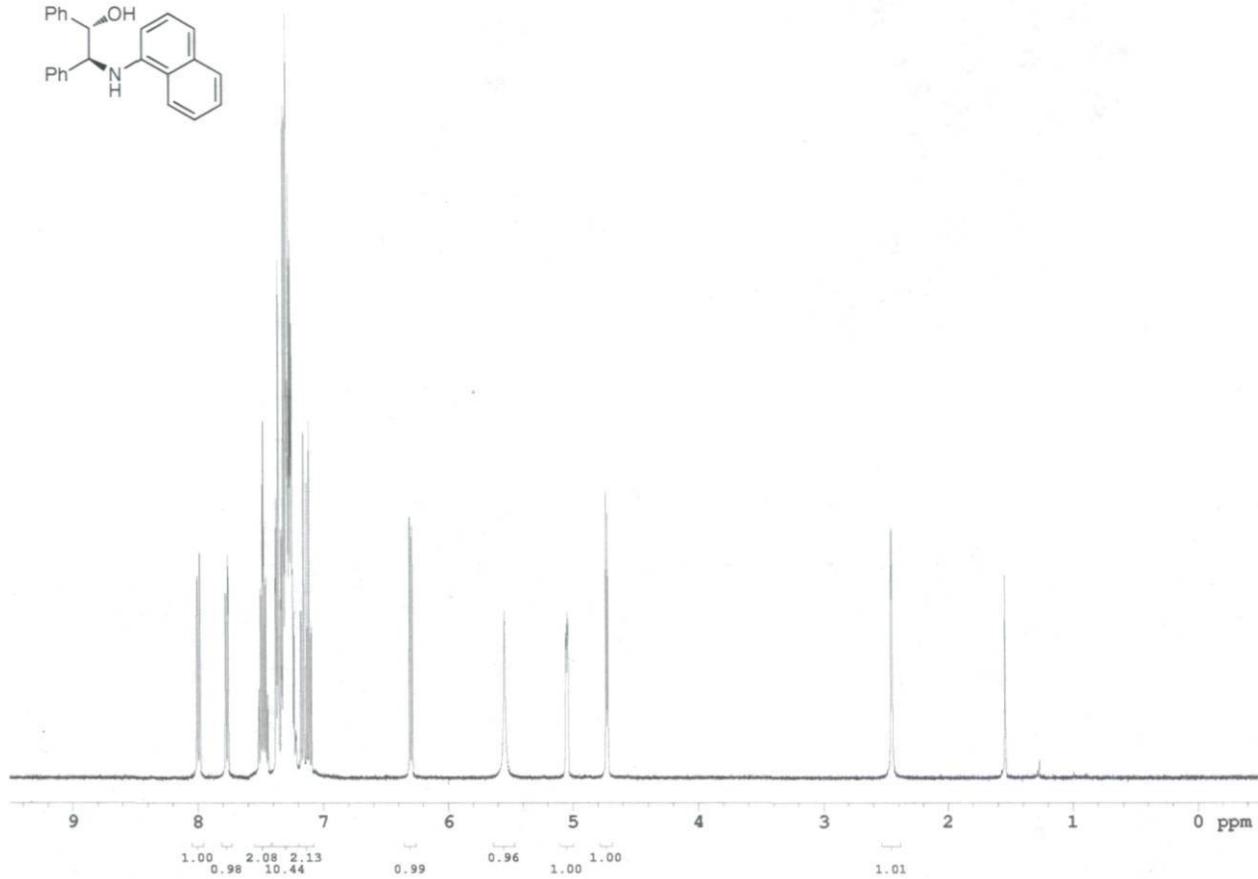
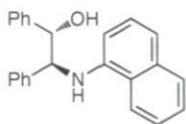


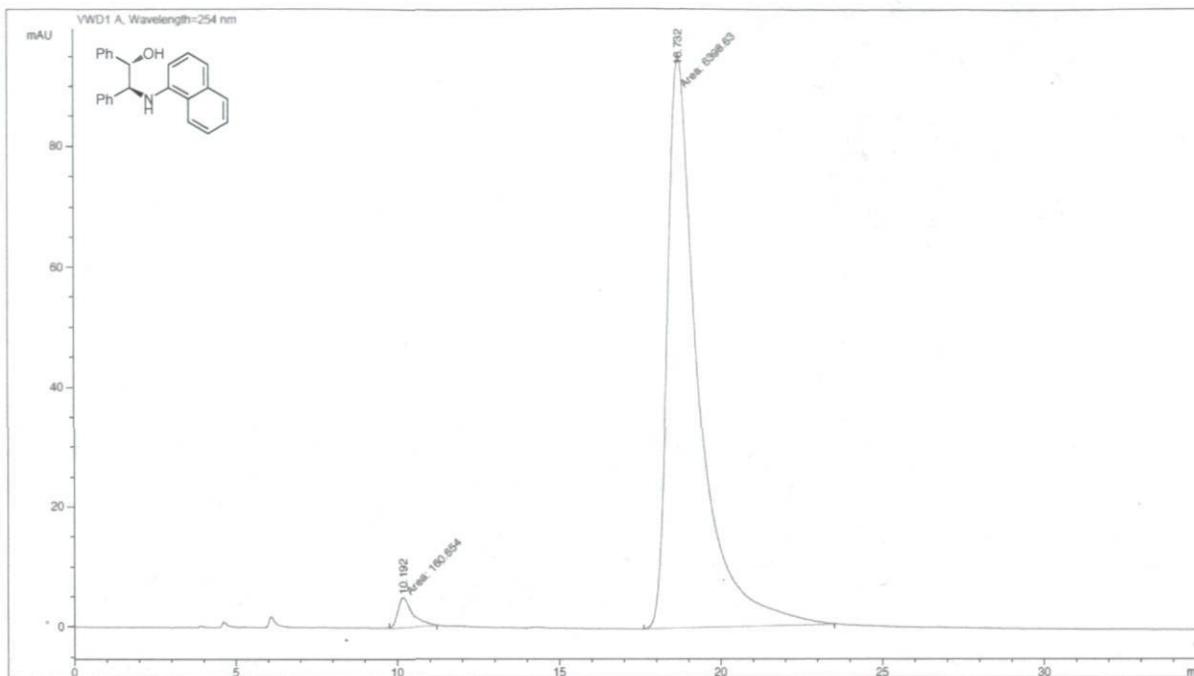


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	30.600	MM	1.2521	652.78339		8.68936	3.0319
2	33.826	MM	1.5828	2.08775e4		219.83984	96.9681

Totals : 2.15303e4 228.52921

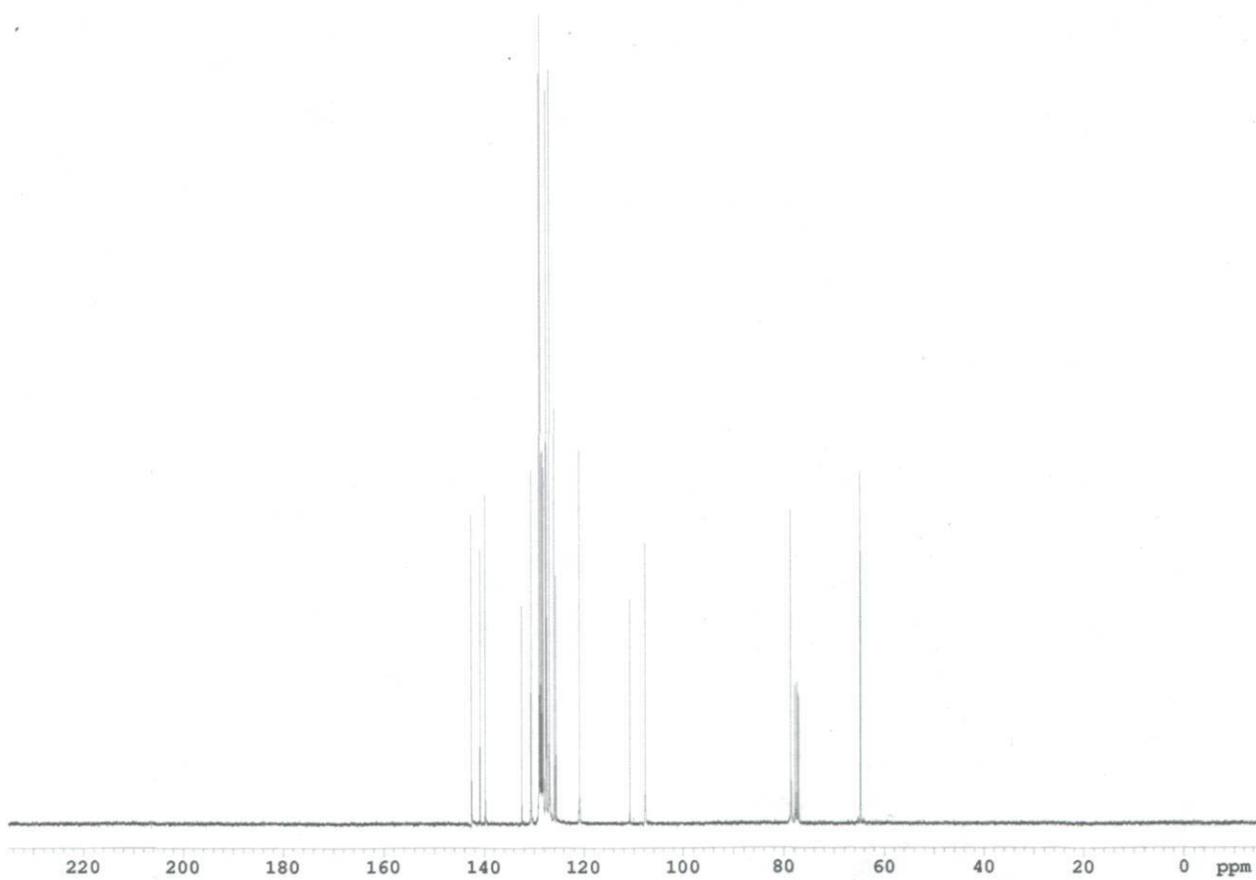
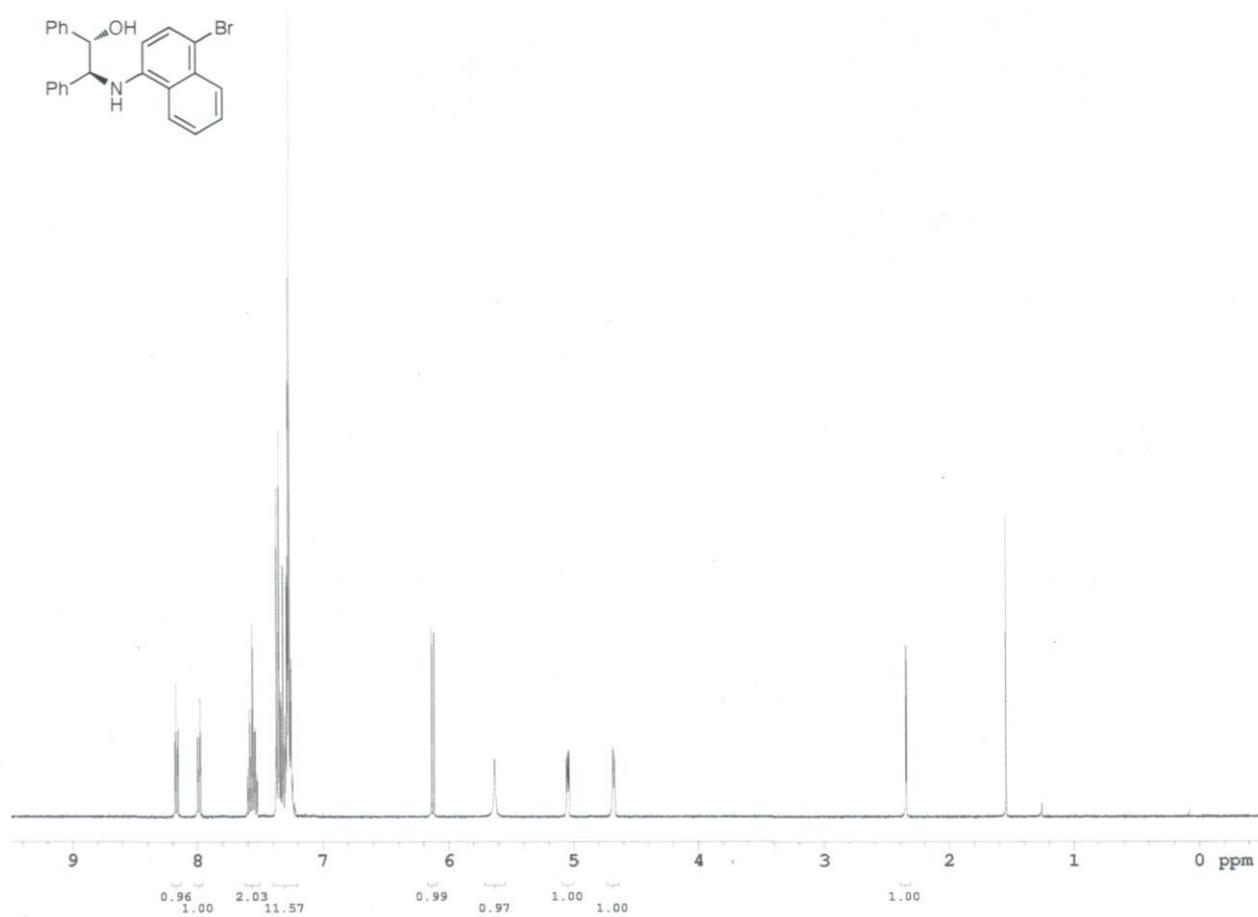
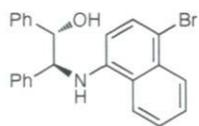


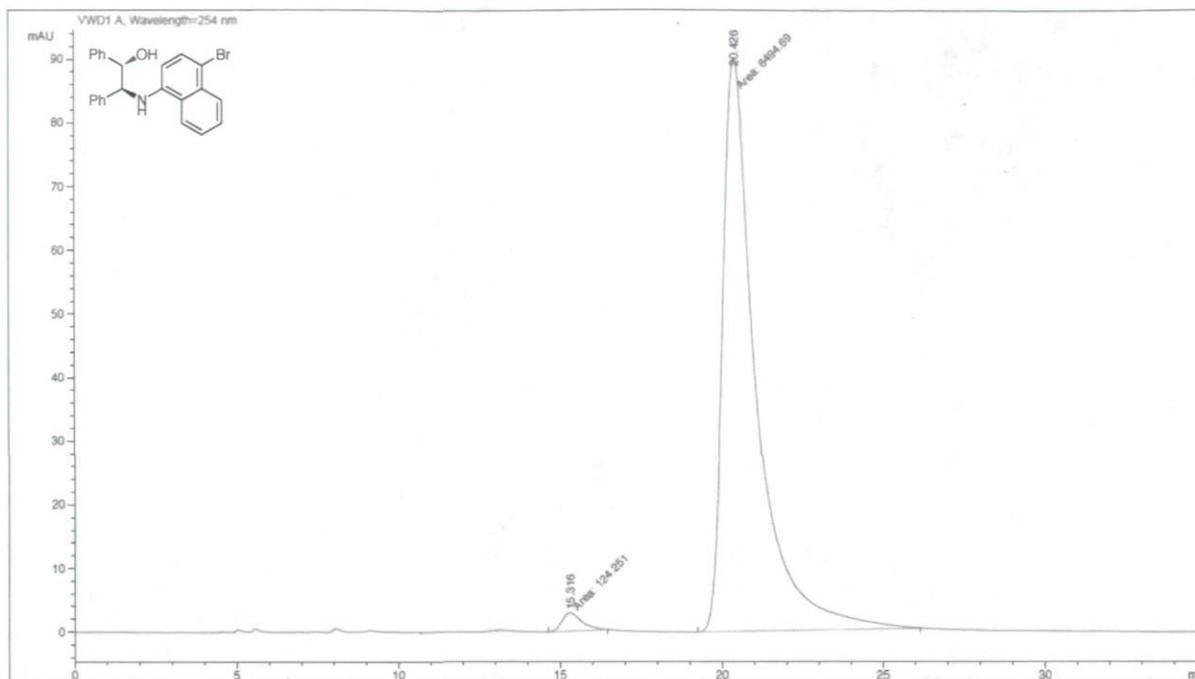


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	10.192	MM	0.5328	160.65446	5.02566	2.4493
2	18.732	MM	1.1214	6398.63086	95.10046	97.5507

Totals :                    6559.28532   100.12612

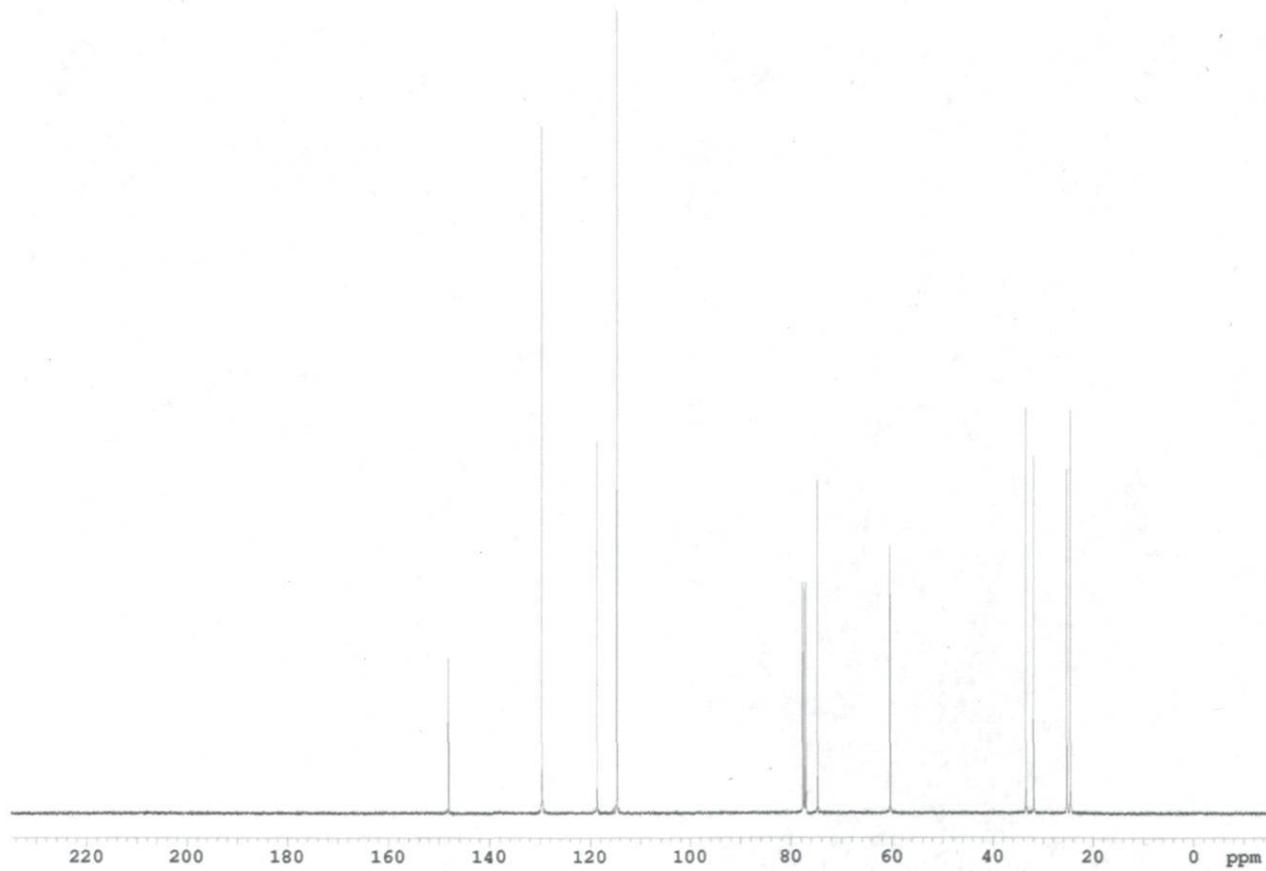
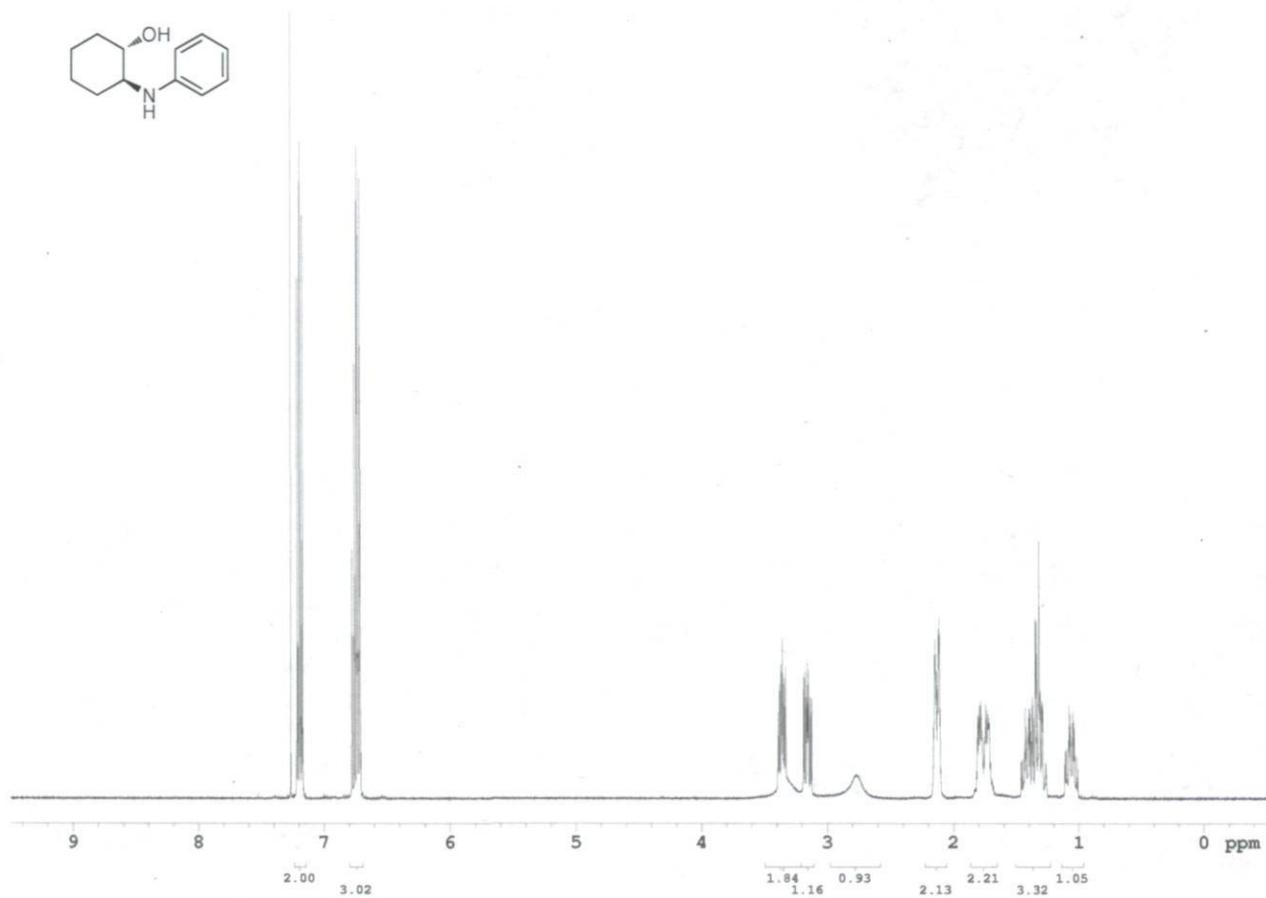
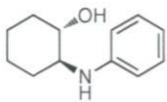


