



HAL
open science

”Un nouveau ligand dérivé du binol: le (R)-6,6’- bis (trifluorométhanesulfonyl) -1,1’-bi2-naphtol. Synthèse et applications en catalyse asymétrique”

Omar Mouhtady

► **To cite this version:**

Omar Mouhtady. ”Un nouveau ligand dérivé du binol: le (R)-6,6’- bis (trifluorométhanesulfonyl) -1,1’-bi2-naphtol. Synthèse et applications en catalyse asymétrique”. Autre. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2007. Français. NNT: . tel-00195619

HAL Id: tel-00195619

<https://theses.hal.science/tel-00195619>

Submitted on 11 Dec 2007

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

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

UNIVERSITE PAUL SABATIER – TOULOUSE III

THÈSE

Présentée par

Omar MOUHTADY

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ TOULOUSE III

Spécialité : Chimie Moléculaire

**UN NOUVEAU LIGAND DÉRIVÉ DU BINOL : LE (R)-6,6'-BIS
(TRIFLUOROMÉTHANESULFONYL)-1,1'-BI-2-NAPHTOL
SYNTHÈSE ET APPLICATIONS EN CATALYSE ASYMÉTRIQUE**

Soutenu le 01 juin 2007 devant la commission d'examen composée de :

R. MARTINO	Professeur à l'Université Toulouse III	Président
E. FOUQUET	Professeur à l'Université Bordeaux I	Rapporteur
T. BILLARD	Chargé de recherche (Université Lyon I)	Rapporteur
H. GASPARD	Maître de conférences (Université Toulouse III)	Directeur

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire d'Hétérochimie Fondamentale et Appliquée (LHFA) UMR-CNRS 5069, de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, dirigé par le docteur Antoine Baceiredo. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail de thèse.

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur Robert Martino, professeur à l'Université Paul Sabatier (Toulouse III), qui a suivi mon parcours depuis le DEA et qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Je tiens à remercier Messieurs Eric Fouquet, professeur à l'Université de Bordeaux I et Thierry Billard, chargé de recherche à l'Université de Lyon I, d'avoir accepté de juger et de commenter ce travail en qualité de rapporteurs.

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance à Madame Hafida Iloughmane-Gaspard, maître de conférences à l'Université Paul Sabatier de Toulouse, qui a codirigé cette thèse et qui a dû assumer, seule, la grande responsabilité pour la dernière ligne droite. Je lui adresse mes chaleureux remerciements pour ses compétences scientifiques et son goût pour la recherche. J'espère qu'elle gardera comme moi, un excellent souvenir malgré les difficultés que nous avons rencontrées durant ces quelques années de travail commun.

Je voudrais remercier le professeur André Laporterie pour avoir suivi ce travail de thèse de très près. M. Laporterie, je vous apprécie beaucoup et je vous remercie pour vos conseils, vos encouragements et pour votre bonne humeur.

Christophe Le Roux a aussi participé à la direction de cette thèse, surtout au début, je me dois donc de le remercier.

Mes remerciements vont aussi à Jacqueline Collin, directeur de recherche à l'Université Paris-XI Orsay, qui m'a accueilli au sein de son équipe durant quelques semaines dans le cadre d'une collaboration.

Je remercie également le professeur Colin Marsden pour la précieuse étude théorique qu'il m'a faite mais surtout pour le temps qu'il m'a accordé malgré ses lourdes tâches.

Je tiens à remercier le professeur Heinz Gornitzka pour la résolution des structures cristallographiques. Merci également à tout le personnel technique, l'équipe de RMN (surtout Pierre et Yannick), Christian Pradel pour la spectrométrie de masse.

Un grand merci à Maryse et Marie-Josée pour leur disponibilité, leur gentillesse et leur compétence. Merci également à Olivier pour sa gentillesse et sa bonne humeur (et pour ses blagues à la ...) et spécialement à Pierre pour son soutien, ses conseils et son calme.

Mes remerciements s'adressent à tous les membres du laboratoire, anciens et présents, pour l'ambiance joyeuse et conviviale régnant au sein du laboratoire. Une mention toute particulière à l'ensemble des étudiants qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable (en particulier les copains de la paillasse Tsuyoshi et Sébastien M.) et avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreux moments de sympathie.

Je ne voudrais pas oublier de remercier M. Thierry Segretin, responsable des relations internationales, pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée concernant le problème du logement, me permettant de finir ma thèse dans des conditions très favorables.

Un grand merci à tous mes amis pour leur soutien, leur sympathie, plus particulièrement à Bilal pour ses performances en informatique.

Enfin, cette thèse n'aurait peut être pas vu le jour sans le soutien inconditionnel de mes parents, pour cela, je la leur dédie très sincèrement, eux qui m'ont toujours aidé, soutenu et encouragé tout au long de mes études. Je ne vous remercierai jamais assez. ... c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui.

Résumé

Le BINOL est un inducteur chiral largement utilisé dans les réactions asymétriques. Le travail de ce mémoire porte sur la synthèse d'un nouveau dérivé du BINOL, porteur de groupements triflyles (CF_3SO_2) fortement électroattracteurs et présente ses premières applications en catalyse asymétrique.

La première partie constitue une mise au point bibliographique sur le BINOL et ses dérivés substitués par des groupements électroattracteurs en position 3,3' et/ou 6,6'. Ces derniers ont montré que la présence de ce type de groupements induit de fortes augmentations de stéréosélectivité et s'est révélée bénéfique pour le turnover.

La deuxième partie présente la synthèse et la caractérisation du nouveau (*R*)-6,6'-bis(trifluorométhanesulfonyl)-1,1'-bi-2-naphtol. Au regard de la difficulté de la trifluorométhanesulfonylation aromatique, cette synthèse a nécessité de nombreuses tentatives que nous citons avant de détailler la voie de synthèse originale de ce ligand que nous avons mise au point.

La troisième partie décrit les premières applications du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL en catalyse asymétrique. Les résultats que nous avons obtenus indiquent clairement que ce ligand, complexé à des métaux oxophiles tels que le zirconium ou le titane, conduit à des catalyseurs organométalliques très actifs.

Lors de la caractérisation et des essais de cristallisation du complexe du zirconium, nous avons isolé un produit dont la structure correspond à un cluster organométallique. Ce dernier s'est avéré stable à l'air et plus performant dans la catalyse de la réaction type-Mannich que le complexe préparé in situ.

Mots clés : BINOL modifié, groupement trifluorométhanesulfonyle, catalyse asymétrique, réaction type-Mannich, cluster organométallique

Abstract

BINOL is an efficient chiral ligand widely used in asymmetric reactions. The work of this thesis concerns the synthesis of a new derivative of BINOL, bearing a triflyl group (CF_3SO_2) one of the strongest electron withdrawing groups and demonstrates its first applications in asymmetric catalysis.

The first part constitutes a bibliographic review on BINOL and its derivatives substituted by electron withdrawing groups in position 3,3' and/or 6,6'. These latter ligands have shown that the presence of this type of group induces strong increases in stereoselectivity and is beneficial for turnover.

The second part presents the synthesis and the characterization of the new (*R*)-6,6'-bis(trifluoromethanesulfonyl)-1,1'-bi-2-naphthol. Due to the difficulty of the aromatic trifluoromethanesulfonylation, this synthesis has required numerous attempts which we examined before detailing the original route to this ligand that we developed.

The third part describes the first applications of (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL in asymmetric catalysis. The results that we have obtained clearly indicate that this ligand, complexed with oxophilic metals such as zirconium or titanium leads to very active organometallic catalysts.

During the characterization and tests of crystallization of the zirconium complex, we isolated a product of which the structure corresponds to an organometallic cluster. This proved to be air-stable and more powerful in the catalysis of the Mannich-type reactions than the complex prepared in situ.

Key words : modified BINOL, trifluoromethanesulfonyl group, asymmetric catalysis, Mannich-type reaction, organometallic cluster

Table des matières

Abréviations et Symboles.....	1
Introduction Générale.....	5
Chapitre I. BINOL et Dérivés	9
<i>I. La chiralité axiale par atropoisomérisation</i>	10
<i>II. Propriétés et synthèse du BINOL</i>	12
<i>III. Préparation du (R)- et du (S)-BINOL.....</i>	14
1- Résolution du BINOL racémique	14
1) <i>Résolution enzymatique</i>	14
2) <i>Résolution chimique.....</i>	15
2- Synthèse énantiosélective du BINOL	17
<i>IV. Synthèse et applications des ligands dérivés du BINOL.....</i>	19
1- Substitution en position 3,3'	19
2- Substitution en position 6,6'	26
Chapitre II. Synthèse du (R)-6,6'-bis(trifluorométhanesulfonyl)BINOL....	37
<i>I. Synthèse des triflones aromatiques</i>	38
1- Sulfonylation de Friedel-Crafts de substrats aromatiques	38
2- Réaction de l'anhydride triflique avec les réactifs de Grignard.....	40
3- Préparation via un réarrangement de type thia-Fries de triflates aromatiques.....	42
4- Réaction des sulfinates sur les sels de diazonium.....	43
5- Trifluorométhylation nucléophile utilisant le réactif de Ruppert en présence du TASF	44
<i>II. Synthèse du (R)-6,6'-Tf₂BINOL.....</i>	45
1- Les tentatives de synthèse	45
1) <i>Réaction de l'anhydride triflique sur le BINOL</i>	45
2) <i>Sulfénylation par action du chlorure de trichlorométhanesulfényle</i>	46
3) <i>Sulfonation par action du sulfate de bis-triméthylsilyle (BTS).....</i>	46
4) <i>Réaction d'un sel d'acide sulfinique sur un dérivé d'acide boronique</i>	48
5) <i>Passage par le dérivé de chlorure de sulfinyle.....</i>	49
6) <i>Sulfonylation par un complexe dialkylformamide/SO₂Cl₂ : une réaction apparentée à la réaction de Vilsmeier et Haak.....</i>	50
2- Synthèse du ligand	51
1) <i>Synthèse du précurseur: le dérivé dibromé</i>	51
2) <i>Synthèse du ligand proprement dit</i>	52
3- Calcul des charges par étude théorique.....	55

Chapitre III. Application en catalyse asymétrique 61

I. Catalyse Organométallique 61

- 1- Addition énantiosélective de dialkylzinciques aux aldéhydes 62
 - 1) Introduction..... 62
 - 2) Application du (R)-6,6'-Tf₂BINOL..... 63
- 2- Réaction énantiosélective des imines avec les éthers d'énols silylés (type-Mannich) 64
 - 1) Introduction bibliographique..... 64
 - 2) Réaction sur l'imine dérivée du 1-naphtalène-carboxaldéhyde 65
 - 3) Réaction sur l'imine dérivée du p-chlorobenzaldéhyde..... 68
 - 4) Etude de la structure du complexe catalytique 69
- 3- Réaction d'ouverture d'époxydes par des amines aromatiques 72
 - 1) Réactions catalysées par des acides de Lewis chiraux impliquant le BINOL ou ses dérivés 72
 - 2) Application du (R)-6,6'-Tf₂BINOL..... 76
 - a) Synthèse du complexe..... 76
 - b) Utilisation du complexe de samarium..... 78
- 4- Autres réactions 79
 - 1) Oxydation asymétrique des sulfures en sulfoxydes 79
 - a) Quelques exemples catalytiques utilisant le BINOL ou ses dérivés 79
 - b) Application du (R)-6,6'-Tf₂BINOL 81
 - 2) Réaction de Friedel-Crafts énantiosélective..... 82
 - a) Introduction..... 82
 - b) Application du (R)-6,6'-Tf₂BINOL dans la réaction énantiosélective de Friedel-Crafts..... 84

II. Organocatalyse 85

- 1- Introduction 85
- 2- Réaction de Morita-Baylis-Hillman..... 86
 - 1) Introduction bibliographique..... 86
 - 2) Application du (R)-6,6'-Tf₂BINOL..... 88

Partie Expérimentale 93

I. Généralités et techniques..... 93

II. Synthèse du (R)-6,6'-bis (trifluorométhanesulfonyl)-1,1'-bi-2-naphtol : (R)-6,6'Tf₂BINOL..... 95

- 1- Préparation du (R)-BINOL(OHex)₂..... 95
- 2- Préparation du (R)-6,6'Br₂BINOL(OHex)₂ 96
- 3- Préparation du (R)-6,6'(SO₂Cl)₂BINOL(OHex)₂ 97
- 4- Préparation du (R)-6,6'(SO₂F)₂BINOL(OHex)₂..... 99
- 5- Préparation du (R)-6,6'(SO₂CF₃)₂BINOL(OHex)₂..... 100
- 6- Préparation du (R)-6,6'(SO₂CF₃)₂BINOL 101

III. Applications du (R)-6,6'Tf₂BINOL en catalyse asymétrique..... 103

- 1- Addition énantiosélective du diéthylzinc aux aldéhydes 103
- 2- Réaction asymétrique type-Mannich ou d'iminoaldolisation 104
 - 1) Exemple de procédure pour la réaction asymétrique type-Mannich de l'imine dérivée du 1-naphtalène-carboxaldéhyde 104
 - 2) Exemple de procédure pour la réaction asymétrique type-Mannich de l'imine dérivée du p-chlorobenzaldéhyde..... 105

3) Catalyse par le complexe $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$	106
a) Obtention du $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$	106
b) Test catalytique de la réaction type-Mannich de l'imine dérivée du 1-naphtalène-carboxaldéhyde catalysée par $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$	106
3- Ouverture énantiosélective d'époxydes par des amines aromatiques.....	107
1) Préparation du complexe catalytique de samarium.....	107
2) Procédure générale pour les ouvertures d'époxydes par les amines aromatiques.....	108
3) 2-(2-méthoxyphénylamino)-1,2-diphényléthanol.....	109
4) 2-(2-méthoxyphénylamino)-cycloheptanol.....	110
5) 2-(4-méthoxyphénylamino)-cycloheptanol.....	111
4- Oxydation asymétrique des sulfures en sulfoxydes.....	112
5- Réaction énantiosélective de Friedel-Crafts.....	113
6- Réaction asymétrique de Morita-Baylis-Hillman (MBH).....	114
Conclusion Générale.....	117
Annexe.....	121
Références Bibliographiques.....	151

Abréviations et Symboles

[α]_D	Pouvoir rotatoire spécifique mesuré pour la raie D du sodium (589 nm)
°C	Degré Celsius
Å	Angström
AcOEt	Acétate d'éthyle
Ar	Aryle
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Cat*	Catalyseur chiral
CHP	Hydroperoxyde de cumyle
conv.	Conversion
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E⁺	Electrophile
ee	Excès énantiomérique
éq.	Equivalent
Et	Ethyle
Et₂O	Diéthyléther
H.P.L.C.	Chromatographie liquide haute performance
Hz	Hertz
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	Spectroscopie infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage en RMN
LDA	Diisopropylamidure de lithium
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
mol%	Pourcentage molaire de réactif par mole de substrat
MOM	Méthoxyméthyle
Naph	Naphtyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butyllithium
P.F.	Point de fusion
Ph	Phényle
ppm	Parties par million
Quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
t.a.	Température ambiante
T.M.	Tamis moléculaire
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
<i>t</i>-Buli	<i>tert</i> -butyllithium
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
δ	Déplacement chimique relatif en RMN

Introduction Générale

Introduction Générale

Les molécules organiques chirales peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Un grand nombre de fonctions biologiques et physiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par la chiralité. La configuration de ces entités moléculaires représente la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes. Cette notion de configuration découle directement de la stéréochimie, appelée autrefois la chimie dans l'espace.

De nos jours, les molécules pour la pharmacie, l'agrochimie ou les parfums sont de plus en plus développées sous forme d'un unique énantiomère. La principale raison à cela est souvent la plus grande activité d'un de ces deux isomères. De plus, aujourd'hui, la loi impose à toute société désireuse de développer un nouveau principe actif sous forme racémique, de prouver l'activité des deux énantiomères ou bien de montrer que l'énantiomère dit "indésirable" n'a pas d'effets secondaires. Le contrôle strict de la stéréochimie est donc très important. Ainsi, en 1996, plus de la moitié des molécules chirales étaient produites sous forme d'un seul et unique énantiomère. Cette tendance a permis l'essor scientifique et économique de la synthèse énantiosélective et en particulier de la catalyse asymétrique.

La synthèse asymétrique consiste à préparer un produit sous forme d'un énantiomère en partant d'une matière première achirale. Cette transformation nécessite l'aide d'un auxiliaire chiral qui est temporairement lié au substrat, à un réactif ou à un catalyseur.¹ Dans ce dernier cas, on parle de catalyse asymétrique, situation la plus avantageuse en ce qui concerne l'auxiliaire chiral qui, en principe, peut être utilisé en quantité minime pour engendrer une très grande quantité du produit désiré.²

Les réactions asymétriques utilisant des acides de Lewis chiraux sont d'un intérêt particulier en tant qu'une des méthodes les plus efficaces pour la préparation des composés chiraux.³

¹ J. Seyden-Penne *Synthèse et catalyse asymétriques, Auxiliaires et ligands chiraux*, CNRS Édition et EDP Sciences, Paris, 1994.

² a) H. B. Kagan *Pour la Science* **1992**, 172, 42. b) R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994.

³ a) K. Narasaka *Synthesis* **1991**, 1. b) M. Santelli, J.-M. Pons *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press: Boca Raton, FL, 1995.

Lors des réactions de catalyse asymétrique à l'aide de métaux de transition, la chiralité est induite par la présence de ligands organiques chiraux liés au métal. Le BINOL, célèbre ligand possédant une chiralité axiale, a été synthétisé pour la première fois sous forme énantiomériquement pure en 1926 et son potentiel dans la catalyse organométallique a été démontré en 1979 par Ryoji Noyori (Prix Nobel 2001) dans la réduction des cétones et des aldéhydes aromatiques.

En raison de leur flexibilité conformationnelle, le BINOL et ses dérivés, auxquels on a recours dans les cas où ce dernier ne donne pas de résultats satisfaisants, peuvent être facilement chélatés à un grand nombre de métaux de transition pour de nombreuses réactions catalytiques stéréosélectives. Récemment, les dérivés du BINOL porteurs des groupements électroattracteurs en positions 3,3' et/ou 6,6' ont montré une efficacité particulière en catalyse asymétrique.

Au cours de cette thèse qui a fait l'ouverture d'une nouvelle thématique pour l'équipe, nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, à la synthèse d'un nouveau dérivé chiral du BINOL porteur en ses positions 6 et 6' de groupements trifluorométhanesulfonyles (triflyles) très fortement électroattracteurs.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué les propriétés de ce nouveau ligand en catalyse asymétrique et notamment en réaction d'iminoaldolisation (type-Mannich) catalysée par des complexes de zirconium.

Dans ce manuscrit, la présentation de nos résultats est précédée par une revue bibliographique concernant le BINOL et ses dérivés substitués en positions 3,3' et 6,6' par des groupements électroattracteurs.

Chapitre I

BINOL et Dérivés

Chapitre I. BINOL et Dérivés

Le 1,1'-bi-2-naphtol (appelé plus simplement BINOL (schéma 1) a été préparé initialement sous la forme d'un mélange racémique par Von Richter en 1873.⁴ Depuis cette date la préparation du BINOL racémique a été largement étudiée. Sa structure révèle une chiralité de type axiale de symétrie C_2 et l'ensemble des travaux réalisés ont montré que les ligands de ce type sont particulièrement actifs en synthèse asymétrique.

Ainsi, le BINOL optiquement pur a été synthétisé pour la première fois en 1926⁵ et son potentiel en tant que ligand dans la catalyse organométallique a été démontré pour la première fois en 1979 par Noyori dans la réduction des cétones et des aldéhydes aromatiques.⁶ Depuis 1990 les atropoisomères énantiomériques du BINOL ou de ses dérivés comptent parmi les ligands les plus utilisés dans les réactions asymétriques qu'elles soient stœchiométriques ou catalytiques.

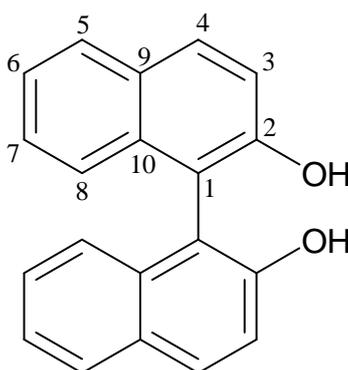


schéma 1

⁴ V. Von Richter *Chem Ber* **1873**, 6, 1252.

⁵ R. Pummerer, E. Prell, A. Rieche *Chem. Ber.* **1926**, 59, 2159.

⁶ R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3129 – 3131.

En raison de la flexibilité conformationnelle du BINOL, ce dernier peut être facilement complexé à un grand nombre de métaux afin de conduire à des catalyseurs de type organométalliques utilisables en synthèse asymétrique. L'efficacité catalytique de ces derniers dépend de deux facteurs qui sont : i) les effets électroniques qui ont une influence directe sur la déficience électronique ou l'acidité de Lewis du métal considéré, ii) les facteurs stériques autour du centre métallique. Les métaux oxophiles tels que ceux du groupe 13 (B, Al, Ga), ainsi que le Zr, le Ti et les terres rares, complexés aux ligands contenant des oxygènes, ont été largement utilisés comme acides de Lewis.

D'autre part, le BINOL peut conduire à toute une série de dérivés par des substitutions appropriées sur l'un ou les deux noyaux aromatiques. A noter que de telles modifications sont responsables soit d'un effet stérique pur (substitution en 3,3' par des groupements alkyles par exemple), soit d'un effet électronique (substitution en 6,6' par des groupements électroattracteurs), soit des deux (substitution en 3,3' par des groupements électroattracteurs).