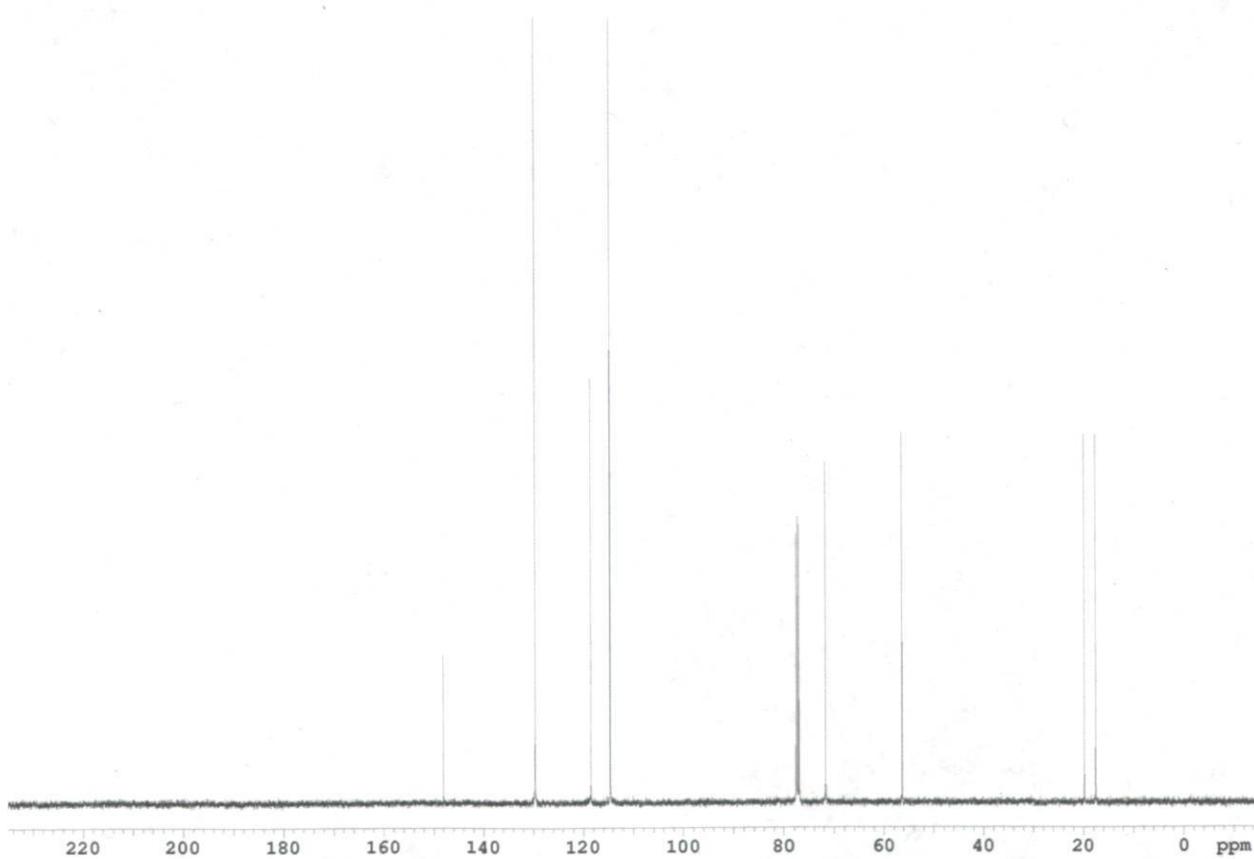
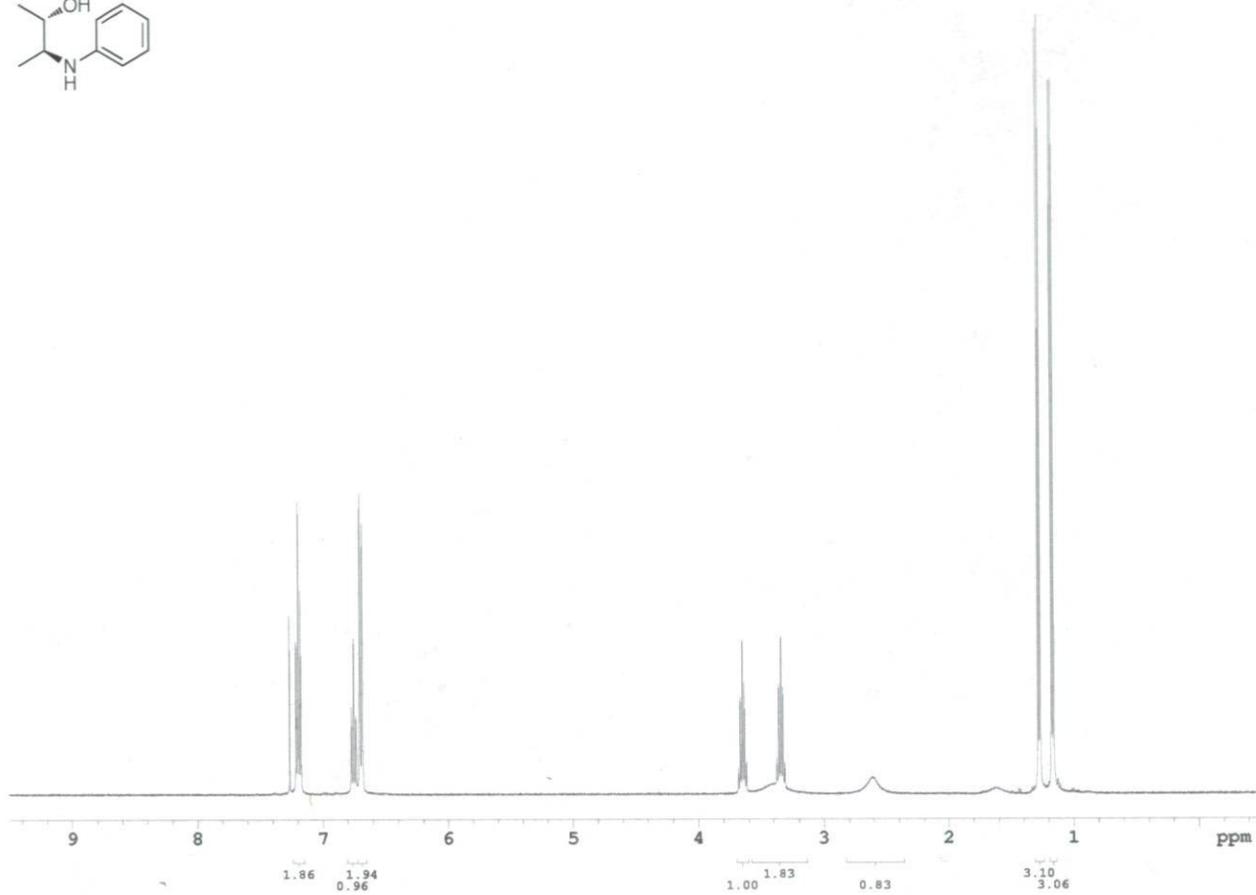
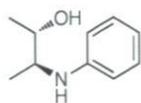


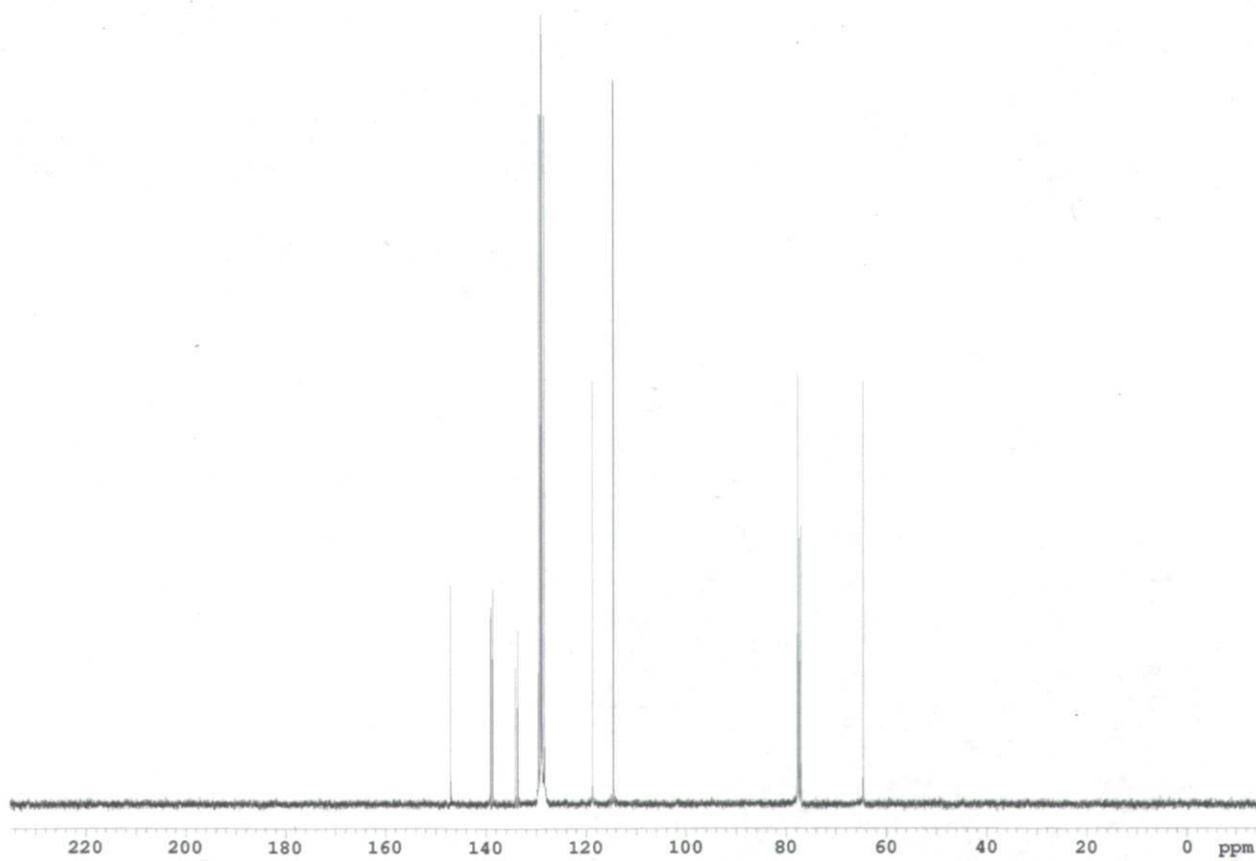
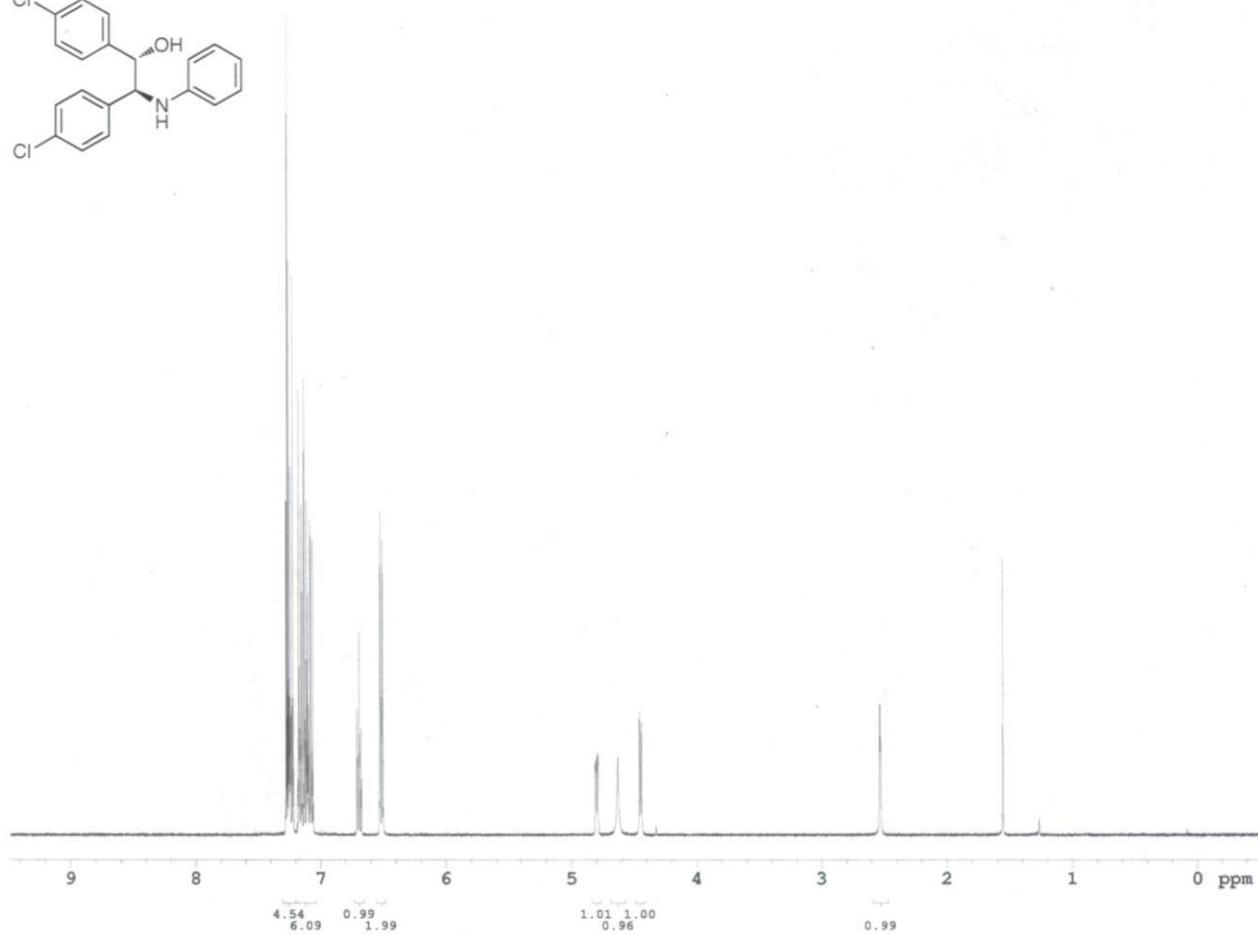
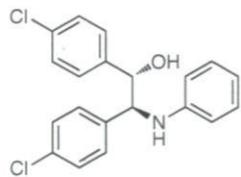
Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

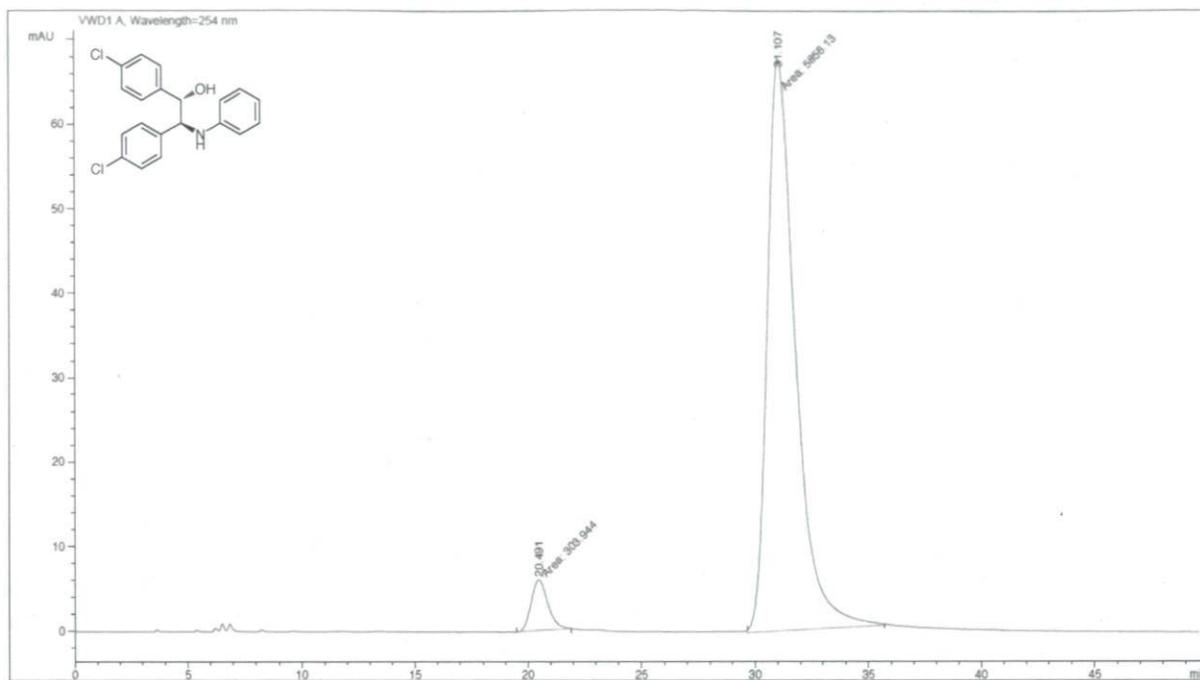
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	15.316	MM	0.7235	124.25077	2.86234	1.8772
2	20.426	MM	1.2019	6494.68506	90.05785	98.1228

Totals : 6618.93583 92.92019





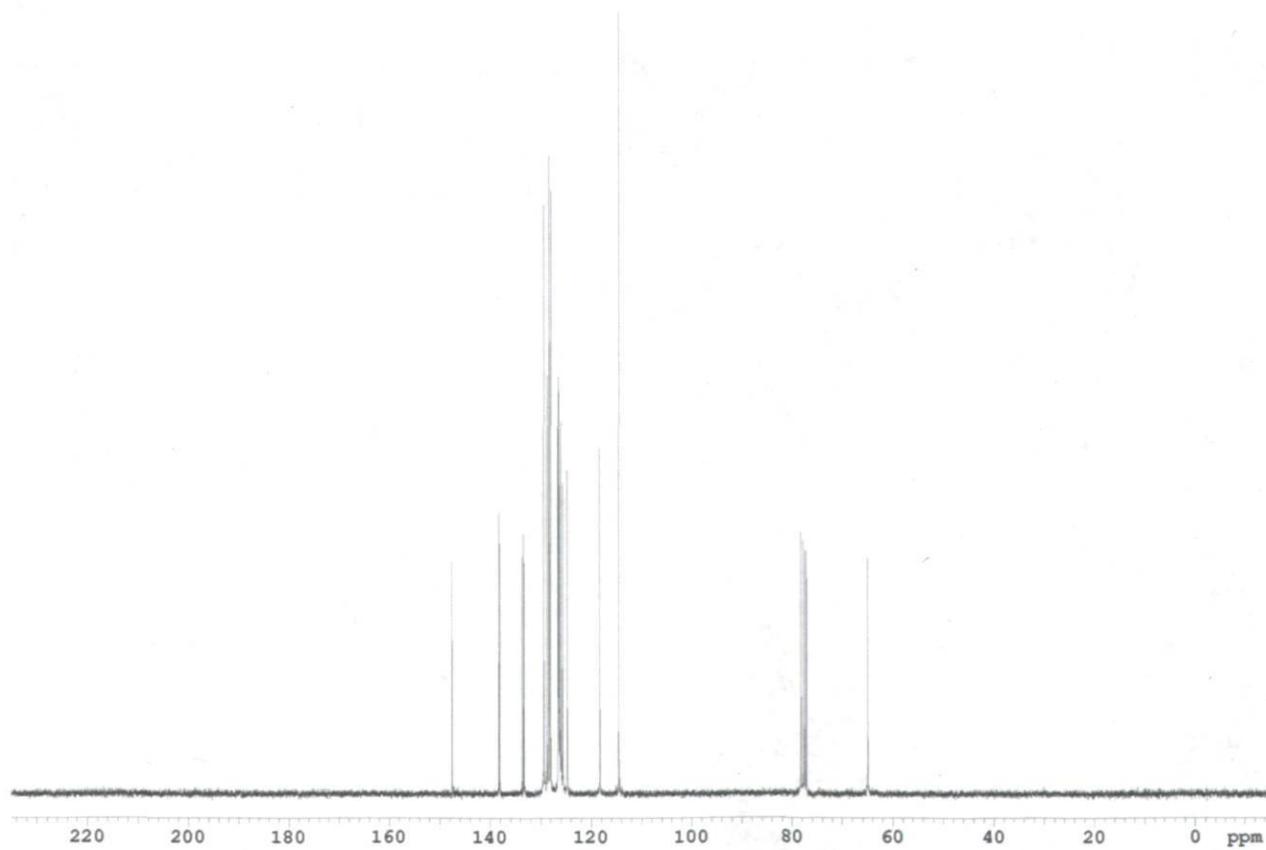
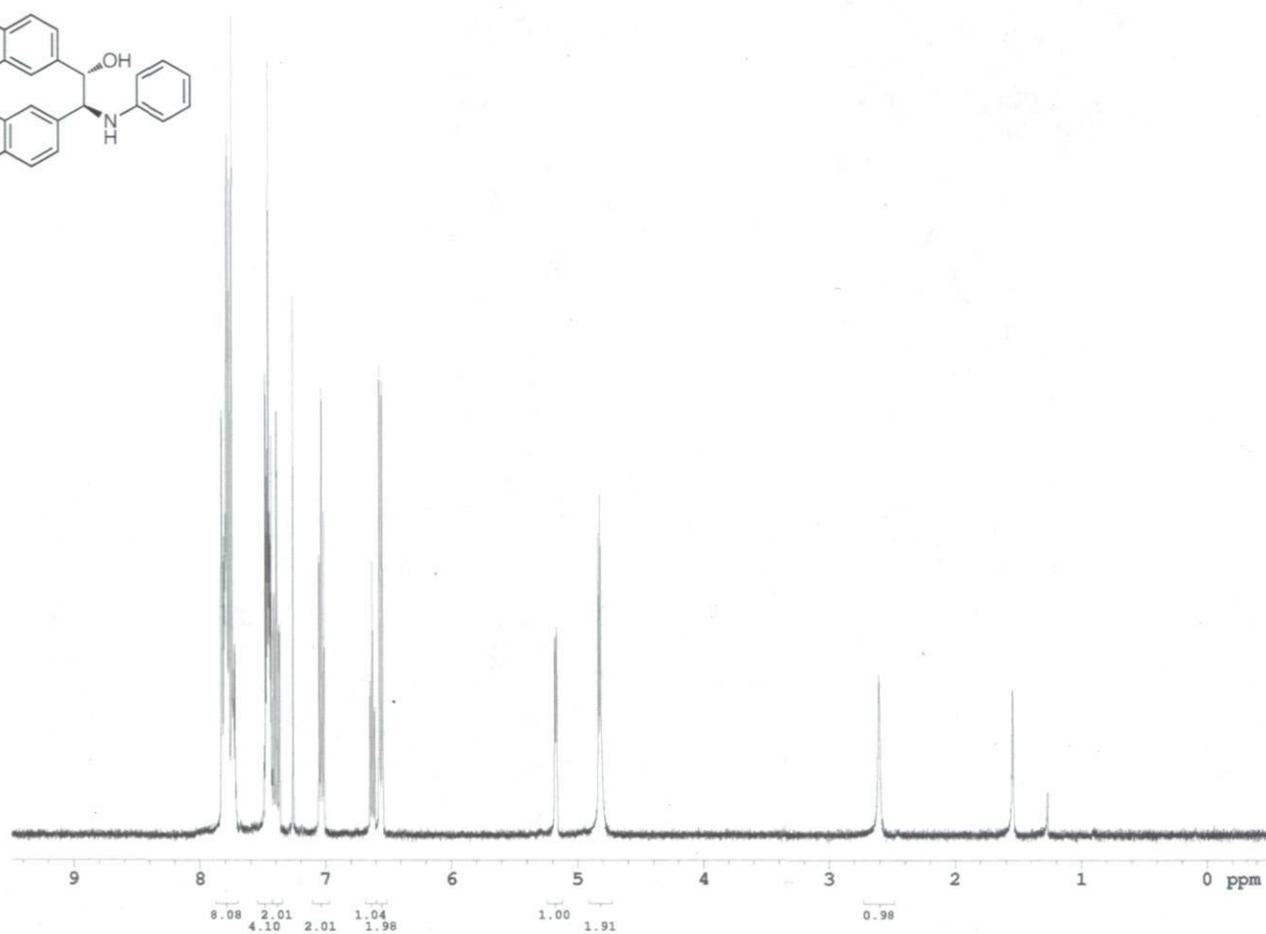
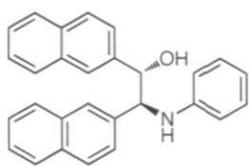


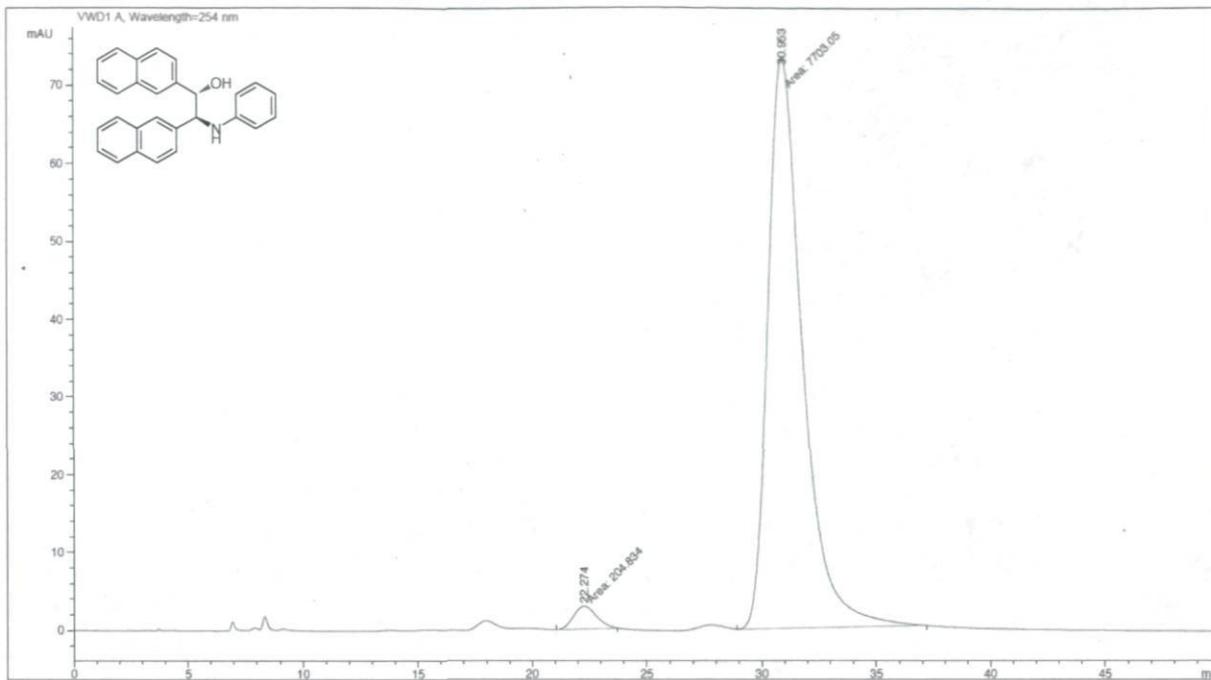


Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU*s	Height [mAU]	Area %
1	20.491	MM	0.8512	303.94446	5.95124	4.9341
2	31.107	MM	1.4417	5856.13232	67.70043	95.0659

Totals : 6160.07678 73.65168

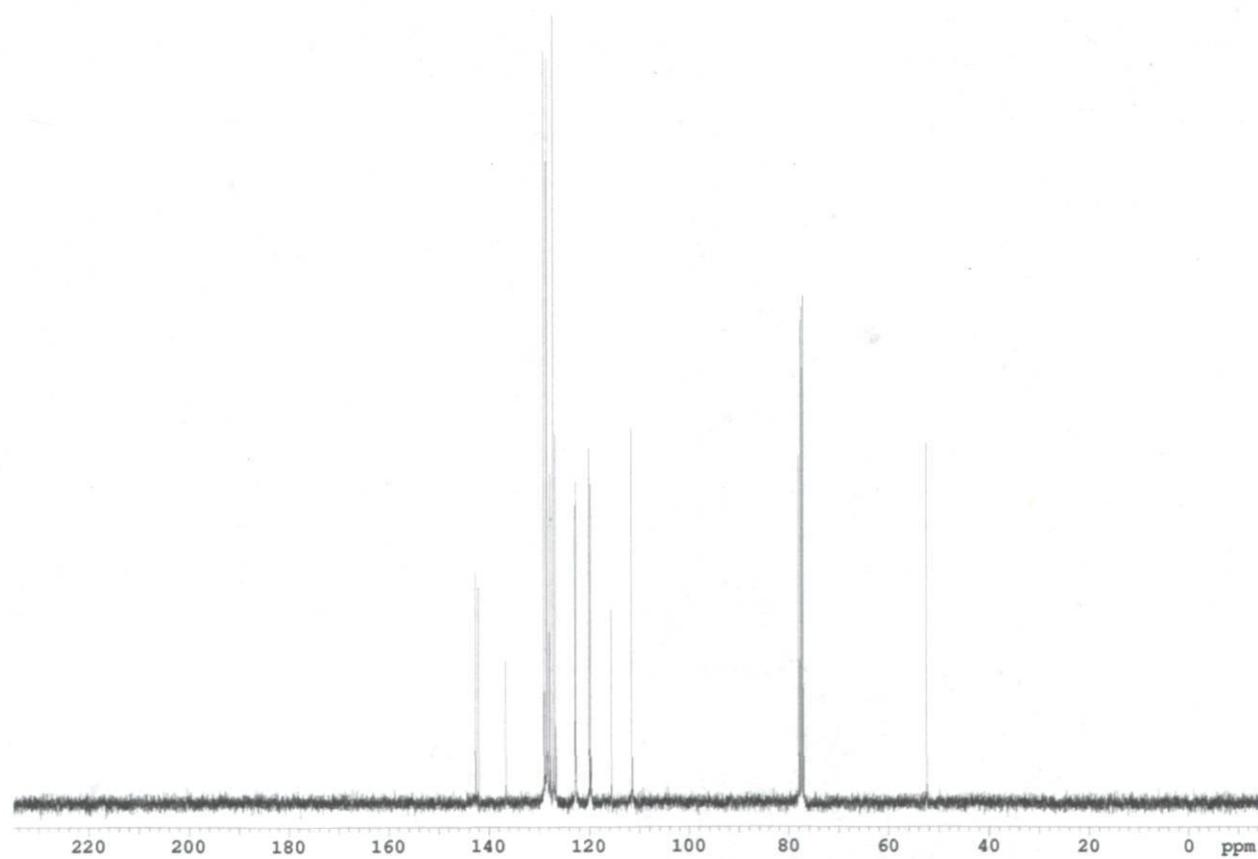
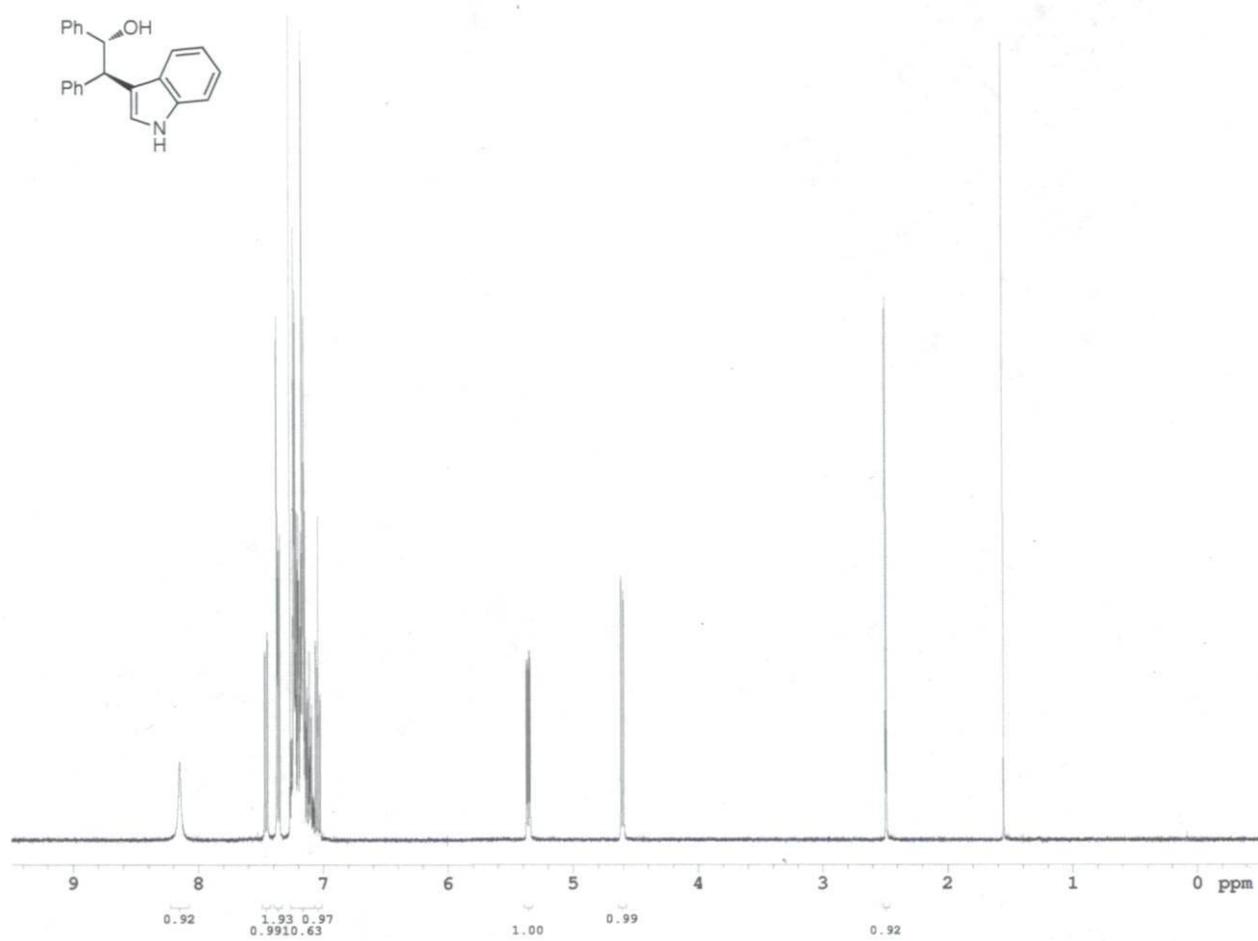
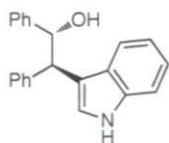


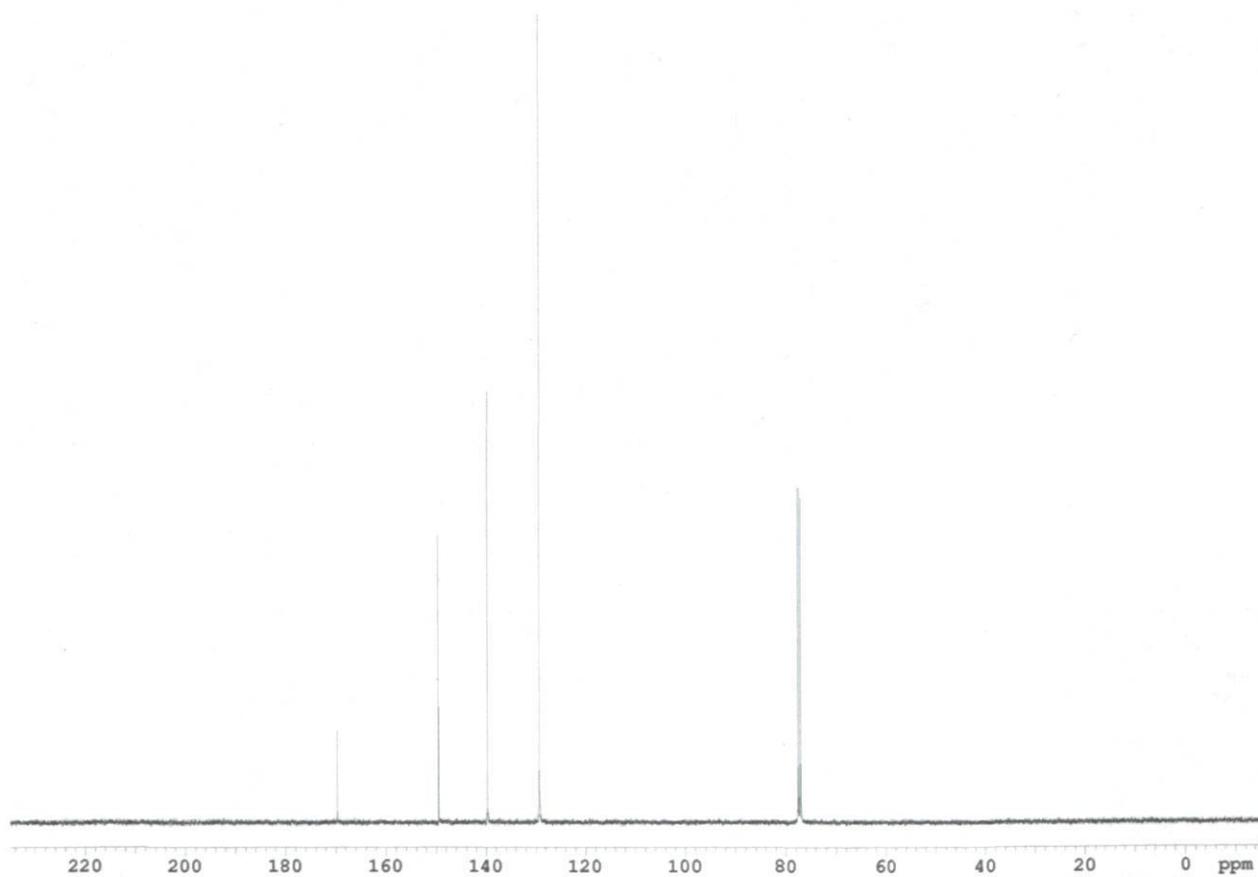
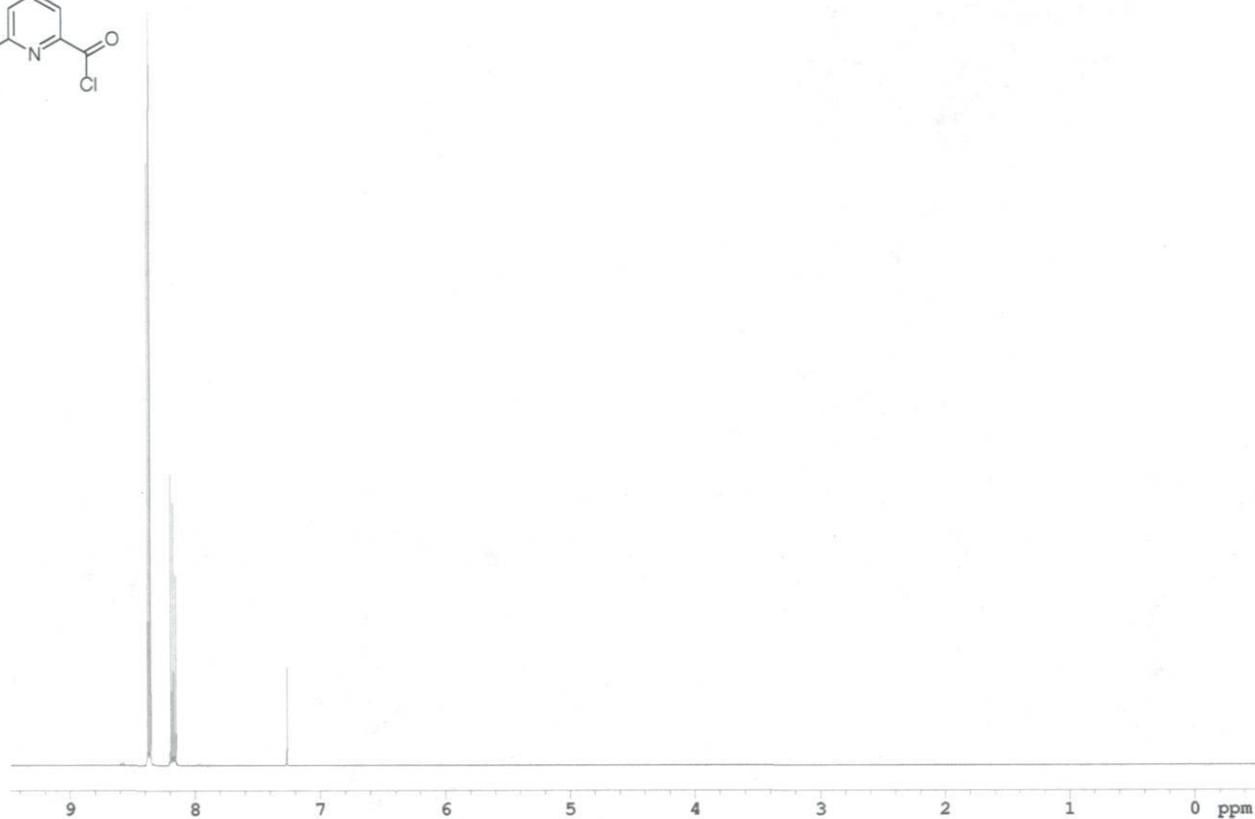
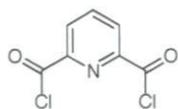