La substitution du BINOL ne concerne donc pas seulement l'environnement stérique autour du centre métallique, mais aussi les propriétés électroniques des atomes d'oxygène complexés aux métaux afin d'assurer la catalyse par leur acidité de Lewis. On comprend donc toute l'importance du choix des substituants dans l'exaltation (ou l'inverse) des propriétés acide de Lewis des métaux considérés.

En résumé, l'activité catalytique (turnover) et la stéréosélectivité observées sont imputables au subtil équilibre qui existe entre ces deux facteurs.

I. La chiralité axiale par atropoisométrie

L'atropoisométrie, ou chiralité axiale, est définie comme le type d'énantiométrie résultant de l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple (schéma 2).⁷ L'encombrement stérique des substituants autour de cette liaison est tel qu'à la température

⁷ a) G. Krow *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 31. b) E. L. Eliel, S. H. Wilen *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, **1994**, Chapter 14.

ordinaire la vitesse d'interconversion des deux énantiomères est suffisamment faible pour qu'on puisse les séparer.

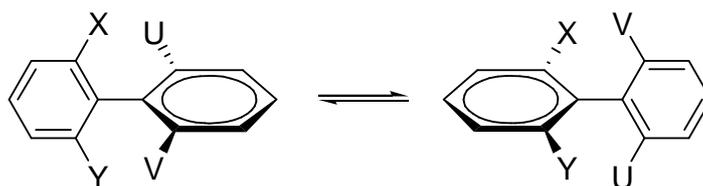


schéma 2

Si $X \neq Y$ et $U \neq V$ et, qu'en plus, l'interaction stérique de X-U, X-V, et/ou Y-V, Y-U est suffisamment grande pour faire de la conformation plane un maximum d'énergie, deux énantiomères par chiralité axiale, non coplanaires, existent. L'atropoisomérisation introduit donc en l'absence d'atomes stéréogènes une unité stéréogène dans la structure de la molécule.

Les systèmes qui racémisent ont une barrière énergétique à franchir pour effectuer la rotation autour de la liaison biaryle dépendant de la température.

Les systèmes atropoisomères se révèlent être d'une grande importance en synthèse asymétrique (catalyse) ainsi que dans la chimie des produits naturels (Kotanine, Michellamine B).⁸ L'atropoisomérisation a été observée dans un grand nombre d'entités chimiques. Les composés atropoisomères sont répertoriés en plusieurs classes, selon l'état d'hybridation des atomes qui constituent la liaison à rotation limitée dont la plus commune est la famille sp^2-sp^2 . Le BINOL (ou ses dérivés du type BINAP) qui jouent un rôle majeur en synthèse asymétrique comptent parmi les plus célèbres représentants de cette famille.

Pour préciser le sens de la chiralité d'une molécule possédant un axe chiral, on a besoin d'une règle séquentielle additionnelle : les groupes proches précédant les groupes plus éloignés.

Ainsi les configurations absolues des biaryles chiraux ont été définies par Mislow dès 1958.⁹ Pour déterminer la configuration absolue de la molécule observée, on se place dans l'axe de la liaison aryle-aryle. Le premier noyau aromatique observé est dans un plan

⁸ a) G. Büchi, D. H. Klaubert, R. C. Shank, S. M. Weinreb, G. N. Wogan *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1143 – 1147.

b) G. Bringmann, R. Zagst, M. Schäffer, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina, M. R. Boyd *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1190. c) K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina, J. B. McMahon, L. P. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402. d) G. Lin, M. Zhong *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1369.

⁹ K. Mislow *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 683.

horizontal et le second, le plus éloigné, dans un plan orthogonal au premier. Les motifs biaryles tétra-*ortho*-substitués peuvent alors être représentés en utilisant une projection de Newman (schéma 3).

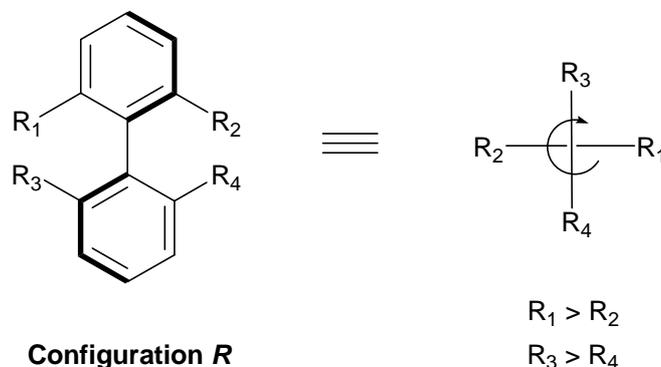


schéma 3

Les substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont classés selon les règles séquentielles proposées par Cahn, Ingold et Prelog qui établissent un ordre de priorité conventionnel des atomes ou des groupes d'atomes.¹⁰ On lit les substituants du premier noyau aromatique dans l'ordre de priorité puis ceux du second noyau. Le sens de rotation observé permet alors de définir au moyen des stéréodescripteurs (*R*) et (*S*) la configuration absolue de la molécule.

II. Propriétés et synthèse du BINOL

Les dérivés du 1,1'-binaphtyl-2,2'-disubstitués ont été largement utilisés en synthèse organique. La stabilité des énantiomères, avec une barrière de rotation allant de 23.8 kcal/mol pour le 1,1'-binaphtyl jusqu'à plus de 46 kcal/mol pour le 2,2'-diiodo-1,1'-binaphtyl leur permet d'être utilisés comme inducteurs chiraux dans les réactions asymétriques.

Le dérivé le plus important est le 1,1'-binaphtyl-2,2'-diol (BINOL, $C_{20}H_{14}O_2$, angle de torsion= 78° , P.F.= 215-217 °C, $pK_a(H_2O) = 10.28$)¹¹ avec ses 2 atropoisomères le (*R*)-BINOL ($[\alpha]_D^{20} = +35.5$ ($c=1$, THF), P.F.= 205-211 °C) et le (*S*)-BINOL ($[\alpha]_D^{20} = -35.5$ ($c=1$, THF), P.F.= 205-211 °C) présentés dans le schéma 4 qui sont stables à haute température, ce

¹⁰ R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 385.

¹¹ A. K. Yudin, L. P. J. Martyn, S. Pandiaraju, J. Zheng, A. Lough *Org. Lett.* **2000**, 2, 41 – 44.

qui permet leur application dans de nombreuses réactions asymétriques et sous différentes conditions expérimentales.

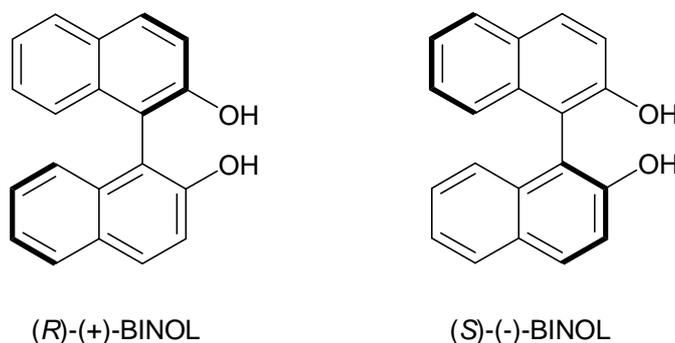


schéma 4

Le BINOL est soluble dans la plupart des solvants organiques tels que : le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde, le méthanol, etc. Malgré sa résistance à la racémisation sous des conditions neutres, le BINOL est connu pour se racémiser sous des conditions acides ou basiques.¹²

La voie originale de synthèse du BINOL rapportée par Pummerer et coll. en 1926 implique un couplage oxydatif de deux noyaux naphthols induit par FeCl_3 .¹³ Depuis cette date, d'autres méthodes de couplage pour la préparation du BINOL que ce soit racémique ou énantiomériquement pur ont été développées.

Ces réactions de couplage ne sont pas catalytiques car elles nécessitent des quantités plus que stœchiométriques des sels métalliques,¹⁴ à part quelques exceptions comme les couplages qui procèdent catalytiquement sous irradiation micro-ondes de mélanges de poudres de 2-naphtol avec du $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2 mol%) à 50 °C¹⁵ ou $\text{FeCl}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$,¹⁶ ou ceux utilisant un complexe de type Cu(II) -amine (1 mol%)¹⁷ ou le VO(acac)_2 ¹⁸ ou le méthyltrioxo

¹² E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. DeJong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173 – 4184.

¹³ a) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007. b) R. Pummerer, A. Rieche, E. Prell *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2159. c) D. Villemin, F. Sauvaget *Synlett* **1994**, 435. d) M. O. Rasmussen, O. Axelsson, D. Tanner *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4027.

¹⁴ J. M. Brunel *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857 – 897.

¹⁵ a) D. Villemin, F. Sauvaget *Synlett* **1994**, 435. b) B. E. Love, R. A. Bills *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2067. c) S. J. Ji, J. Lu, X. Zhu, J. Yang, J. P. Lang, L. Wu *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3069.

¹⁶ a) T. S. Li, H. Y. Duan, B. Z. Li, B. B. Tewari, S. H. Li *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 291. b) E. Armengol, A. Corma, H. Garcia, J. Primo *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1915.

¹⁷ a) M. Hovorka, R. Scigel, J. Gunterova, M. Tichy, J. Zavada *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9503. b) M. Hovorka, J. Zavada *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9517. c) M. Noji, M. Nakajima, K. Koga *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983. d) M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Kocovsky *Synlett* **1991**, 231.

rhénium.¹⁹ Citons aussi les couplages catalysés par le sulfate de Cu(II) sur support d'alumine (20 mol%) à l'air libre²⁰ ou par le phosphate de vanadyle (VOPC)²¹ ainsi que le tamis moléculaire mésoporeux.²²

III. Préparation du (*R*)- et du (*S*)-BINOL

La synthèse du BINOL énantiomériquement pur a été considérablement étudiée; deux approches majeures ont été développées, la résolution enzymatique ou chimique du racémique et la synthèse directe par couplage oxydatif stœchiométrique ou catalytique.

1- Résolution du BINOL racémique

1) Résolution enzymatique

Le développement de la catalyse enzymatique en synthèse organique pour la résolution cinétique des racémates attire l'attention des organiciens à cause de son utilité synthétique. Une des méthodes efficaces pour la résolution enzymatique du BINOL racémique a été décrite par Kazlauskas en 1989.²³ Elle est basée sur l'hydrolyse énantiospécifique des esters du BINOL catalysée par l'estérase du cholestérol (schéma 5).

¹⁸ D. R. Hwang, C. P. Chen, B. J. Uang *Chem. Commun.* **1999**, 1207.

¹⁹ V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2655.

²⁰ a) T. Sakamoto, H Yonehara, C. Pac *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6859. b) T. Sakamoto, H. Yonehara, C. Pac *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3194. c) M. L. Kantam, P. L. Santhi *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3075.