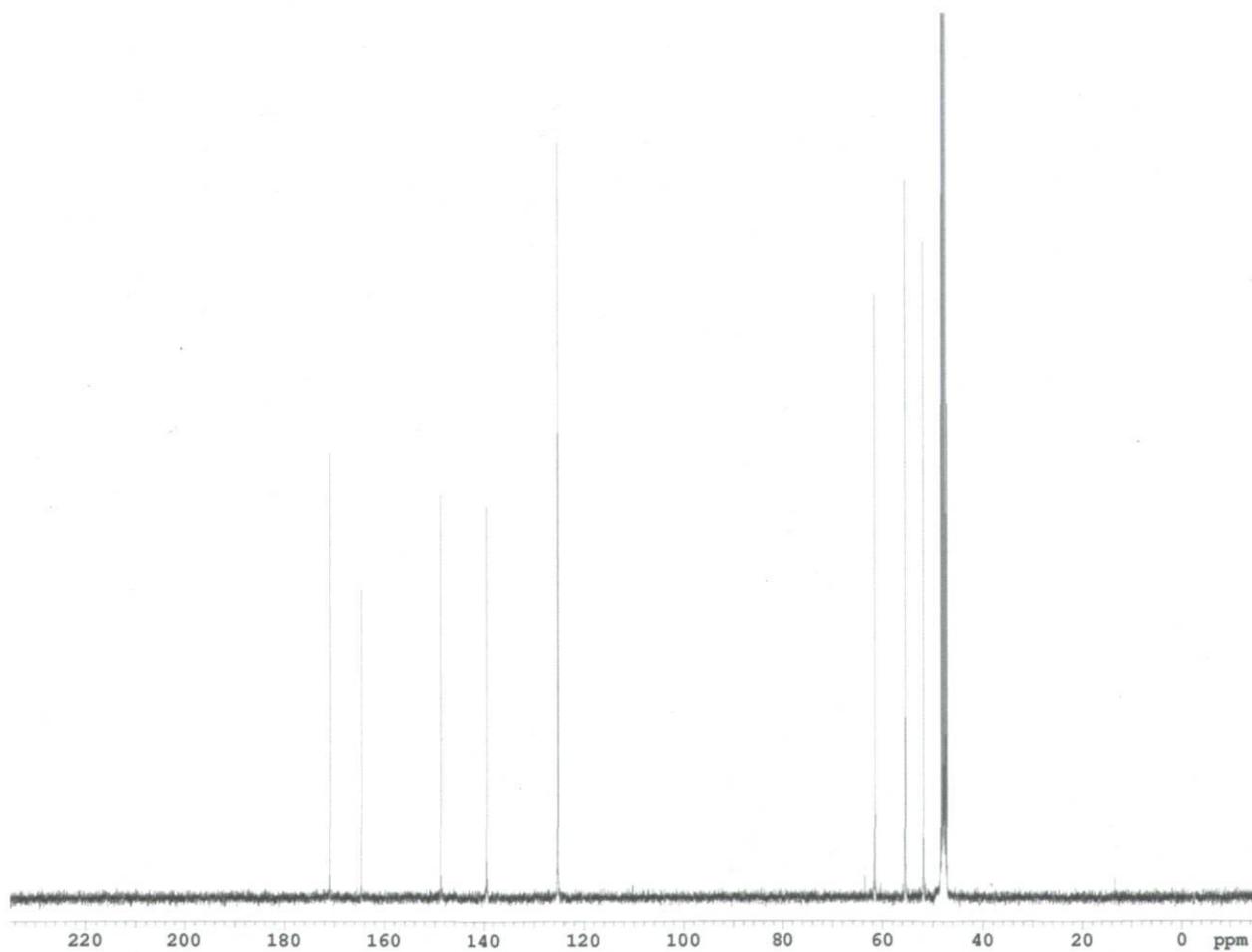
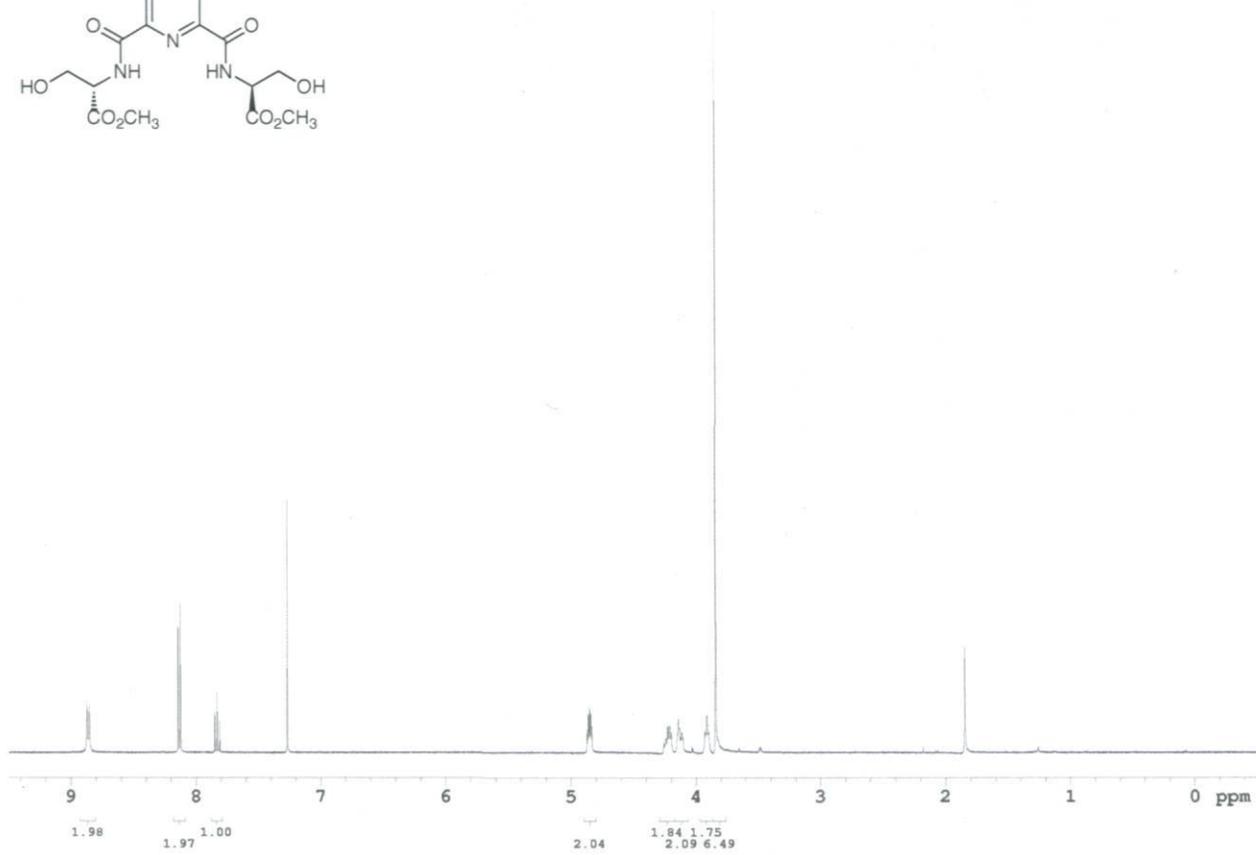
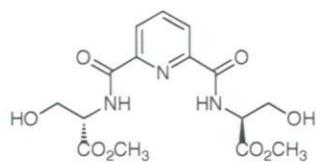
Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

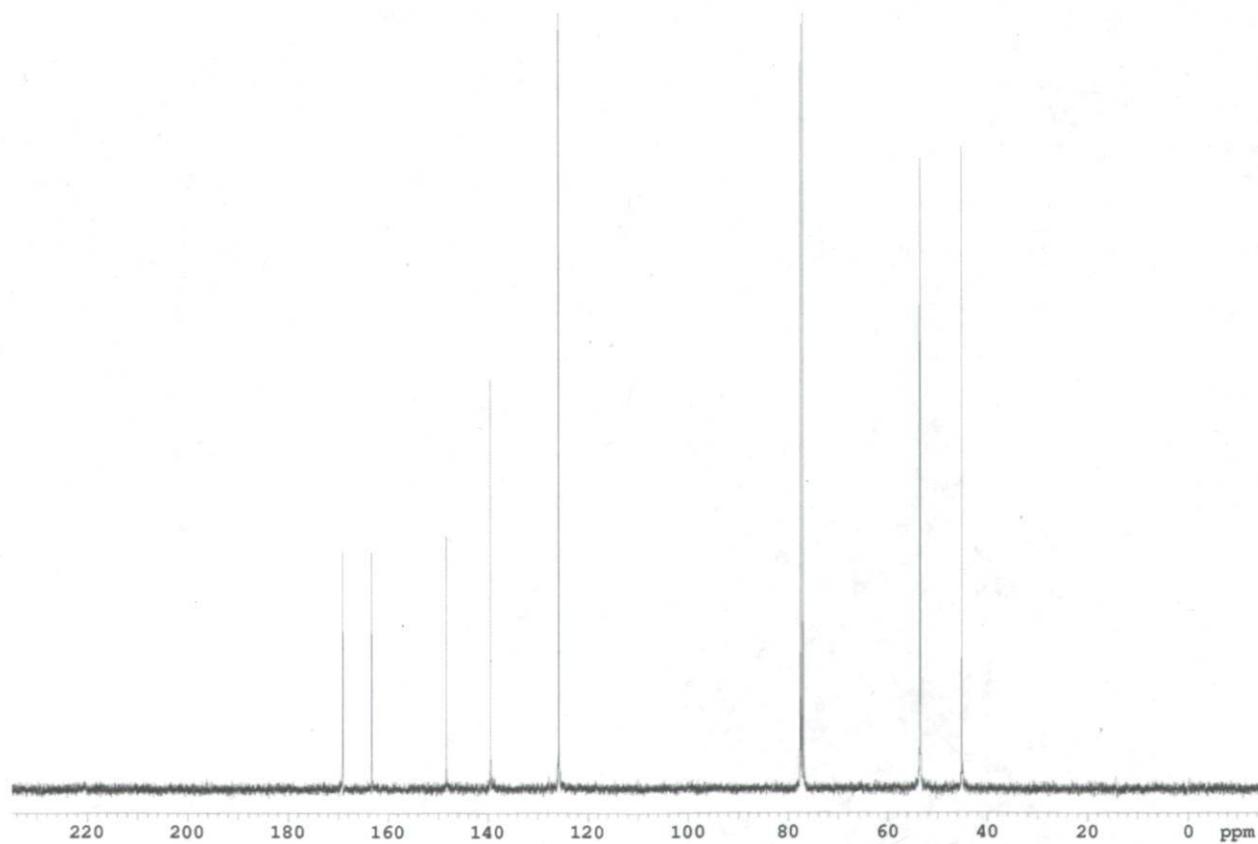
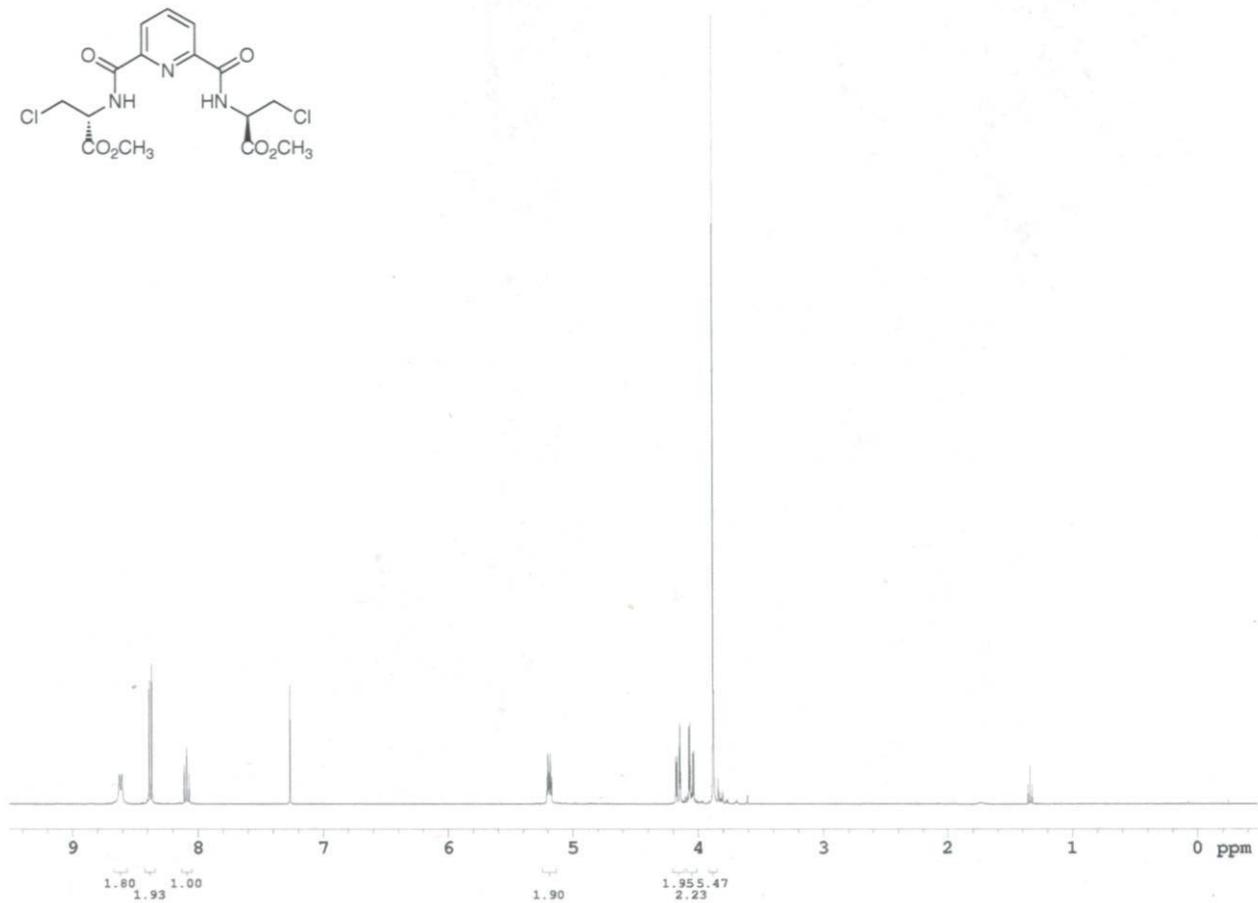
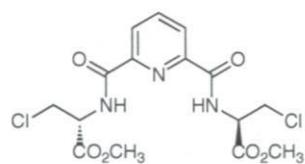
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area *s	Height [mAU]	Area %
1	22.274	MM	1.1770	204.83405		2.90059	2.5902
2	30.953	MM	1.7483	7703.05469		73.43355	97.4098

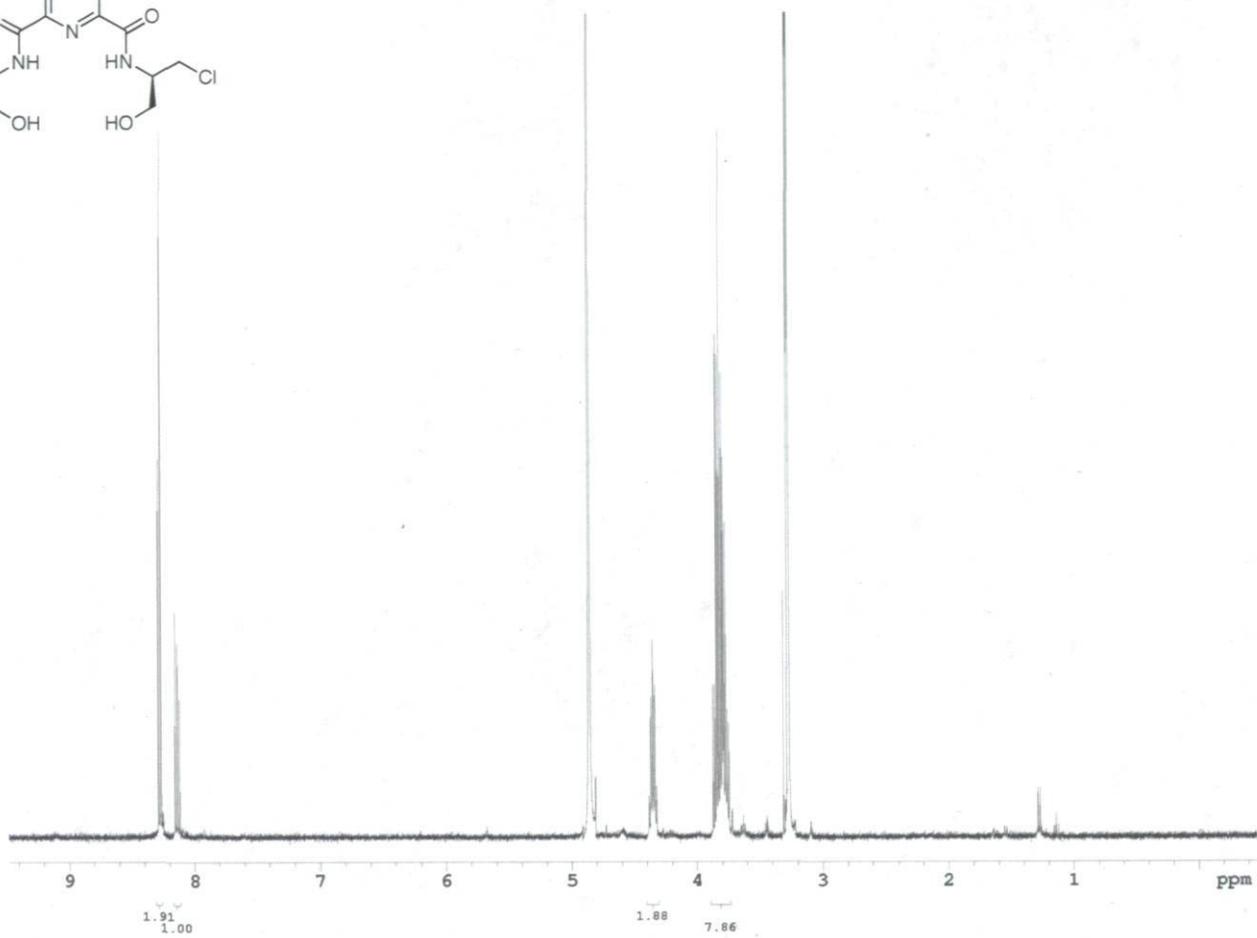
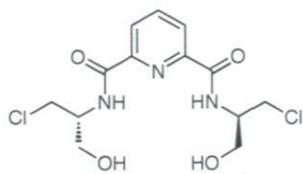
Totals : 7907.88873 76.33414