²¹ G. M. S. R. O. Rocha, R. A. W. Johnstone, M. G. P. M. S. Neves *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 187, 95.

²² M. R. Prasad, G. Kamalakar, S. J. Kulkarni, K. V. Raghavan *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 180, 109.

²³ a) R. J. Kazlauskas *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4953. b) R. J. Kazlauskas *Org. Synth.* **1992**, 60.

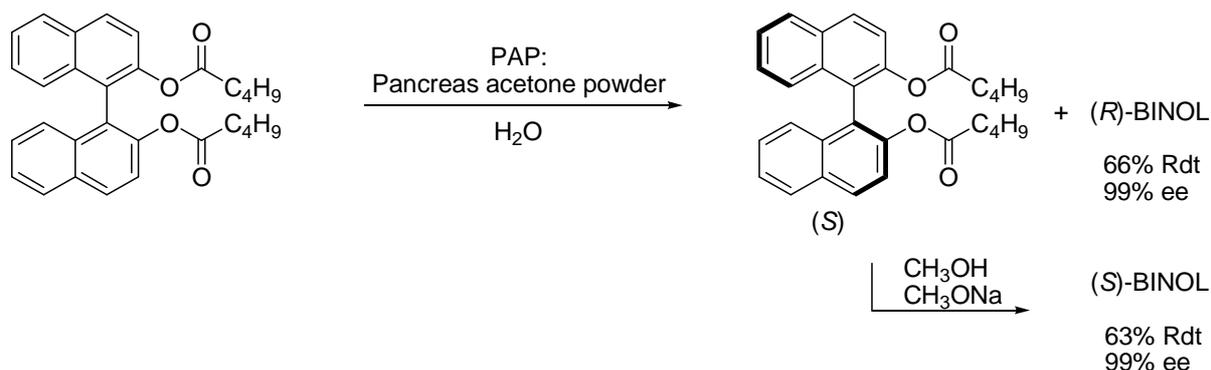


schéma 5

De plus une transacylation énantiosélective qui a été rapportée par Lin et coll. entre le 1-indanol racémique et un ester du BINOL racémique catalysée par l'enzyme *porcine pancreatic lipase* (PPL) donne aussi de très bons résultats.²⁴

D'autre part, très récemment, du BINOL optiquement actif a été synthétisé par couplage oxydatif de 2-naphtol utilisant l'enzyme *Camellia sinensis*,²⁵ ou la peroxydase de horseradish²⁶ comme catalyseur. Dans ces cas, un excès énantiomérique supérieur à 64% a été obtenu.

2) Résolution chimique

La résolution chimique du BINOL racémique a été considérablement décrite dans la littérature. Dans tous les cas l'idée est la même, il s'agit de la séparation facile d'une paire de diastéréomères dérivés de la réaction du BINOL racémique avec un auxiliaire chiral.

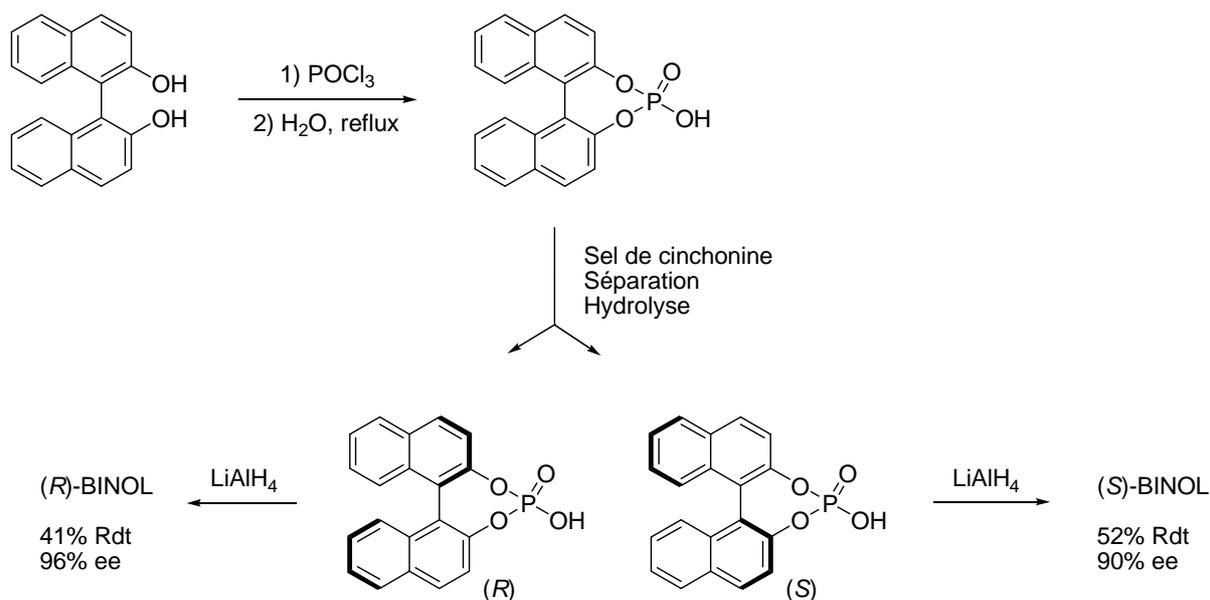
Ainsi, Jacques et coll. furent les premiers à décrire la synthèse d'un acide phosphorique cyclique à partir du BINOL racémique et sa résolution à travers ses sels de cinchonine (schéma 6).²⁷

²⁴ a) G. Lin, S. Chen, H. Sun *J. Chin. Chem. Soc.* **1994**, *41*, 459. b) G. Lin, S. H. Liu, S. J. Chen, F. C. Wu, H. L. Sun *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6057.

²⁵ M. Takemoto, Y. Suzuki, K. Tanaka *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8499.

²⁶ a) M. Sridhar, S. K. Vadivel, U. T. Bhalerao *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5695. b) M. M. Schmitt, E. Schuler, M. Braun, D. Haring, P. Schreier *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2945.

²⁷ a) J. Jacques, C. Fouquey *Org. Synth.* **1988**, *67*, 1. b) J. Jacques, C. Fouquey *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4617. c) L. K. Truesdale *Org. Synth.* **1989**, *67*, 13.



En 1990, une méthode similaire a été rapportée par Miyano et coll. qui ont remplacé la cinchonine par le (*R*)-2-aminobutanol beaucoup moins cher.²⁸ Dans ce cas, les deux énantiomères sont totalement purs mais le rendement est faible.

Plus tard, indépendamment, Hu et coll.²⁹ et De Lucchi et coll.³⁰ ont rapporté la résolution du BINOL racémique à travers la formation des dérivés phosphoramidates à partir des composés phénéthylamines optiquement actifs. Dans leurs cas, un rendement de 70% et un excès énantiomérique de 100% ont été obtenus.

En 1995, Pu et coll.³¹ ont rapporté une méthode de résolution directe du BINOL racémique utilisant le chlorure de *N*-benzylcinchonidinium, qui est devenue grâce à son efficacité et son côté pratique, une des méthodes les plus utilisées. L'avantage de cette dernière réside dans la possibilité d'obtenir les deux énantiomères sous forme optiquement pure, contrairement aux autres méthodes conduisant à un seul énantiomère, surtout celle rapportée par Toda et coll.³² utilisant ce même sel de cinchonine.

²⁸ Y. Tamai, P. Heung-Cho, K. Iizuka, A. Okamura, S. Miyano *Synthesis* **1990**, 222.

²⁹ a) M. Wang, S. Z. Liu, J. Liu, B. F. Hu *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7364. b) B. Gong, W. Chen, B. F. Hu *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 423.

³⁰ a) D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1748. b) D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6599.

³¹ Q.-S. Hu, D. Vitharana, L. Pu *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2123 – 2126.

³² a) F. Toda, K. Tanaka, Z. Stein, I. Golderberg *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5748. b) K. Tanaka, T. Okada, F. Toda *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1147.

Citons enfin d'autres méthodes avantageuses décrites comme celles développées par exemple par Brunel et coll.³³ ou Tang et coll.³⁴

2- Synthèse énantiosélective du BINOL

En 1978, Wynberg et coll. ont décrit pour la première fois une tentative de couplage oxydatif énantiosélectif de 2-naphtol en mélangeant ce dernier avec un complexe cuprate-(*S*)-phényléthylamine en quantités équimolaires à température ambiante sous atmosphère d'azote (schéma 7).³⁵ Malgré le bon rendement, l'excès énantiomérique était presque nul.

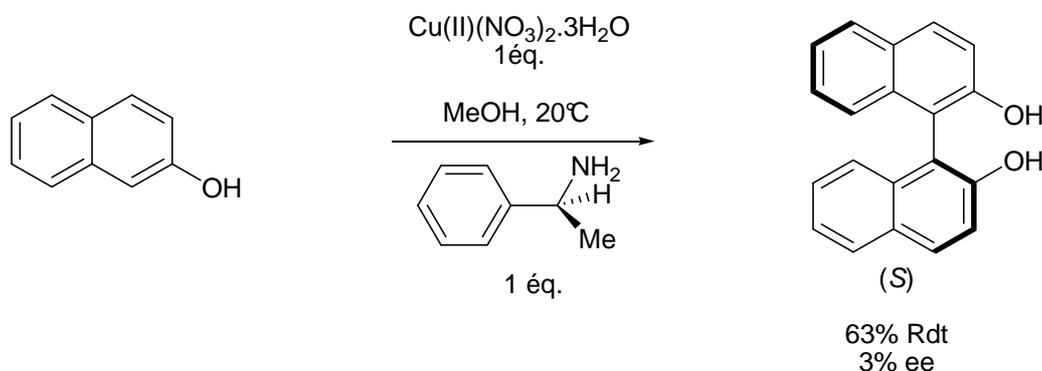


schéma 7

En se basant sur les résultats précédents, Brussee et coll. ont trouvé que le remplacement de la (*S*)-phényléthylamine par la (*S*)- α -méthylphényléthylamine permet d'améliorer l'excès énantiomérique,³⁶ le (*S*)-BINOL étant finalement obtenu avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 96%. Cependant, ce système nécessite une quantité bien plus que stœchiométrique de l'amine chirale, jusqu'à huit équivalents par rapport au 2-naphtol.

³³ J. M. Brunel, G. Buono *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7313.

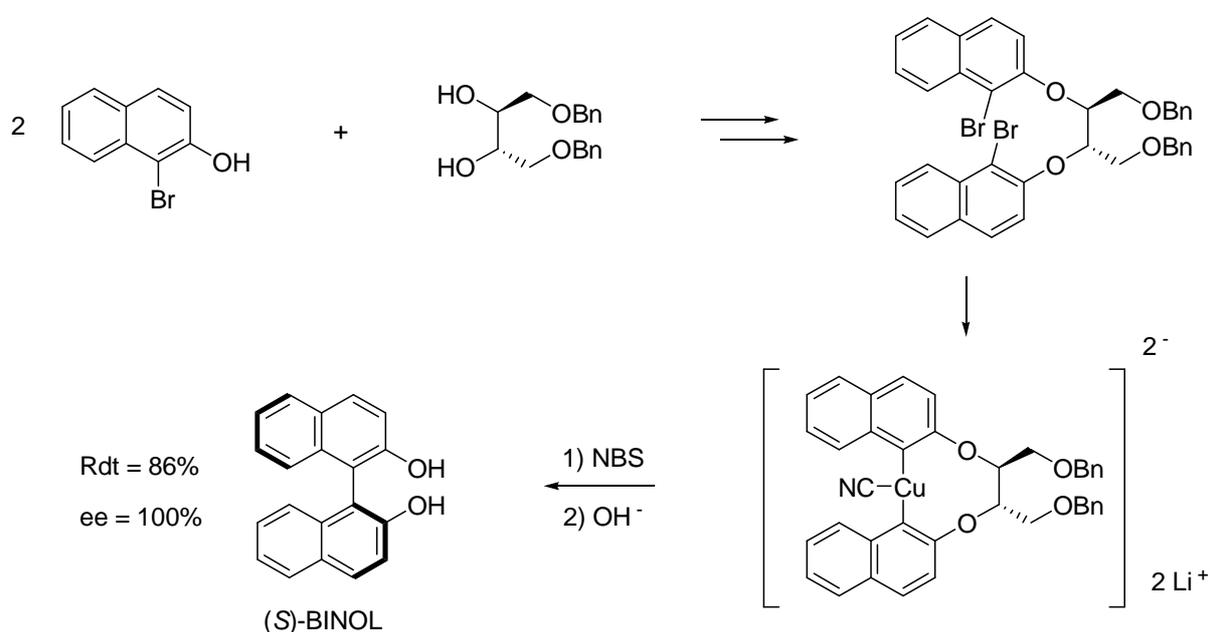
³⁴ a) J. X. Cai, Z. H. Zhou, K. Y. Li, C. H. Yeung, C. C. Tang *Chin. J. Chem.* **2002**, 13, 617. b) J. X. Cai, Z. H. Zhou, K. Y. Li, C. H. Yeung, C. C. Tang *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, 177, 189.

³⁵ B. Feringa, H. Wynberg *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 397.

³⁶ a) J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. Koppele, A. C. A. Jansen *Tetrahedron* **1985**, 41, 3313. b) J. Brussee, A. C. A. Jansen *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3261.

Pour améliorer cette réaction, Kocovsky et coll. ont récemment utilisé un complexe équimolaire de CuCl_2 –spartéine en quantité stœchiométrique conduisant à la formation du BINOL avec une très grande pureté optique, mais seulement avec 36% de rendement.³⁷

En 1994, Lipshutz et coll. ont rapporté une synthèse asymétrique du BINOL impliquant un couplage oxydatif intramoléculaire d'un intermédiaire cyanocuprate (schéma 8).³⁸ Le 1-bromo-2-naphtol est converti en un composé dibromé par réaction avec un diol chiral. Le traitement de ce dernier avec du *t*-BuLi suivi par l'addition du CuCN conduit à la formation in situ d'un cyanocuprate qui permet de produire du BINOL énantiomériquement pur avec un rendement de 86% après réaction avec la *N*-bromosuccinimide.



D'autres méthodes de couplage reposant sur un procédé électrocatalytique ont été publiées et mènent à de très bons résultats.³⁹

³⁷ a) M. Smrcina, S. Vysocil, J. Polivkova, J. Polakova, J. Sejbál, V. Hanus, M. Polasek, H. Verrier, P. Kocovsky *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 537. b) M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1917. c) M. Smrcina, J. Polakova, S. Vysocil, P. Kocovsky *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534.

³⁸ B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z. Liu *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1962.

³⁹ a) T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535. b) T. Hamada, H. Ishida, S. Usui, Y. Watanabe, K. Tsumura, K. Ohkubo *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 909. c) T. Hamada, H. Ishida, S. Usui *J. Mol. Catal.* **1994**, 88, L1. d) R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki *Synlett* **2000**, 1433.

Toutefois, le BINOL ne donne pas toujours des résultats satisfaisants en synthèse asymétrique. Depuis la découverte de Noyori, un grand intérêt s'est porté sur le BINOL modifié ou les ligands dérivés du BINOL. De nombreuses modifications portant sur les propriétés stériques et électroniques du ligand chiral ont alors été effectuées et ont conduit à toute une arborescence de nouveaux ligands dérivés du BINOL.⁴⁰

Aussi j'ai choisi de présenter dans ce chapitre la substitution sur le BINOL en position 3,3' puis celle en 6,6'.

IV. Synthèse et applications des ligands dérivés du BINOL

Généralement, il y a deux méthodes pour préparer des ligands chiraux dérivés du BINOL soit en passant par les réactions de couplage des dérivés substitués de naphthol ou par la modification régiosélective du binaphthol lui même.

Comme les réactions de couplage ne diffèrent pas de celles utilisées dans le cas du naphthol non substitué, je n'évoquerai ici que les substitutions effectuées sur le squelette du BINOL.

Dans ce manuscrit, j'ai fait le choix de m'intéresser aux dérivés porteurs de groupements électroattracteurs, plus spécialement en positions 3,3' et 6,6'.

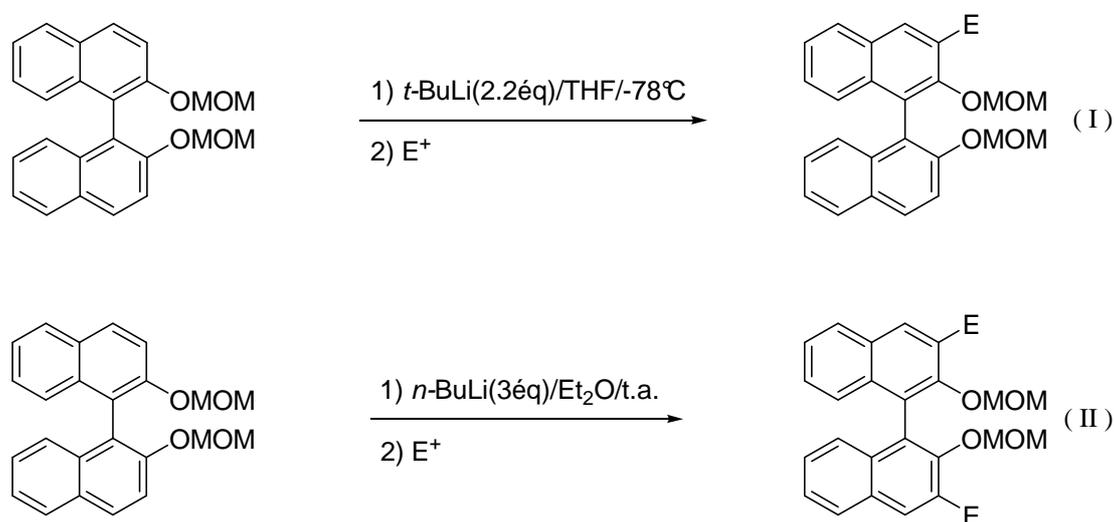
1- Substitution en position 3,3'

La substitution en position 3 sur le BINOL se fait normalement en deux étapes, le traitement du BINOL protégé par un organolithien suivi par l'attaque électrophile. Cram et coll. ont préparé une série de dérivés substitués en 3,3' à travers des intermédiaires de Mannich.⁴¹

⁴⁰ Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155 – 3211.

⁴¹ D. J. Cram, R. C. Helgeson, S. C. Peacock, L. J. Kaplan, L. H. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J. M. Mayer, Y. Chao, M. G. Siegel, D. H. Hoffman, G. D. Y. Sogah *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930 – 1946.

Snieckus et coll. ont rapporté une voie de synthèse du 3- ou 3,3'-BINOL par une *ortho*-métallation directe et un couplage croisé de Suzuki.⁴² Les deux produits, monosubstitué en 3 et disubstitué en 3,3' peuvent être obtenus par le contrôle des conditions opératoires. En fait, l'utilisation de 2.2 équivalents du *t*-BuLi dans le tétrahydrofurane à -78 °C durant une heure représente la condition optimale pour la préparation des BINOLs monosubstitués en position 3 (schéma 9, (I)). Par contre, le dianion du méthoxyméthyl-binaphtol est obtenu par l'utilisation de trois équivalents du *n*-BuLi dans le diéthyléther à température ambiante (schéma 9, (II)). Le traitement des mono- ou dianions par différents électrophiles conduit alors aux dérivés de BINOL mono- ou disubstitués avec de très bons rendements et ce sans perte de pureté optique.



Chong et coll. ont utilisé le boronate du 3,3'-(CF₃)₂BINOL dans la réaction d'allylation des aldéhydes et des cétones (schéma 10),⁴³ ce dérivé trifluorométhylé est obtenu après la trifluorométhylation du 3,3'-I₂BINOL par le fluorosulfonyl difluoroacétate de méthyle.⁴⁴ Ce dérivé du BINOL a donné des résultats remarquables en sélectivité aussi bien qu'en réactivité.

⁴² P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2253 – 2256.

⁴³ J. M. Chong, L. Shen, T. R. Wu *Org. Lett.* **2004**, 6, 2701.

⁴⁴ Q. Chen, S. Wu *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705 – 706.

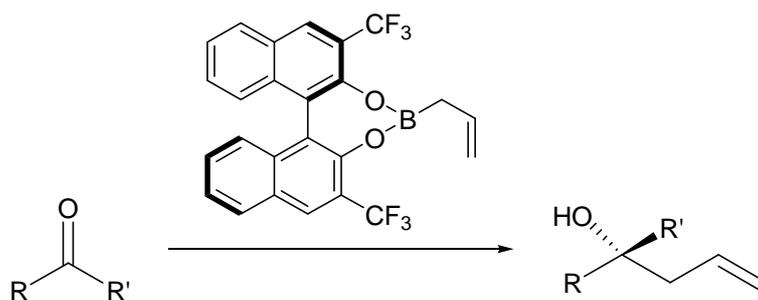


schéma 10

Cook et coll. ont également utilisé le 3,3'-(CF₃)₂BINOL dans l'allylation des hydrazones (schéma 11)⁴⁵ qui, généralement sont moins réactives que les composés carbonylés correspondants. Les résultats obtenus montrent bien l'effet de la présence des groupements trifluorométhyles fortement électroattracteurs. En effet, le dérivé trifluorométhylé s'est avéré le plus actif. En plus, la sélectivité obtenue avec ce dernier, bien qu'elle fût égale à celle obtenue avec le 3,3'-I₂BINOL, était largement supérieure à celle obtenue avec le BINOL non substitué (70% contre 30%),

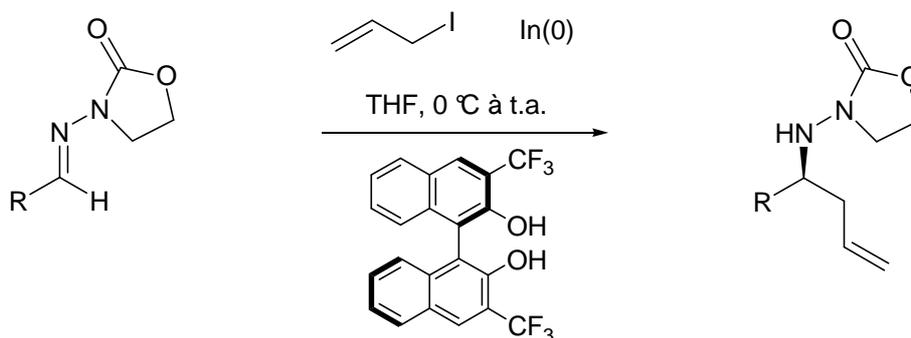


schéma 11

Katsuki et coll. ont rapporté la synthèse d'un nouveau type de dérivés du BINOL, le 3,3'-dicarboxamide-1,1'-bi-2-naphtol (schéma 12) et ses applications comme ligand chiral dans la réaction de cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith des alcools *E*-allyliques ainsi que dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur les aldéhydes.⁴⁶

⁴⁵ G. R. Cook, R. Kargbo, B. Maity *Org. Lett.* **2005**, 7, 2767 – 2770.