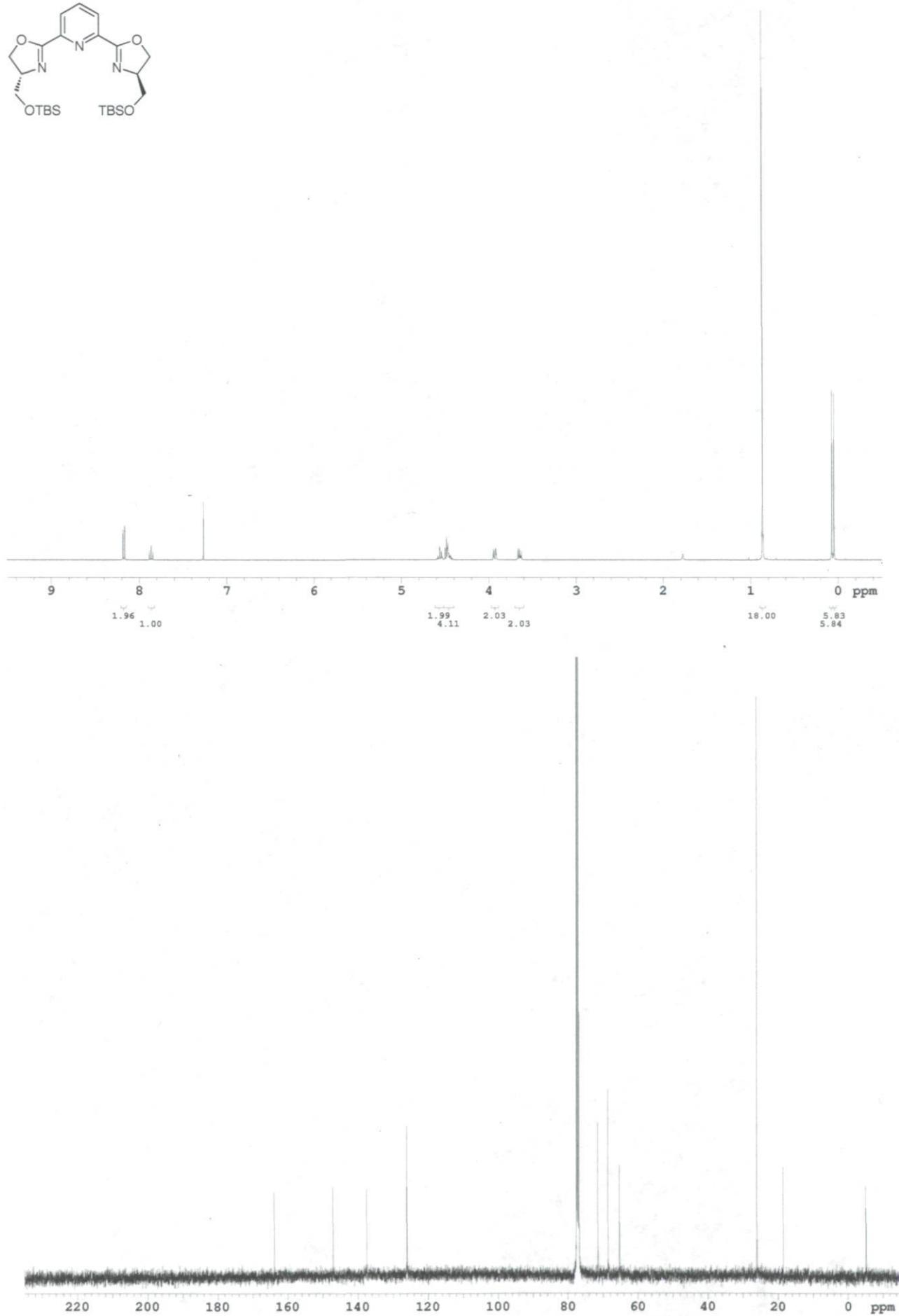
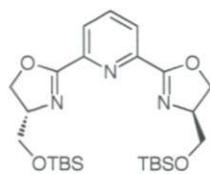


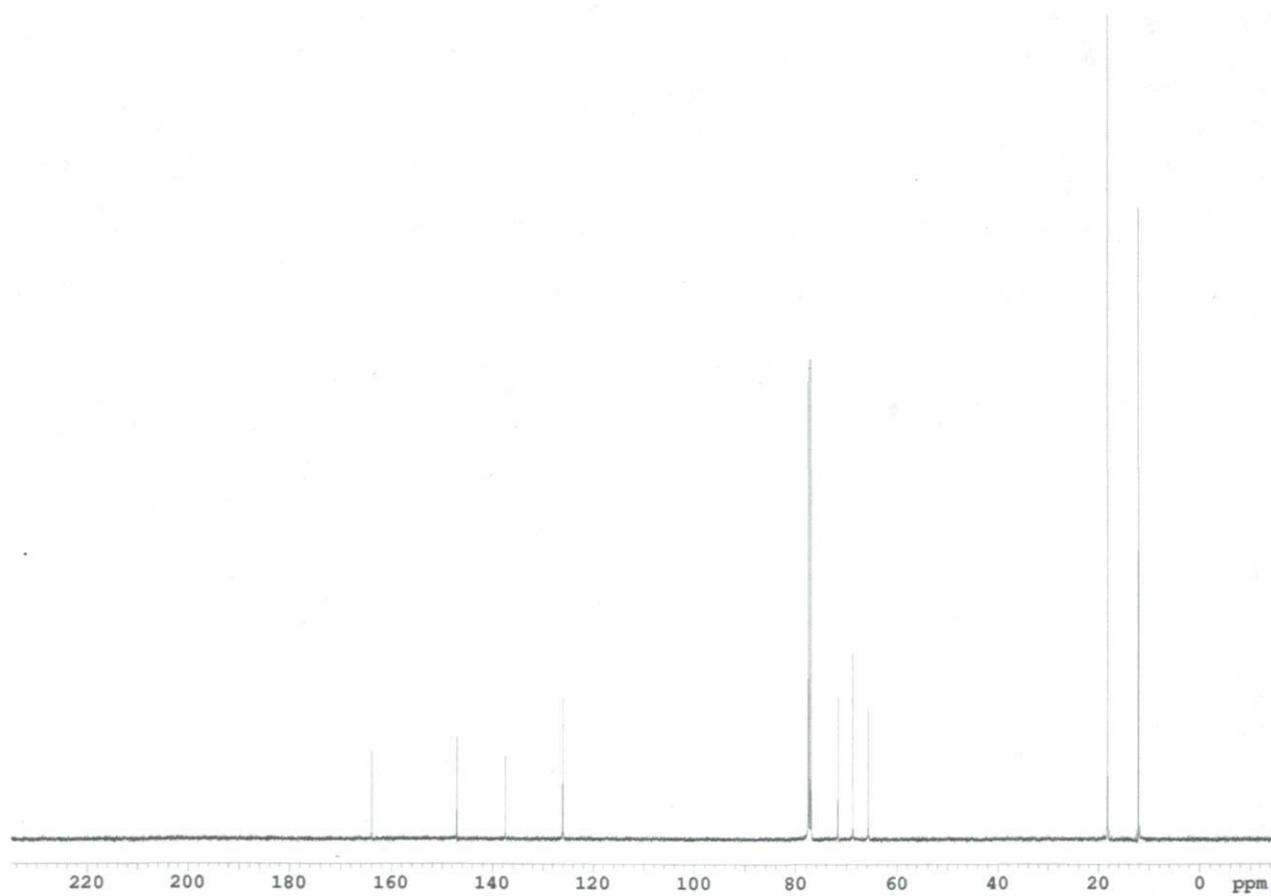
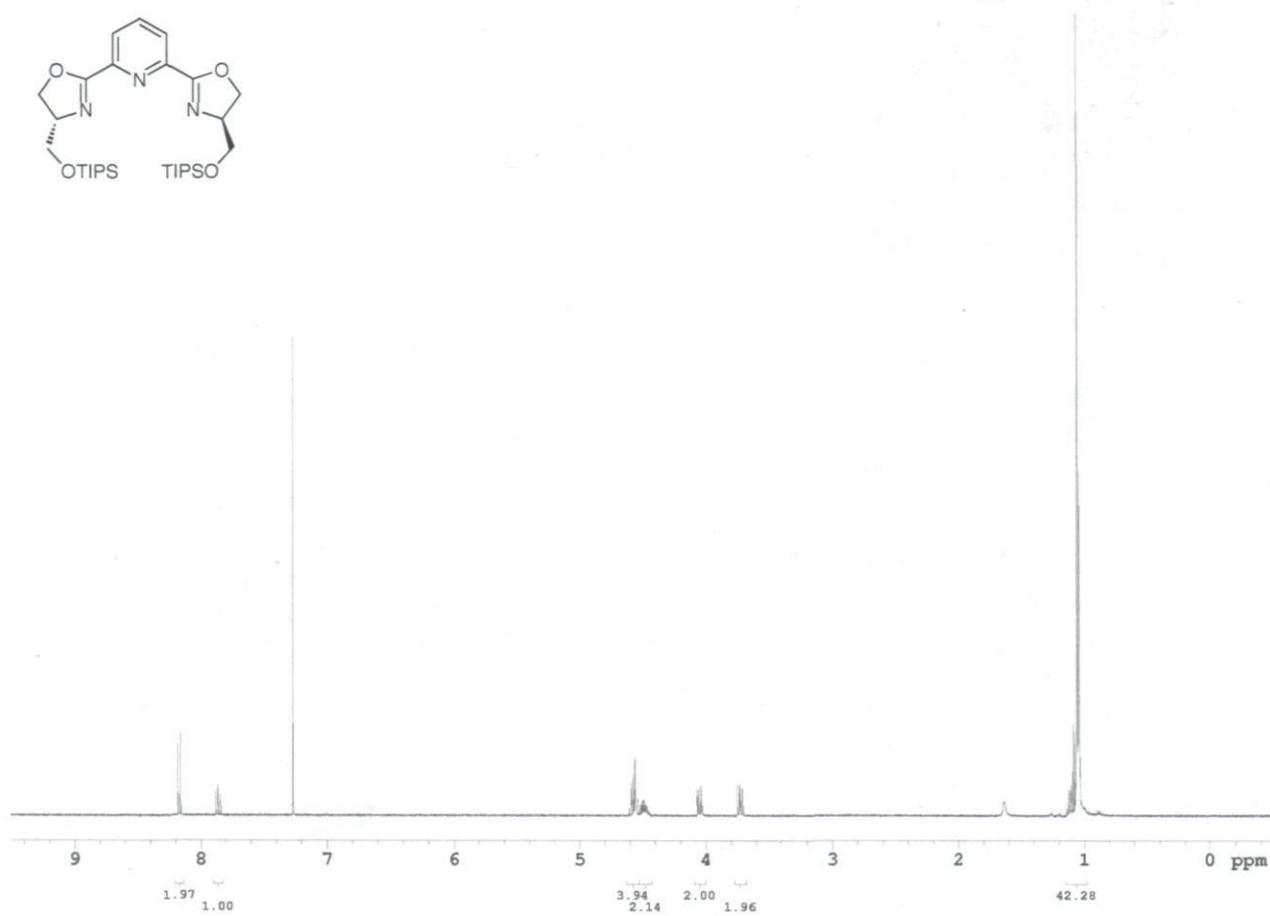
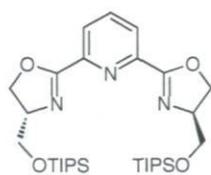


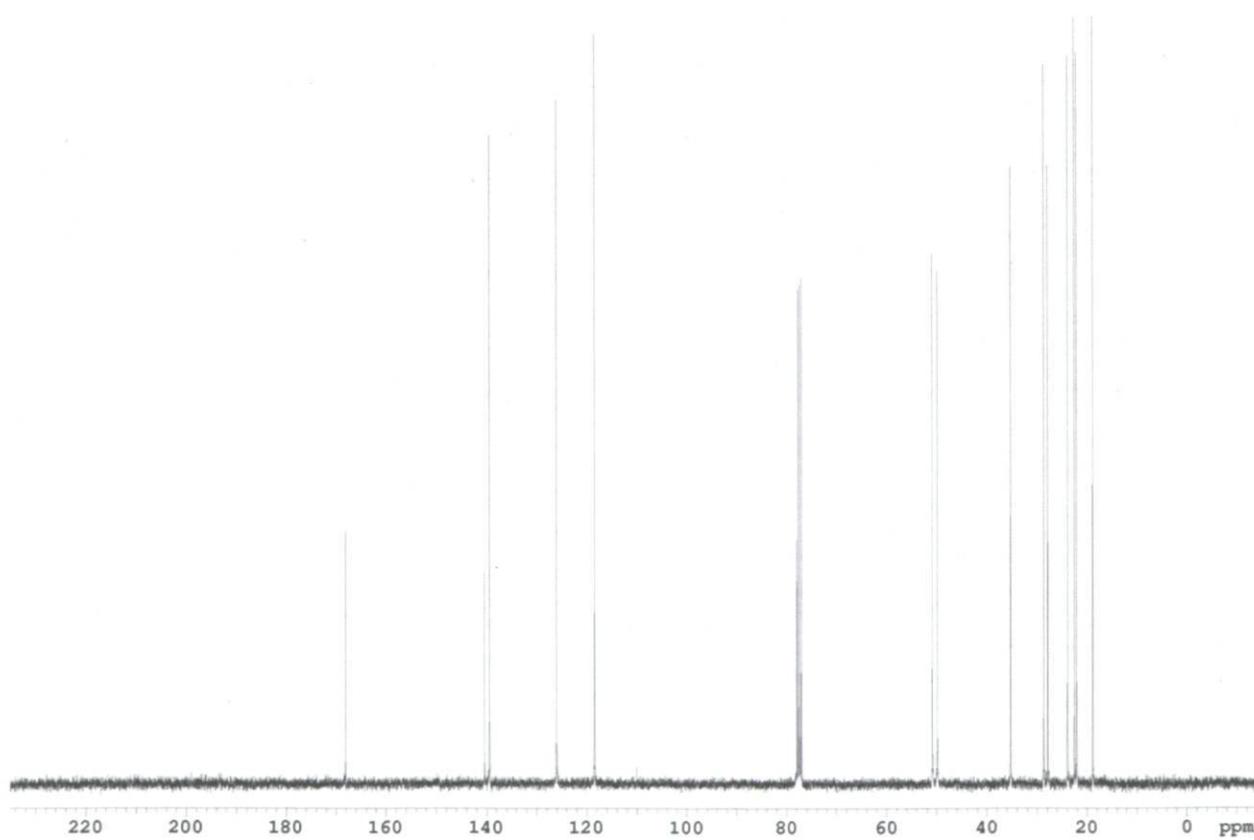
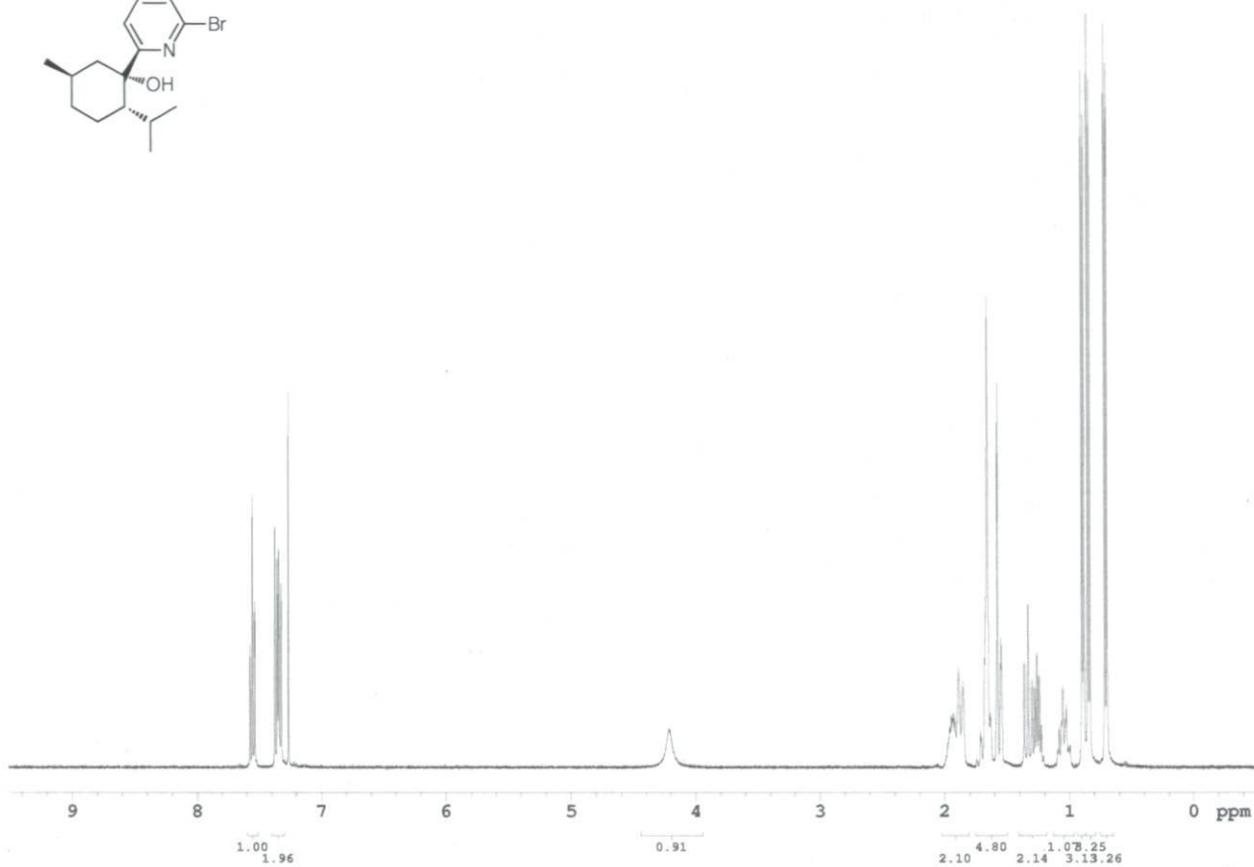
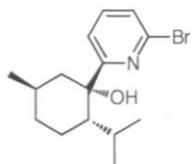