⁴⁶ a) H. Kitajima, Y. Aoki, K. Ito, T. Katsuki *Chem. Lett.* **1995**, 1113 – 1114. b) H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 207 – 217.

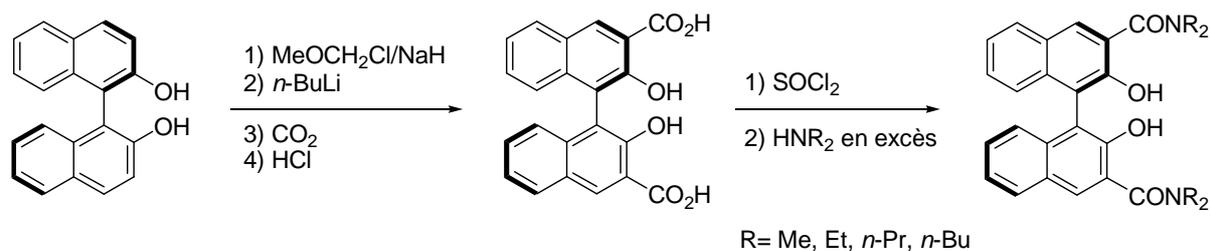


schéma 12

En 2002, Pan et coll.⁴⁷ ont publié la catalyse énantiosélective de l'addition du diéthylzinc au benzaldéhyde, en utilisant le 3,3'-dicyano-BINOL présenté dans le schéma 13 ainsi que ses homologues bromés et méthylés. Des rendements relativement bons et de faibles excès énantiomériques ont été obtenus dans tous les cas, ce qui indique que cette réaction ne semble pas être sensible aux effets électroniques.

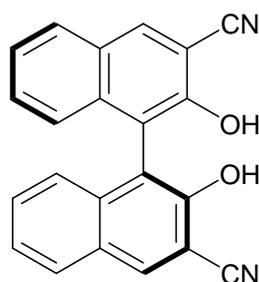


schéma 13

D'autres ligands dérivés du BINOL substitués en 3,3' par des groupements électroattracteurs sont ceux porteurs des substituants aryles. Une première voie de synthèse consiste à partir du dérivé bromé, par le traitement de ce dernier avec l'acide phényl- ou 2-naphtylboronique sous des conditions modifiées du couplage croisé de Suzuki (schéma 14).⁴⁸

⁴⁷ Q.-Y. Xu, H.-F. Yang, T.-X. Wu, X.-F. Pan *Journal of Lanzhou University* **2002**, 38, 58 – 62.

⁴⁸ Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155 – 3211.

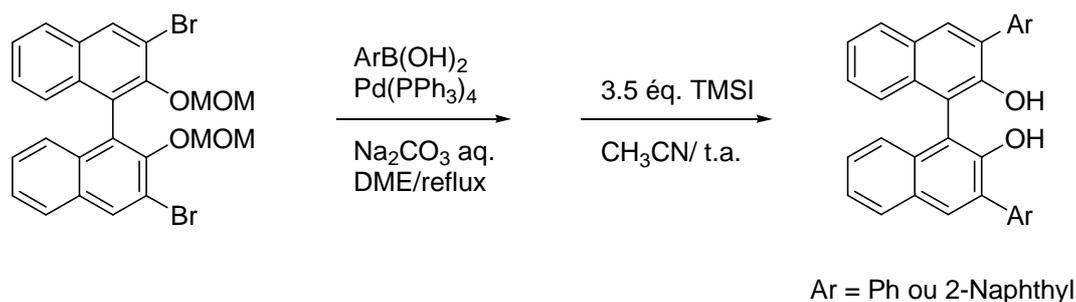


schéma 14

Jørgensen et coll. ont rapporté une autre voie de synthèse des 3,3'-diaryl-BINOLs à partir des dérivés de l'acide boronique par réaction avec des bromures aromatiques commerciaux, selon un couplage croisé de Suzuki (schéma 15).⁴⁹ Cependant et malgré de bons rendements, le 3,3'-bis(2,6-diméthylphényl)-BINOL n'est obtenu qu'avec un rendement de 22%, ce qui peut être dû à des effets stériques.

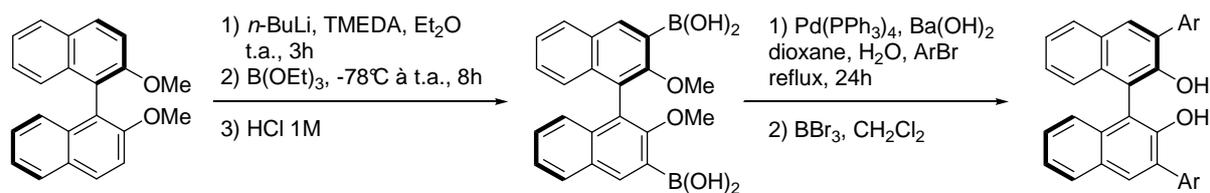


schéma 15

A noter que ces dérivés arylés de BINOL en position 3,3' peuvent être très intéressants, car ils peuvent avoir, en plus de l'effet stérique, un effet électronique dans le cas où ces aryles portent des groupements électroattracteurs.

Pu et coll. ont synthétisé des dérivés où les groupements aromatiques en 3,3' portent un ou plusieurs atomes de fluor (schéma 16).⁵⁰ Leurs applications dans la réaction d'addition asymétrique du diphénylzinc sur les aldéhydes aromatiques montrent bien l'effet des atomes électronégatifs dans la mesure où les excès énantiomériques dans ce cas sont supérieurs à ceux obtenus avec des substituants aryles classiques.

⁴⁹ K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536 – 7538.

⁵⁰ W. S. Huang, L. Pu *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145 – 149.

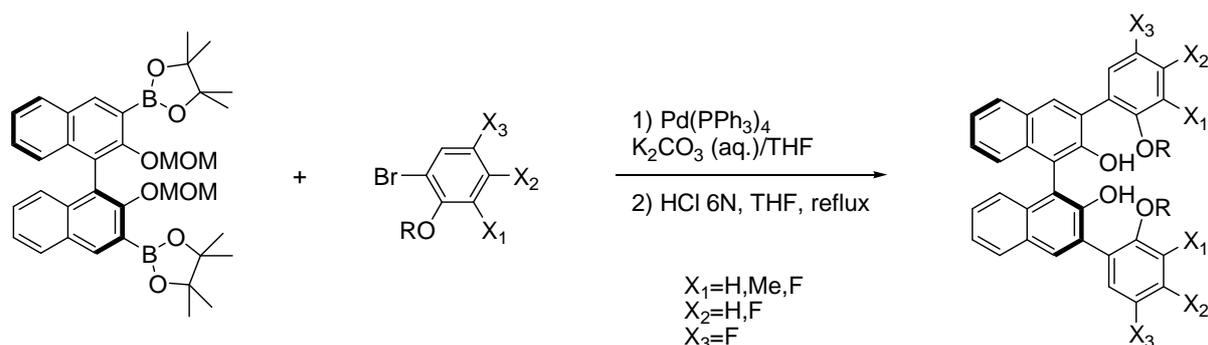


schéma 16

Kobayashi et coll.⁵¹ ont rapporté une optimisation de catalyse chirale utilisant deux méthodes pour la réaction asymétrique d'aza Diels-Alder en phase solide et en phase liquide. Leurs catalyseurs figurent dans le schéma 17.

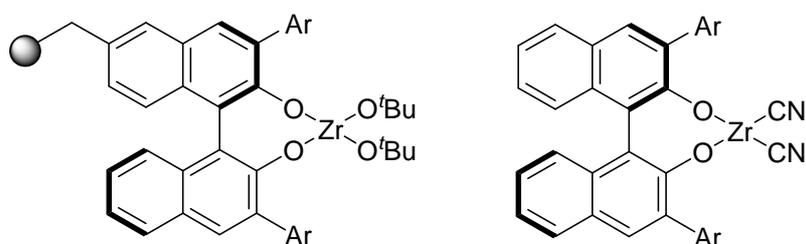


schéma 17

Ils ont trouvé qu'en phase liquide, des sélectivités élevées pouvaient être obtenues quand des groupements cyano étaient introduits sur le zirconium. Dans tous les cas, les meilleurs excès énantiomériques furent observés quand les groupements aryles sont porteurs de substituants électroattracteurs tels le fluor ou les groupements trifluorométhyles.

Récemment, Gong et coll.⁵² ont essayé, en se basant sur le concept de l'activation asymétrique, toute une bibliothèque de complexes chiraux formés in situ par la combinaison des dérivés diimines, des 3,3'-diaryl-BINOLs et du diéthylzinc dans l'addition asymétrique du diéthylzinc sur des *N*-acylimines (schéma 18). Parmi les différents groupements aryles présents en 3,3' du BINOL, les meilleurs résultats, que ce soit en activité ou en sélectivité, sont obtenus également quand Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ soit un groupement électroattracteur.

⁵¹ S. Kobayashi, K.-I. Kusakabe, H. Ishitani *Org. Lett.* **2000**, 2, 1225 – 1227.

⁵² H. L. Zhang, H. Liu, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong *Synlett* **2005**, 4, 615 – 618.

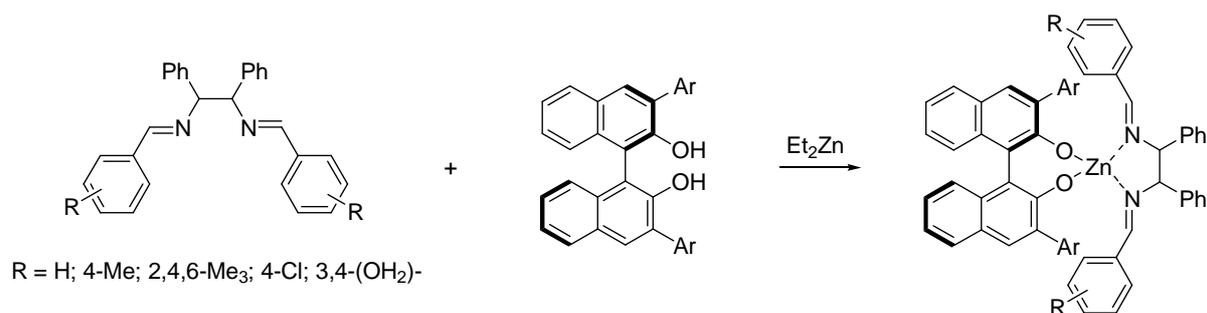


schéma 18

Plus récemment, en 2006, Maruoka et coll.⁵³ ont préparé un complexe d'étain (IV) à partir du tétrachlorure d'étain et du 3,3'-bis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-BINOL (schéma 19) dans les proportions Sn(IV)/Ligand = 1/2. Ce catalyseur a donné de très bons résultats en catalyse dans la réaction énantiosélective de Diels-Alder.

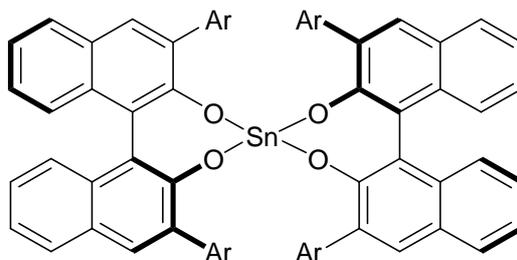


schéma 19

En plus des dérivés du BINOL ci-dessus mentionnés, citons aussi le 3,3'-dinitro-octahydrobinaphthol synthétisé en 1997 par Reetz et coll.⁵⁴ Ce dernier est obtenu après nitration de l'octahydro-BINOL lui-même obtenu après réduction du BINOL (schéma 20). En effet, selon les auteurs, la nitration directe du BINOL cause des problèmes. Ce dérivé nitré, complexé au Ti(Oi-Pr)₄ a été utilisé en catalyse dans la réaction d'oxydation des sulfures en sulfoxydes. Les résultats montrent que la présence du groupement nitro conduit à une énantiosélectivité inversée par rapport à celle obtenue avec le BINOL, le sulfoxyde formé étant de configuration (*S*) au lieu de (*R*). Une meilleure stéréosélectivité est également observée.

⁵³ T. Kano, T. Konishi, S. Konishi, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 873 – 875.

⁵⁴ M. T. Reetz, C. Merk, G. Naberfeld, J. Rudolph, N. Griebnow, R. Goddard *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5273–5276.

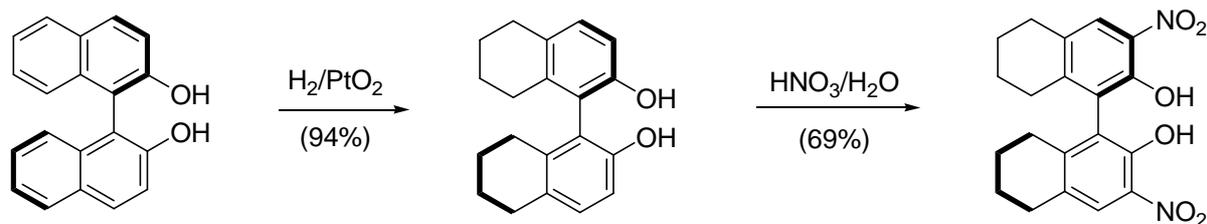


schéma 20

2- Substitution en position 6,6'

Le précurseur commun des ligands dérivés du BINOL disubstitué en 6,6' le plus décrit dans la littérature est le 6,6'-Br₂BINOL obtenu quasi-quantitativement par bromation électrophile du (*R*)- ou du (*S*)-BINOL.⁵⁵

Ce dérivé dibromé permet de synthétiser une large gamme de dérivés du BINOL. Après la protection des groupements hydroxyles, le traitement du bromure d'aryle avec le *n*-BuLi conduit au dianion ouvert à différents électrophiles donnant suite à une variété de ligands dérivés de BINOL disubstitués en 6,6'.⁵⁶

Le 6,6'-dibromo-BINOL a en premier lieu été largement utilisé en catalyse. En 1995, Mikami et coll.⁵⁷ ont rapporté que le complexe formé entre ce dernier et le titane (schéma 21, (A)) s'est avéré plus efficace que celui obtenu avec le BINOL (schéma 21, (B)), dans la catalyse asymétrique de la réaction (Hétéro) Diels-Alder de 1-méthoxydiènes avec la méthacroléine et le glyoxalate de méthyle. Selon eux, l'activité catalytique du complexe (A) est significativement accrue par rapport à celle du complexe (B) par l'introduction du brome sur le noyau binaphtyle; de meilleurs rendements chimiques ont ainsi été obtenus avec le complexe (A) sous les mêmes conditions opératoires.

⁵⁵ G. D. Y. Sogah, D. J. Cram *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3035 – 3042.

⁵⁶ H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180 – 8186.

⁵⁷ Y. Motoyama, M. Terada, K. Mikami *Synlett* **1995**, 967 – 968.

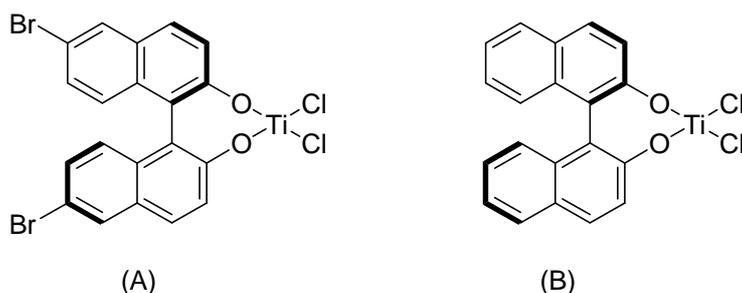


schéma 21

En 1997, Qian et coll.⁵⁸ ont publié la catalyse de l'ène réaction par un complexe BINOL-Yb(OTf)₃, leurs résultats montrent que le dérivé bromé conduit à un excès énantiomérique de 38% pour 12% seulement obtenu avec le BINOL. Ensuite, les mêmes auteurs ont rapporté l'époxydation asymétrique des cétones α,β -insaturées catalysée par des complexes chiraux d'ytterbium (Yb(Oi-Pr)₃).⁵⁹

Un peu plus tard, Nakagawa et coll.⁶⁰ ont utilisé le système Brønsted acid assisted Lewis acids (BLA) qui a été introduit par Yamamoto et coll. dans la réaction énantiosélective de Pictet-Spengler. Ce type de catalyseur (schéma 22) est préparé en mélangeant deux équivalents de BINOL optiquement actif avec du B(OPh)₃ suivant la procédure décrite par Yamamoto.⁶¹

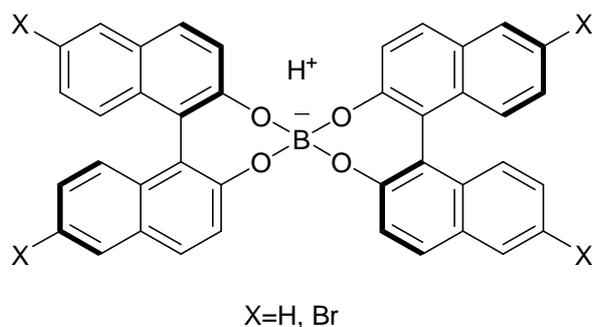


schéma 22

⁵⁸ C. Qian, T. Huang *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6721 – 6724.

⁵⁹ R. Chen, C. Qian, J. G. de Vries *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6919 – 6921.

⁶⁰ H. Yamada, T. Kawate, M. Matsumizu, A. Nishida, K. Yamagushi, M. Nakagawa *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6348 – 6354.

⁶¹ K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Toda, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10520 – 10524.

De bons résultats ont ainsi été obtenus en notant toutefois que l'introduction de deux atomes de brome sur les positions 6 et 6' ne conduit qu'à un faible effet sur le rendement chimique et sur l'énantiosélectivité.

Kobayashi et coll. ont préparé un nouveau type de catalyseur chiral binucléaire à base de zirconium (schéma 23) et ont décrit leur utilisation dans la réaction énantiosélective de Strecker.⁶² Ces catalyseurs sont facilement préparés par addition de *t*-butoxyde de zirconium ($Zr(Ot-Bu)_4$) et de *N*-méthylimidazole au dérivé du BINOL choisi (ici le 6,6'-Br₂BINOL ou le 3,3'-Br₂BINOL). Cette addition conduit à former des catalyseurs présentant une structure binucléaire unique conduisant à des rendements chimiques et des excès énantiomériques excellents. Notons qu'en plus, il est nécessaire de respecter la stœchiométrie ligand/zirconium des deux constituants pour cette réaction (ici 2/1) puisque de plus faibles sélectivités ont été obtenues par l'utilisation de stœchiométries différentes.

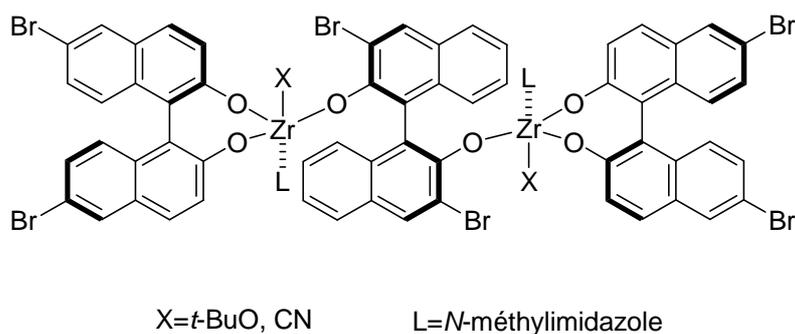


schéma 23

En 2000, Kobayashi et coll.⁶³ ont mené une étude sur la catalyse énantiosélective de la réaction type-Mannich par des dérivés de BINOL porteurs de groupements électroattracteurs en position 6,6' (comme les halogènes ou le groupement trifluorométhyle) et du $Zr(Ot-Bu)_4$ en proportion 2/1 respectivement (schéma 24).

⁶² S. Kobayashi, H. Ishitani *Chirality* **2000**, *12*, 540 – 543.

⁶³ H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180 – 8186.