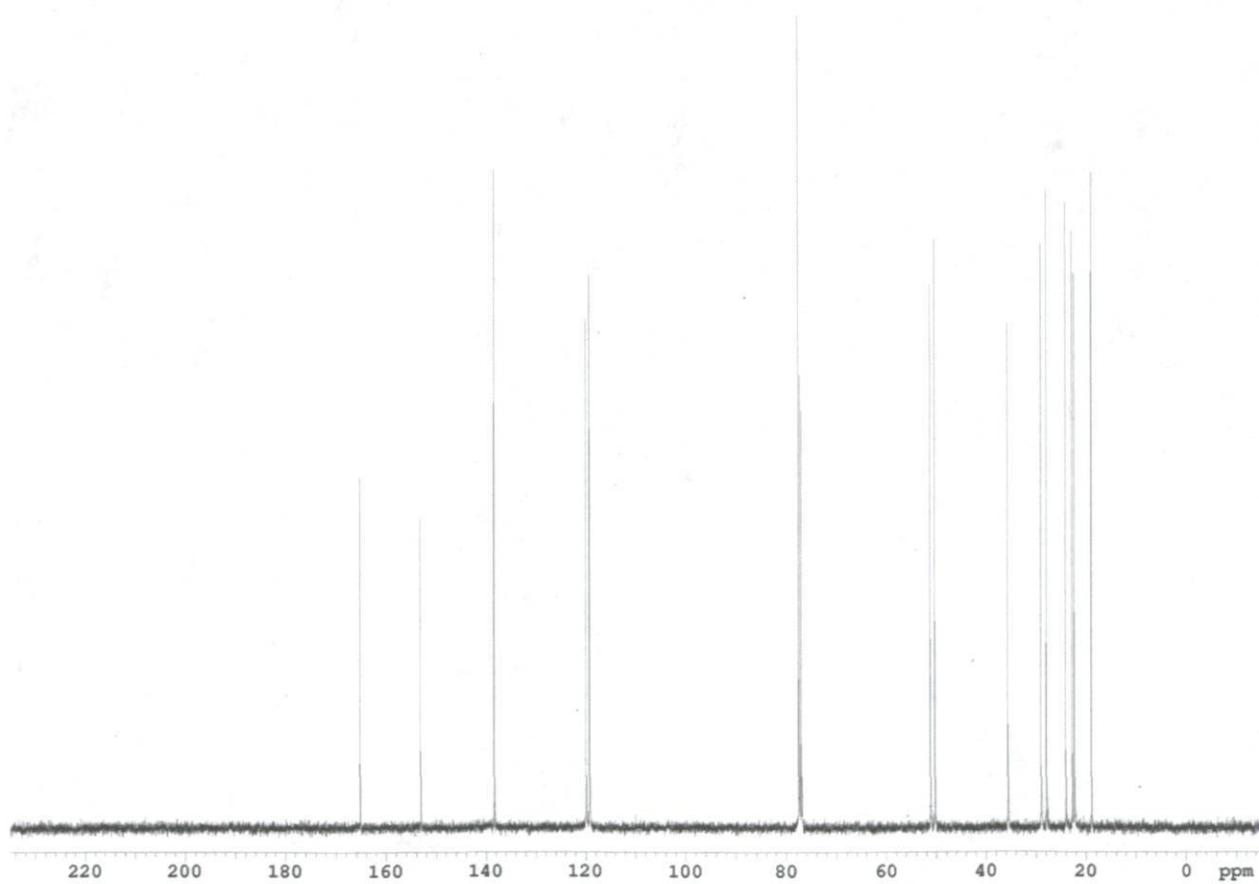
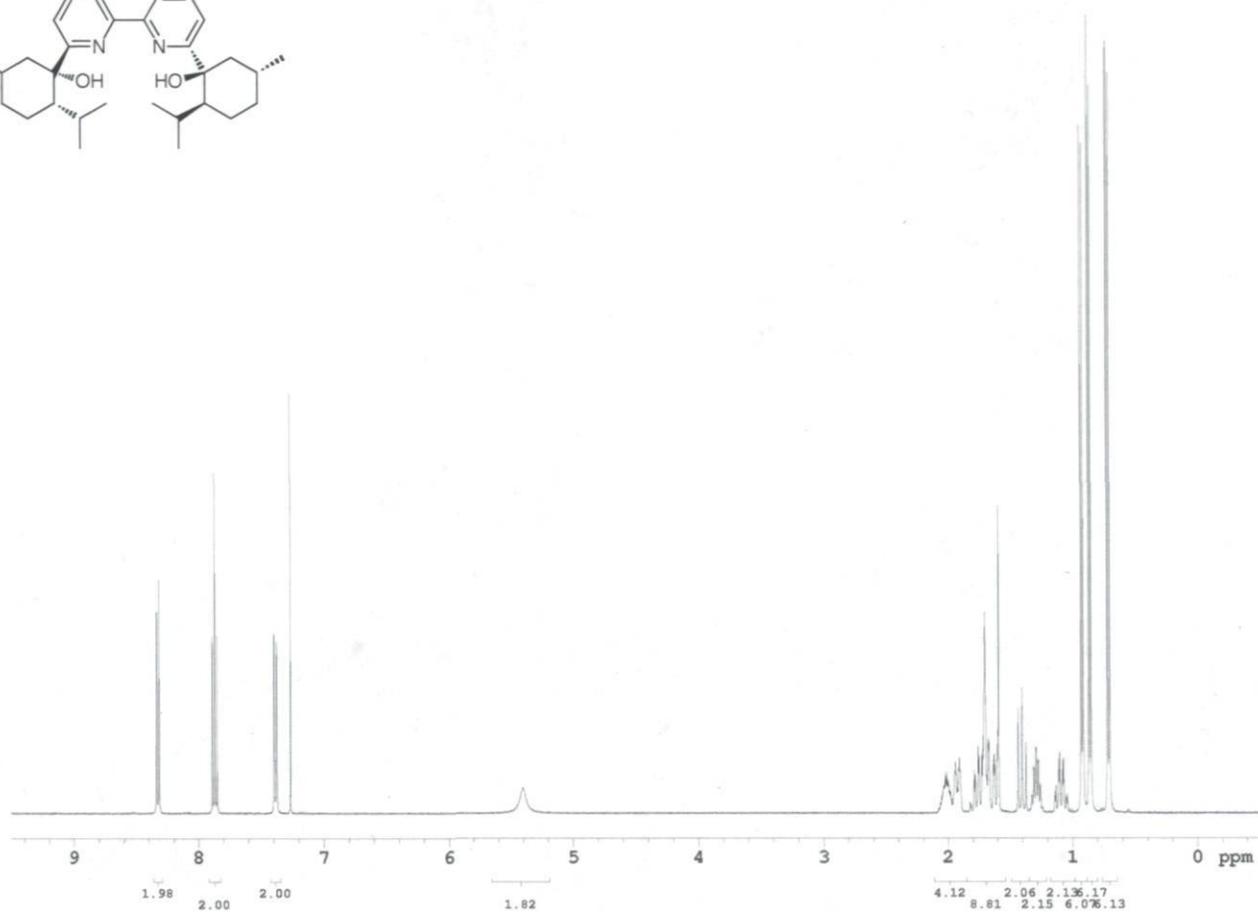
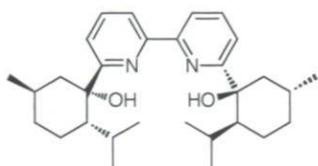


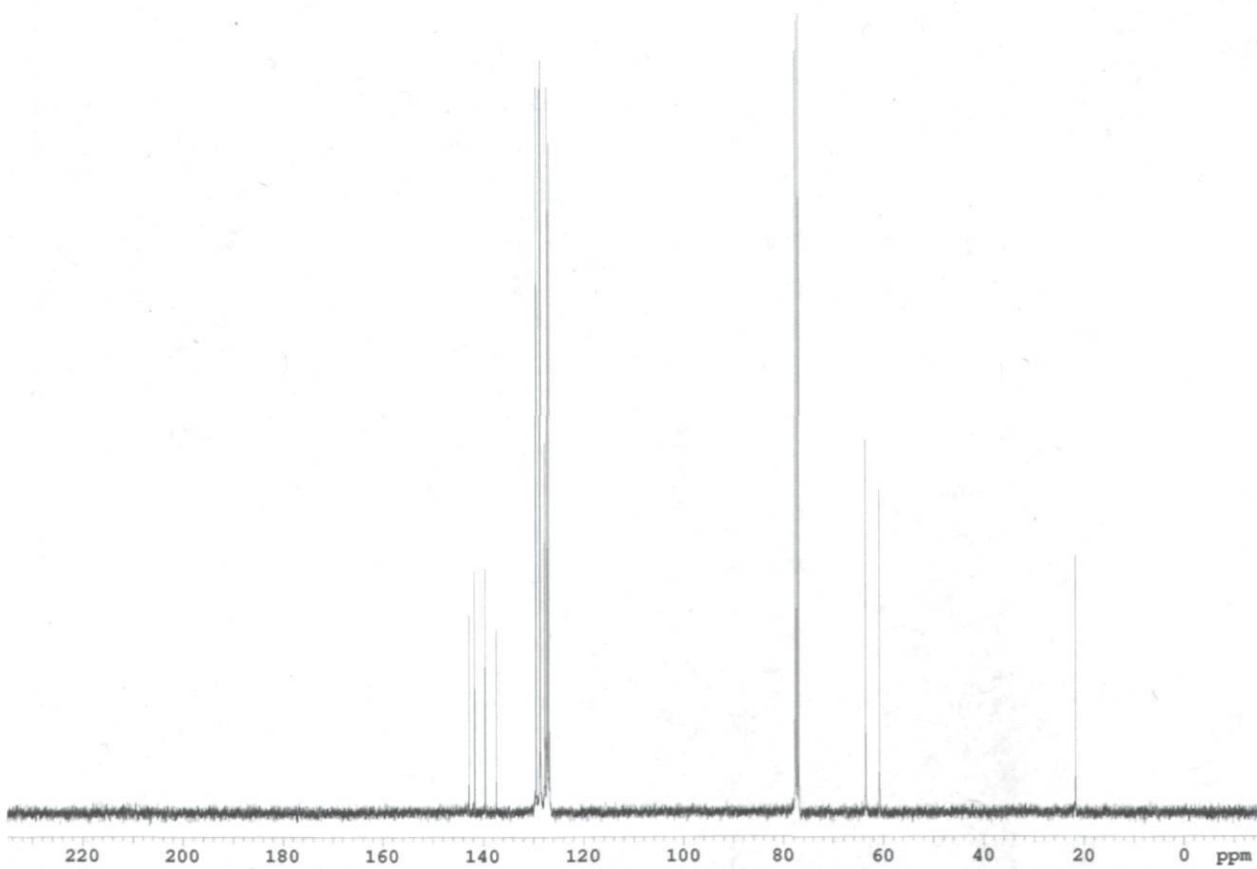
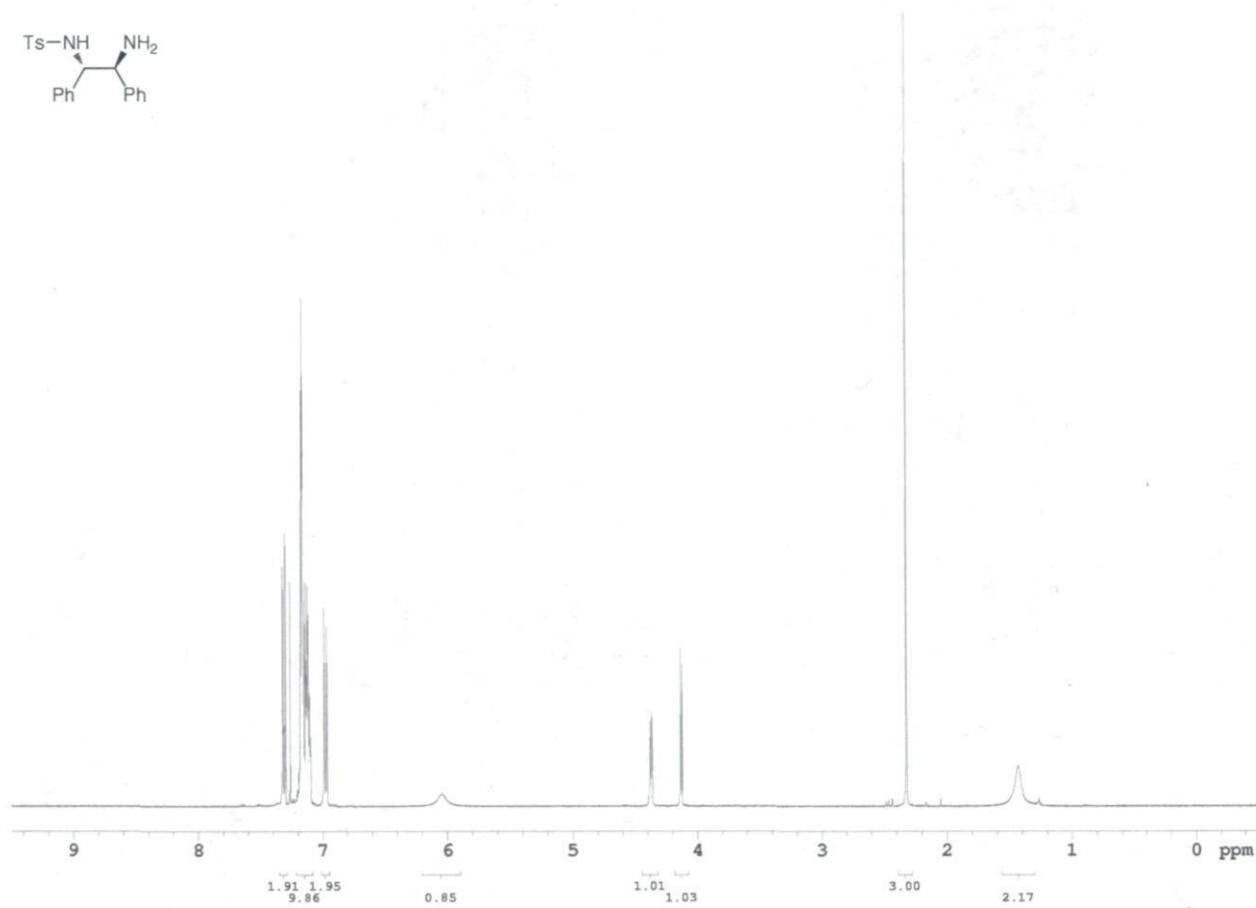
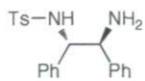




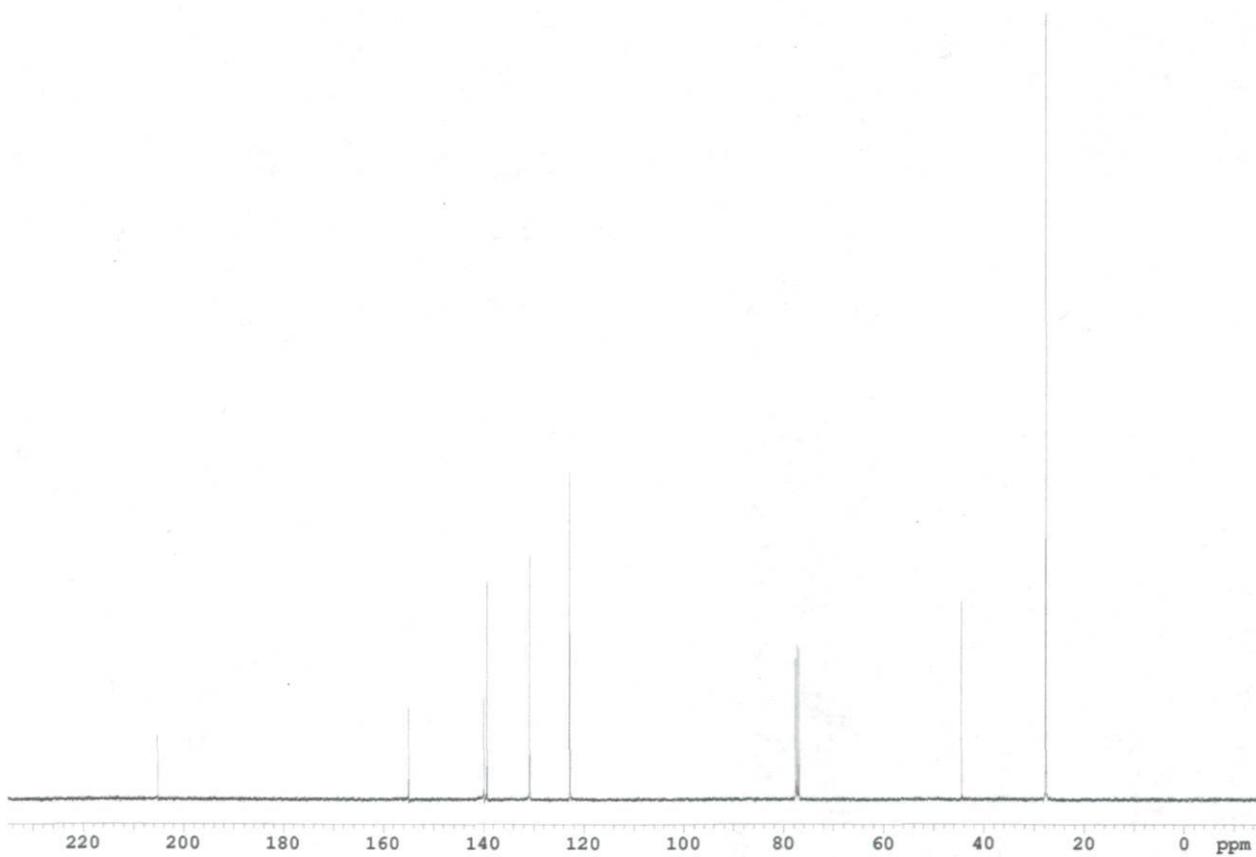
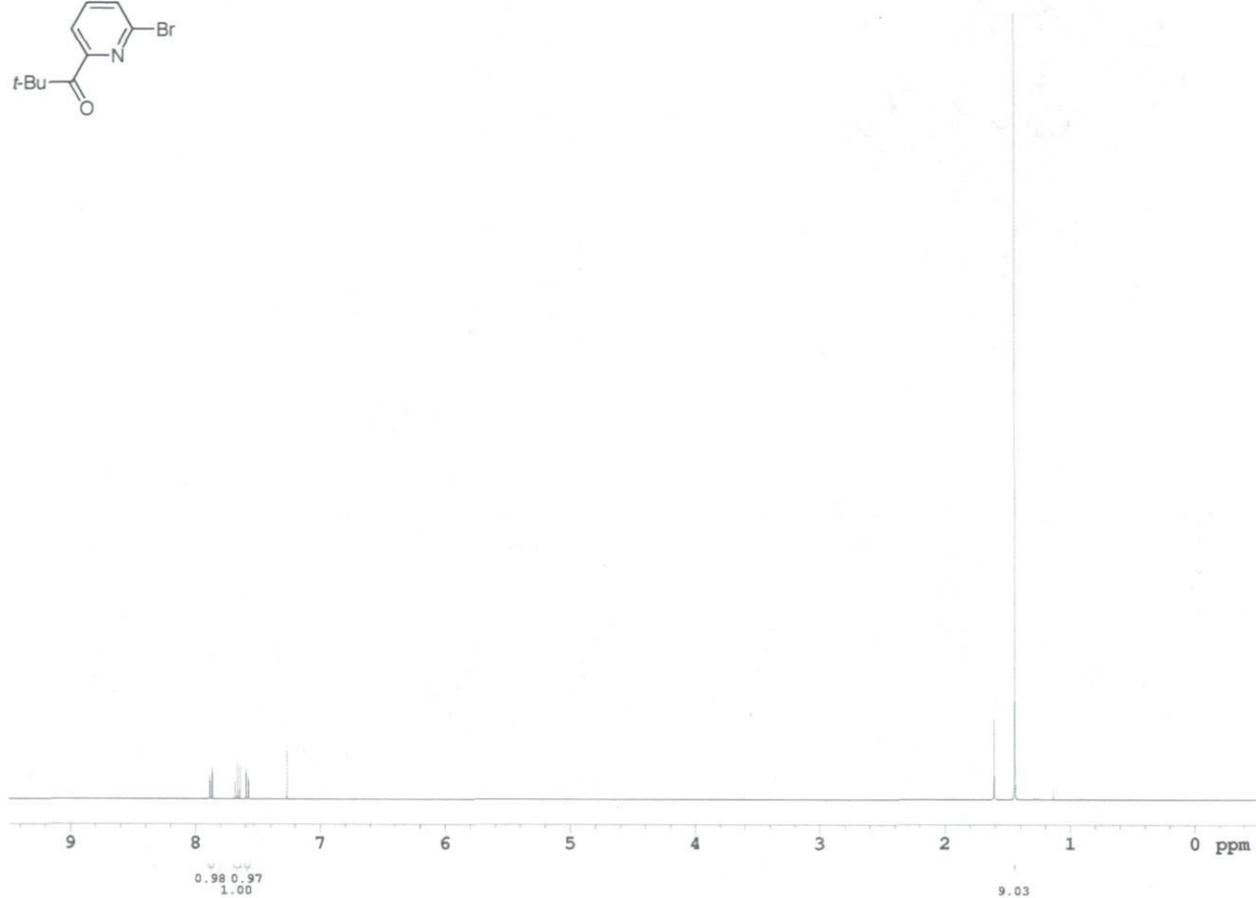
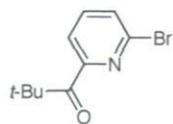


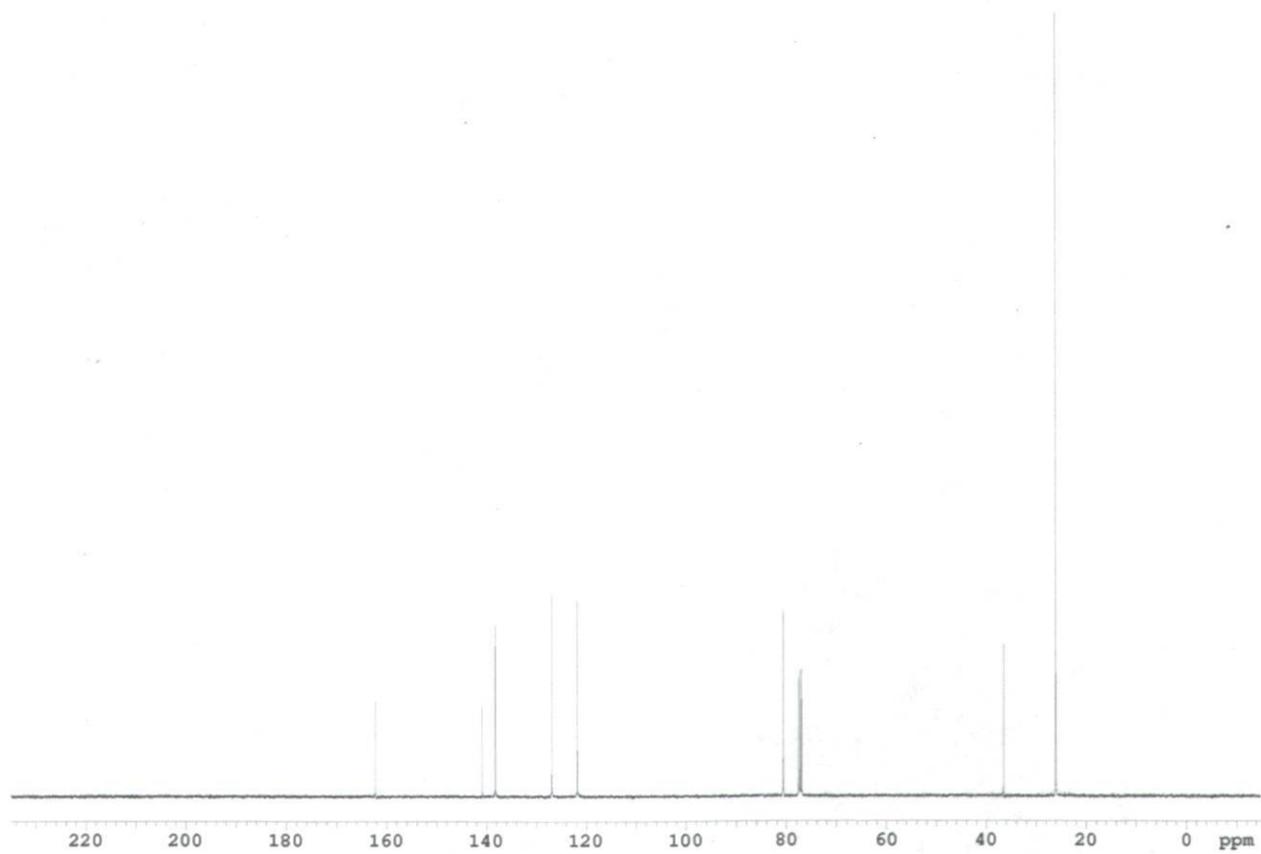
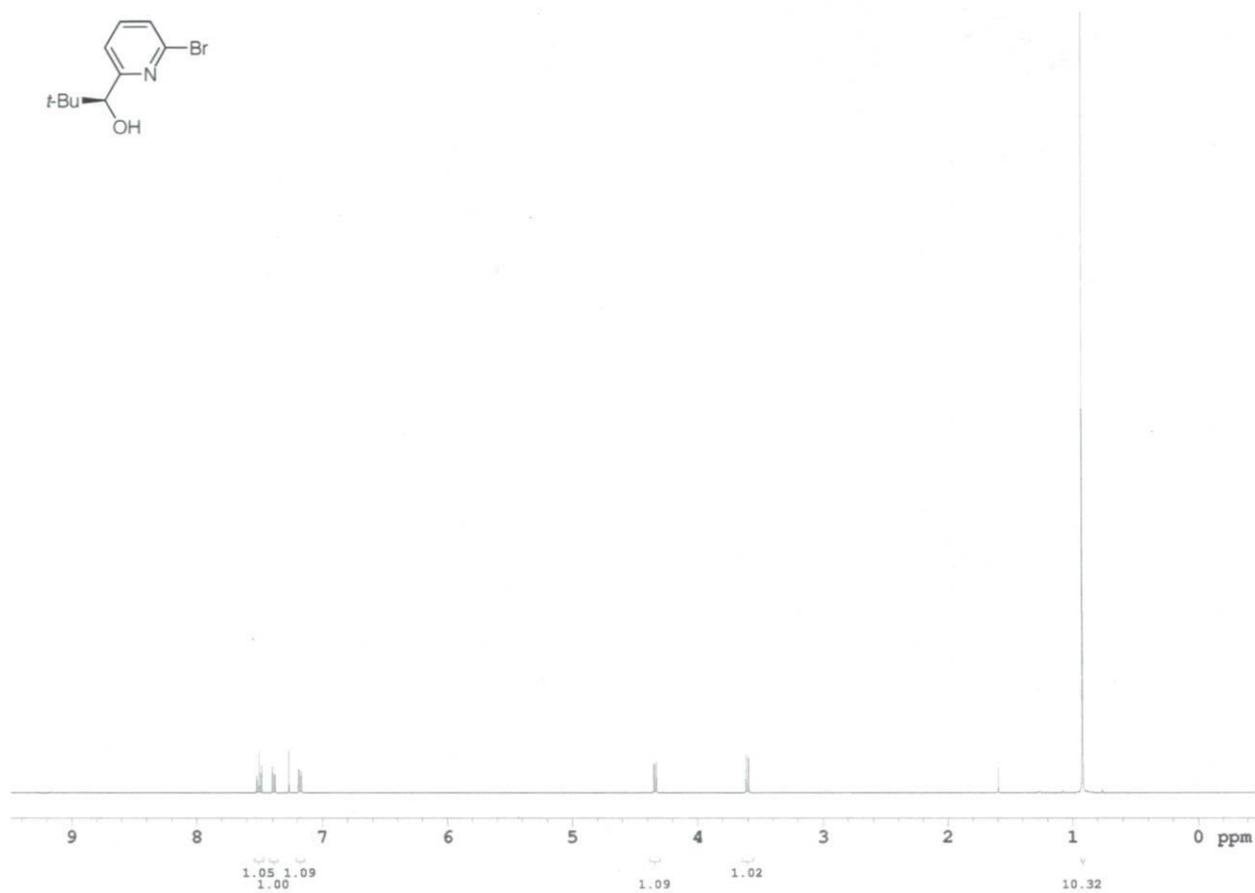
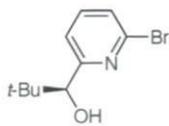


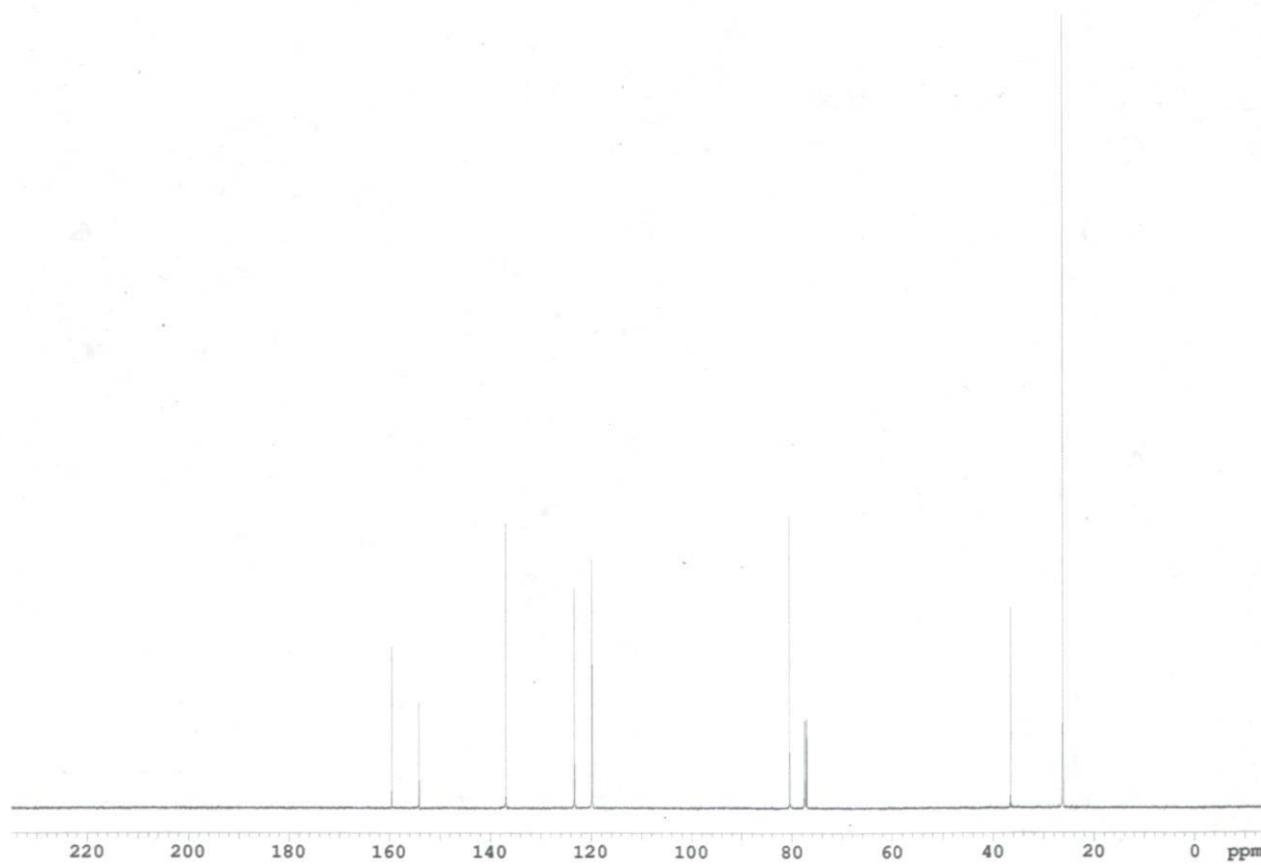
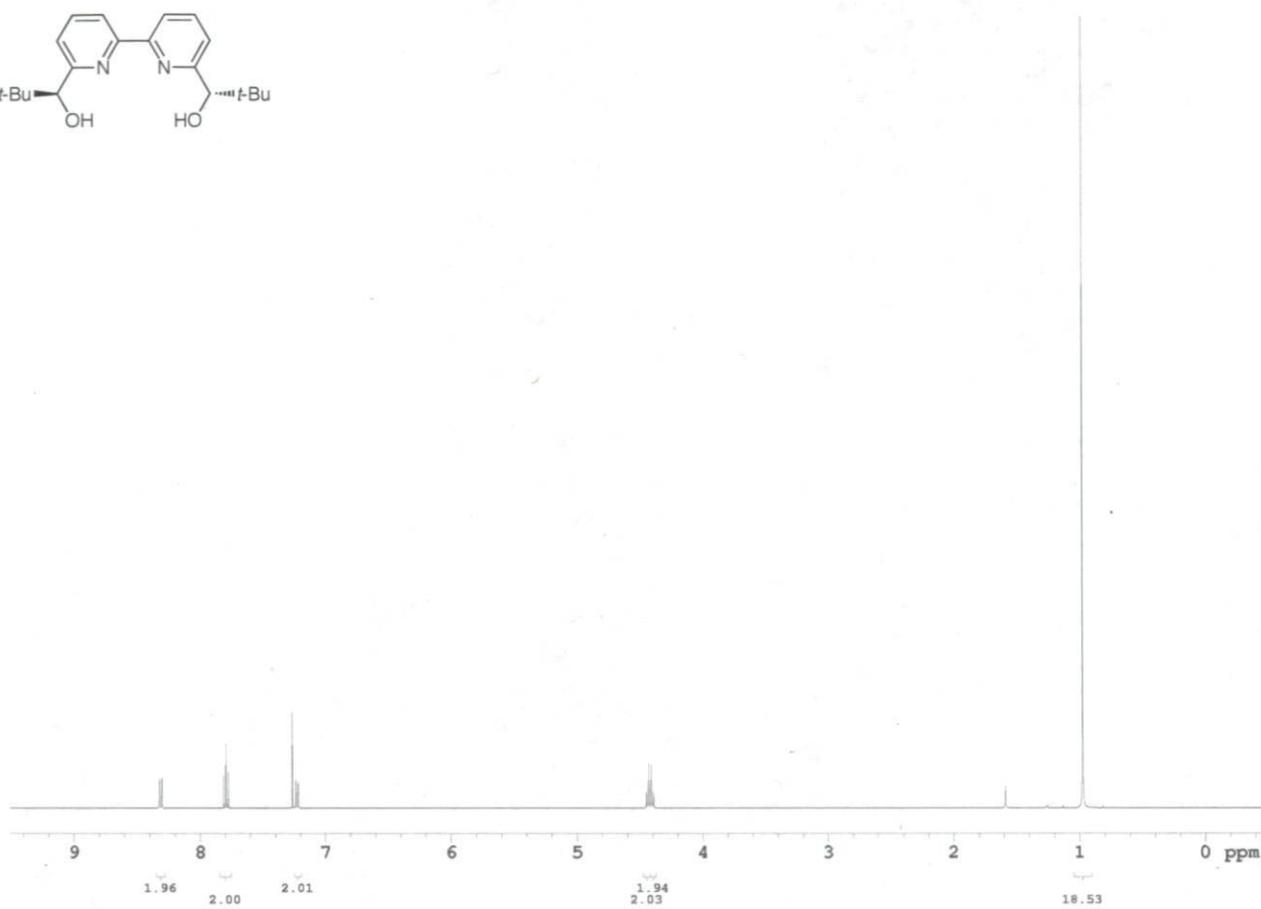
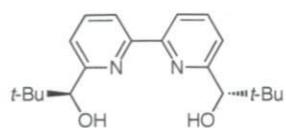


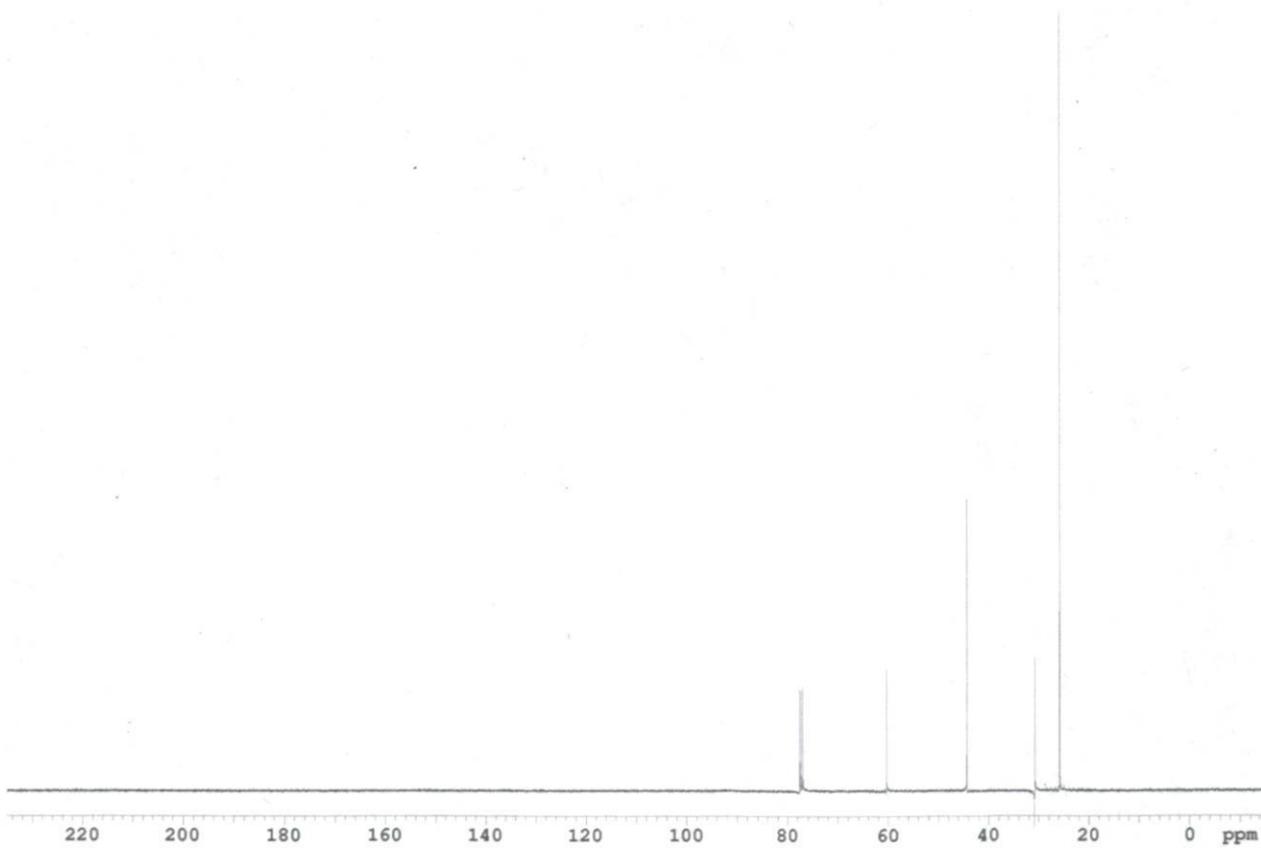
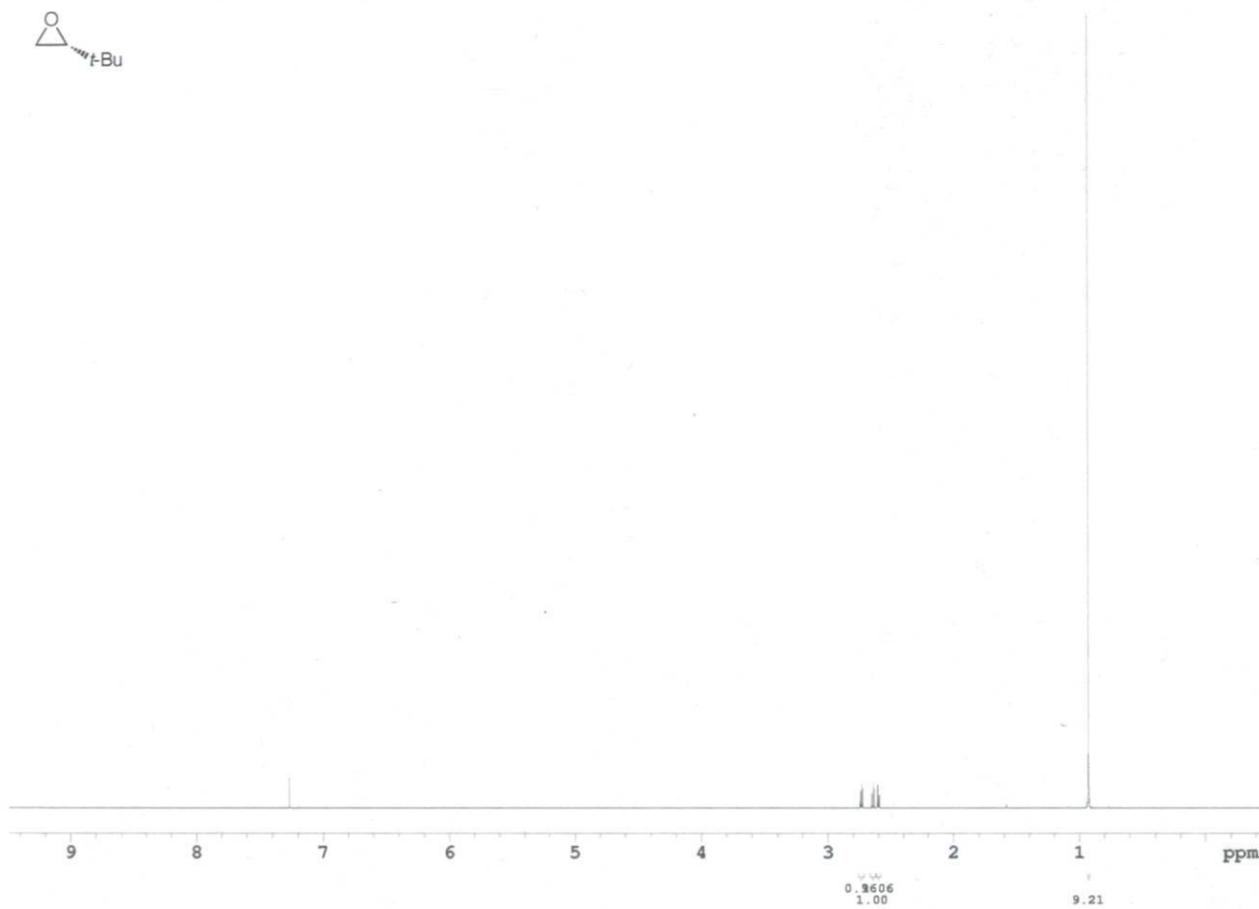


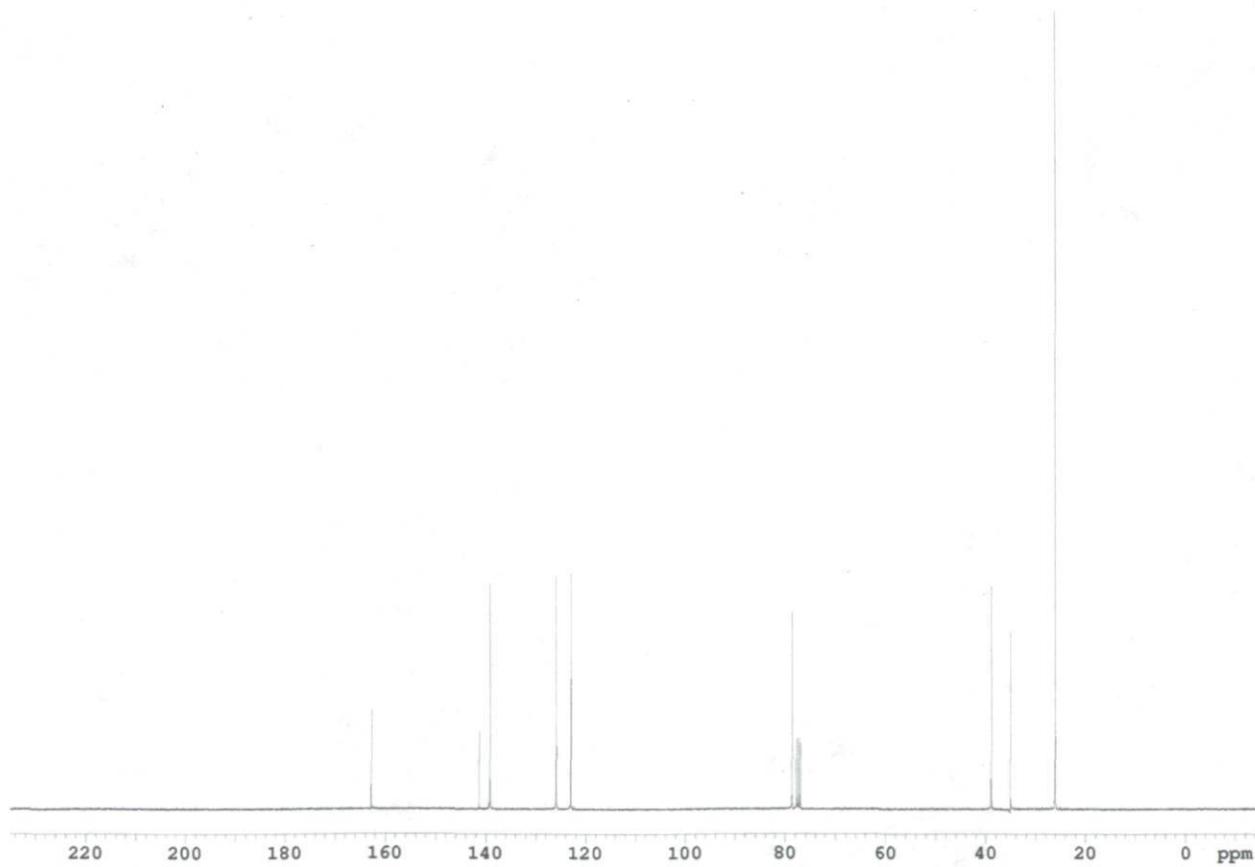
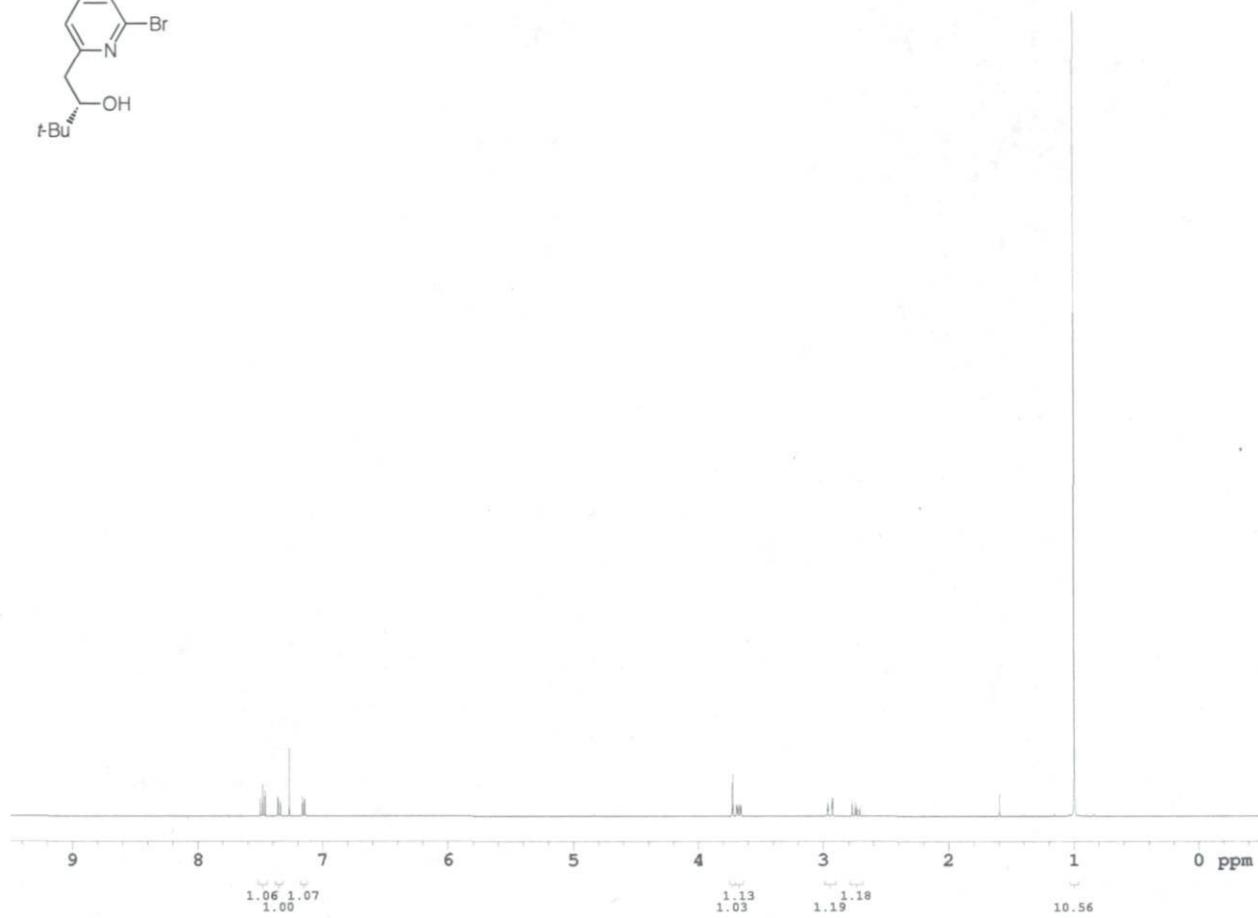
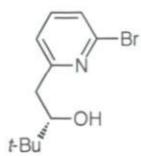


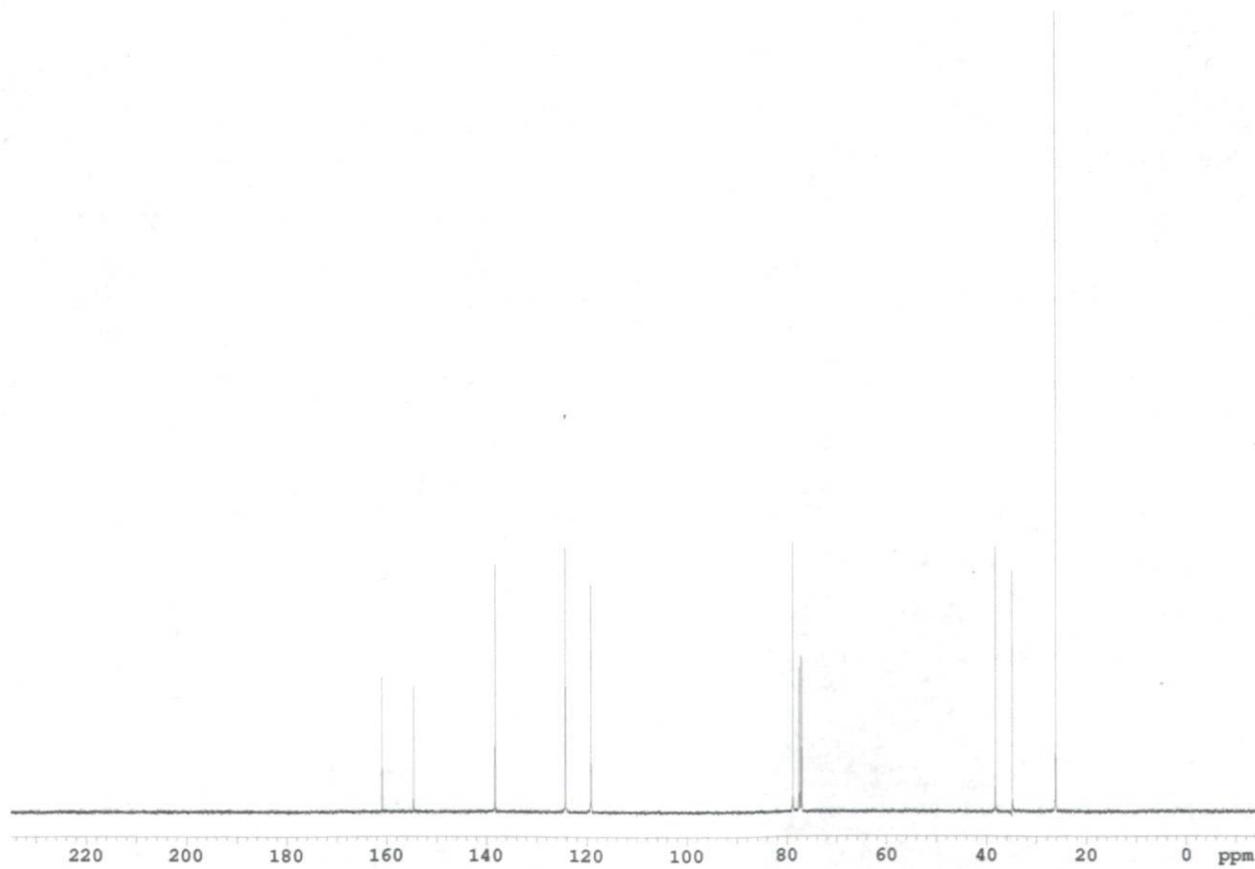
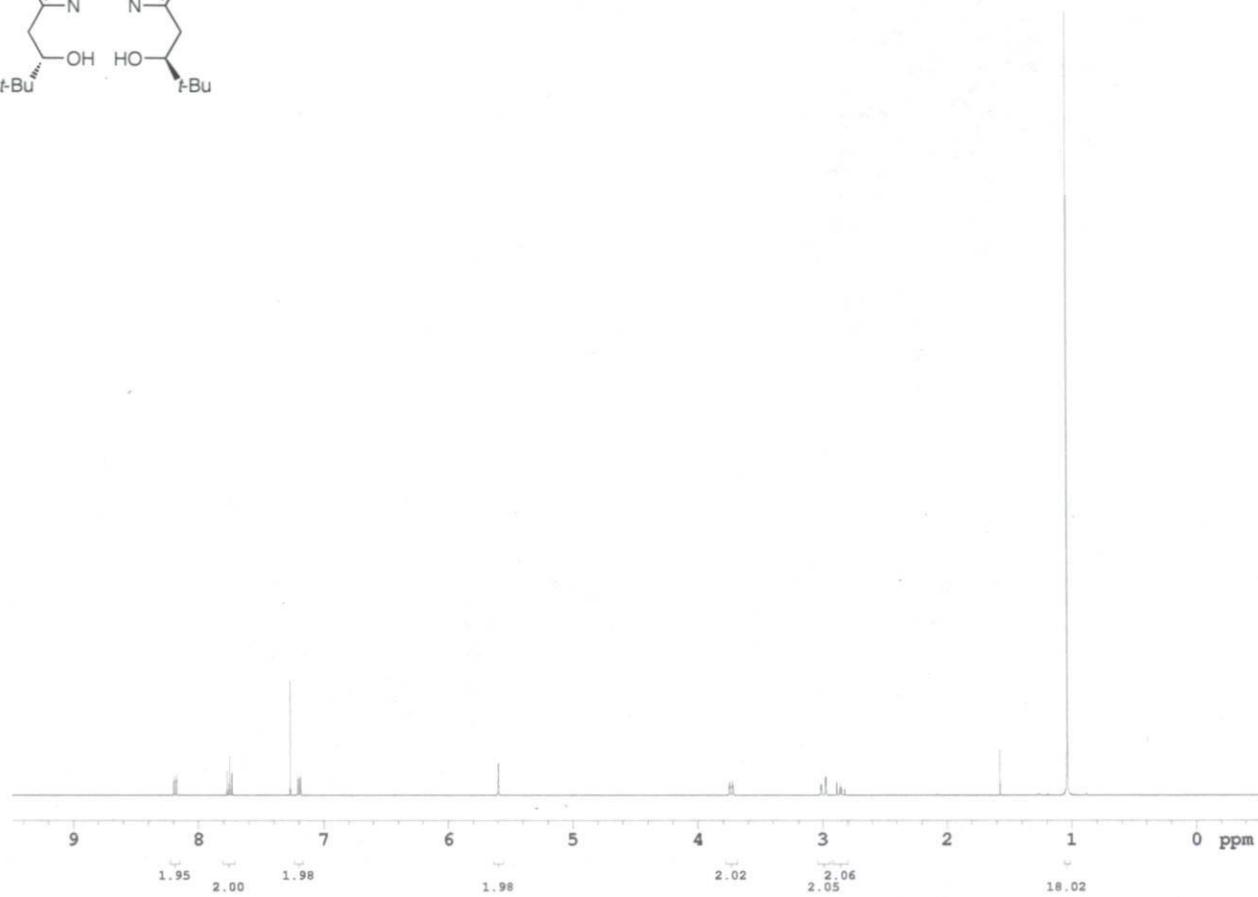
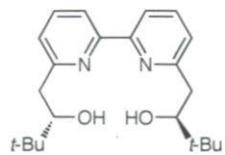


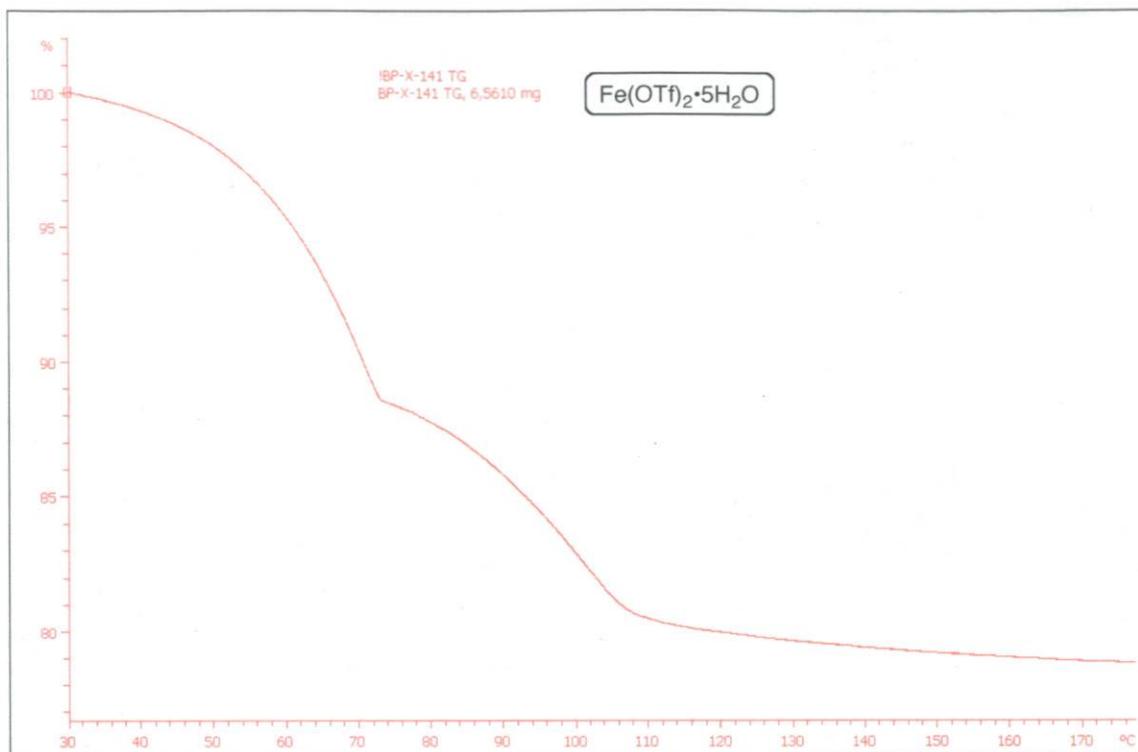






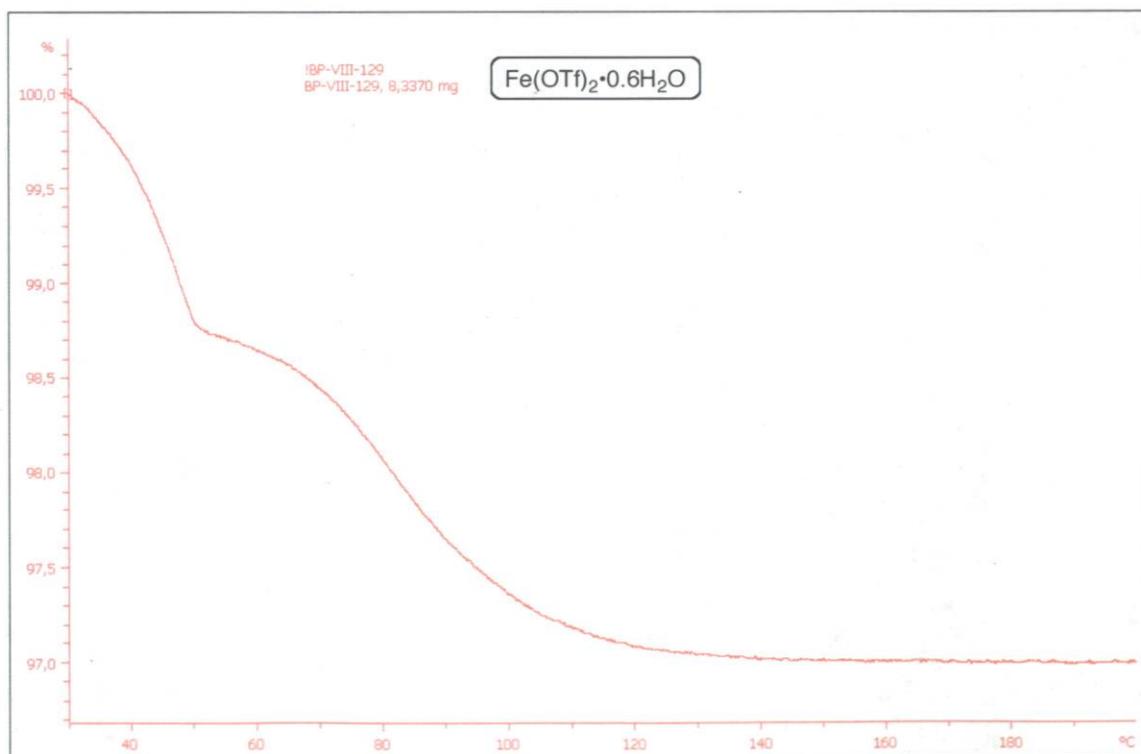






Lab: METTLER

STAR® SW 9.30



Lab: METTLER

STAR® SW 9.30