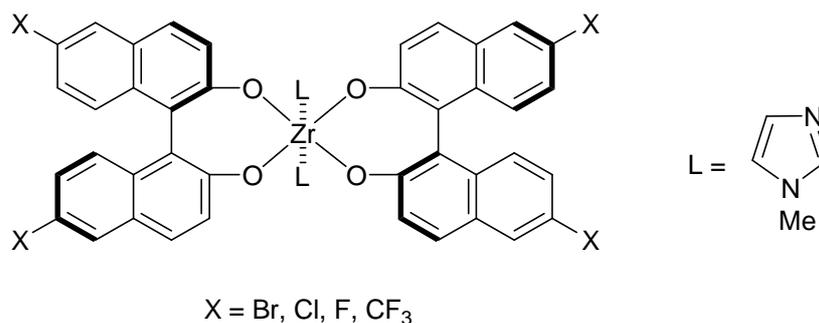


schéma 24

Au vu des résultats les auteurs ont conclu que le fait d'avoir des groupements électroattracteurs en position 6,6' sur le noyau binaphthyle conduit à des résultats supérieurs en activité comme en sélectivité par rapport à ceux obtenus en présence du BINOL. Je reviendrai plus précisément sur ces résultats dans le chapitre III.

Plus récemment, en se basant sur le même système catalytique, Kobayashi et coll.⁶⁴ ont publié l'addition catalytique énantiosélective des esters d'énols silylés sur des imines conduisant à la formation de dérivés d'acides *anti*- α -méthyl- β -aminés; ils ont ainsi démontré la supériorité du catalyseur formé à partir du ligand (*R*)-6,6'-bis(pentafluoroéthyl)-1,1'-bi-2-naphtol ((*R*)-6,6'-C₂F₅BINOL) par rapport à son homologue dibromé.

En 2004, Ding et coll.⁶⁵ ont rapporté les résultats de la première utilisation des complexes de titane avec des dérivés du BINOL dans la réaction asymétrique de Friedel-Crafts des *N,N*-dialkylamino-aryles avec le glyoxalate d'éthyle. Le catalyseur est préparé in situ en mélangeant le ligand choisi avec le Ti(O*i*-Pr)₄ dans les proportions respectives de 2/1.

Les ligands modifiés en 6,6' utilisés sont les dihalogéno-BINOL ainsi que le dérivé bis-trifluorométhylé ((*R*)-6,6'-(CF₃)₂BINOL). Les résultats indiquent clairement que l'énantiosélectivité de la réaction et la réactivité sont très influencées par les effets électroniques et stériques induits par les substituants greffés en position 6,6' ou 3,3' sur le BINOL.

En effet, les groupements électroattracteurs tels que les halogènes en position 6,6' se montrent favorables à l'amélioration de l'énantiosélectivité de la réaction, ce qui n'est pas du

⁶⁴ S. Kobayashi, J. Kobayashi, H. Ishiani, M. Ueno *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4185 – 4190.

⁶⁵ Y. Yuan, X. Wang, X. Li, K. Ding *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 146 – 149.

tout le cas avec l'effet stérique des groupements méthyles du (*R*)-3,3'-(CH₃)₂BINOL qui conduit à un rendement moyen et un excès énantiomérique presque nul.

D'autres dérivés du BINOL porteurs de groupements aryles ou des groupements insaturés comme les alcynes ont été utilisés en catalyse asymétrique.

Ainsi, le 6,6'-Ph₂BINOL utilisé par Qian et coll.⁶⁶ présente une activité catalytique supérieure à celle observée avec le BINOL tout en donnant une énantiosélectivité accrue dans l'époxydation asymétrique des énones catalysée par un complexe de lanthane. Le catalyseur est préparé par le mélange du 6,6'-diphényl-BINOL avec le La(Oi-Pr)₃ en quantités équimolaires.

Après les travaux de Qian, Kumaraswamy et coll.⁶⁷ ont eux aussi démontré sur la même réaction et en utilisant le même ligand complexé au calcium (moins cher que le lanthane) que l'augmentation de l'énantiosélectivité par le 6,6'-Ph₂BINOL n'est pas due seulement à l'effet électronique des groupements aryles comme il a été mentionné par Qian, mais que cette augmentation est à relier à l'augmentation de l'angle dièdre (ou angle de torsion qui est de 84,4°) entre les deux noyaux naphtyles, qui favoriserait la coordination entre le ligand et le centre métallique.

Lin et coll. ont rapporté l'auto-assemblage de métallacyclophane chiral (schéma 25) et son application dans l'addition énantiosélective du diéthylzinc sur des aldéhydes conduisant à des alcools secondaires chiraux.⁶⁸ De bons rendements ainsi que de bons excès énantiomériques ont été obtenus.

⁶⁶ R. F. Chen, C. T. Qian, G. V. Johannes, P. P. Sun, L. M. Wang *Chinese Journal Of Chemistry* **2001**, *19*, 1225–1231.

⁶⁷ G. Kumaraswamy, M. N. V. Sastry, N. Jena, K. R. Kumar, M. Vairamani *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3797 – 3803.

⁶⁸ H. Jiang, A. Hu, W. Lin *Chem. Commun.* **2003**, 96 – 97.

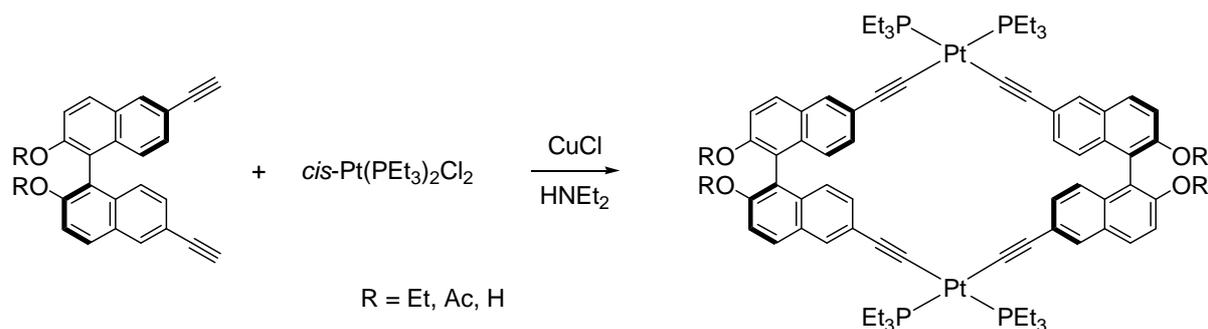


schéma 25

L'effet des groupements électroattracteurs en position 6,6' a aussi été montré dans des cas où le catalyseur contient déjà un ligand substitué en 3,3'; citons à ce sujet les travaux de Shibasaki qui a décrit un premier exemple de la réaction énantiosélective de type-Reissert catalysée par un catalyseur bifonctionnel (schéma 26)⁶⁹ pour lequel les dérivés 6,6'-dihalogénés ont amélioré l'activité et l'énantiosélectivité.

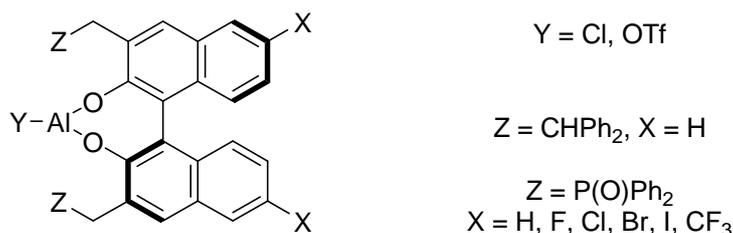


schéma 26

D'autre part, en se basant sur l'idée que l'introduction des groupements fortement électroattracteurs en position 6,6' sur les noyaux binaphtyles conduisait à l'augmentation de l'acidité de Lewis du système catalytique considéré, Kobayashi et coll. ont démontré avec succès que l'introduction en position 6,6' de groupements Br, I, et C₂F₅ sur le 3,3'-I₂BINOL (schéma 27), conduisait à une augmentation de l'activité catalytique.⁷⁰

⁶⁹ K. Funabashi, H. Ratni, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784 – 10785.

⁷⁰ Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292 – 3302.

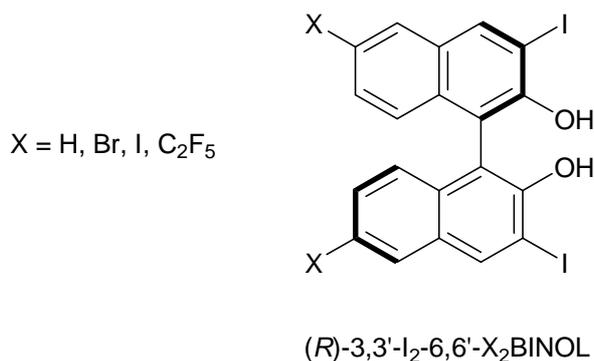


schéma 27

D'autres dérivés de BINOL porteurs de chaînes perfluorées qu'elles soient directement liées au noyau aromatique ou séparées par un hétéroatome ou même par un segment carboné ont été synthétisés et utilisés en catalyse. L'intérêt de ces chaînes perfluorées n'est pas lié dans ce cas à leur caractère électronique mais à la possibilité qu'elles donnent d'utiliser ces dérivés en système fluoré biphasique ou dans les techniques d'extraction d'une phase fluorée solide. Citons ainsi les travaux de Nakamura et coll.⁷¹ qui ont synthétisé le F₁₃BINOL et le F₁₇BINOL suivant le schéma 28 et les ont utilisés pour des réactions d'addition asymétrique du diéthylzinc sur divers aldéhydes aromatiques catalysées par des dérivés de titane.

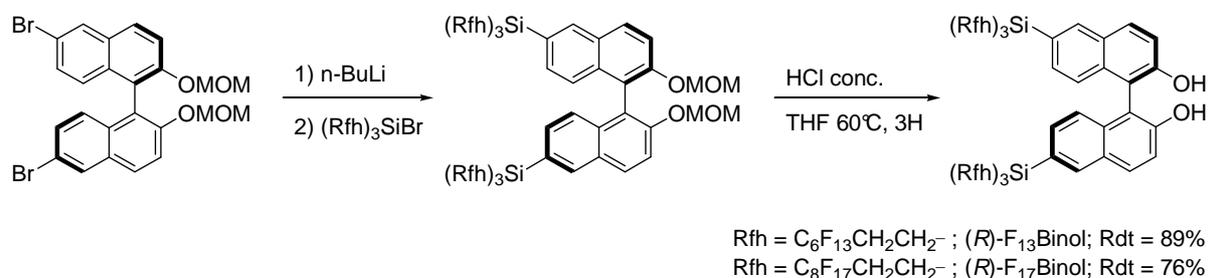


schéma 28

Chan et coll.,⁷² ont aussi synthétisé des BINOLs perfluoroalkylés en 6,6' ainsi que des dérivés 4,4',6,6'-tétrafluorés (schéma 29) et les ont utilisés pour la même réaction également en système fluoré biphasique.

⁷¹ a) Y. Nakamura, S. Takeushi, K. Okumura, Y. Ohgo, D. P. Curran *Tetrahedron* **2002**, 58, 3963 – 3969. b) Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo *Journal of Fluorine Chemistry* **2003**, 120, 121 – 129.

⁷² a) Y. Tian, K. S. Chan *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8813 – 8816. b) Y. Tian, Q. C. Yang, T. C. W. Mak, K. S. Chan *Tetrahedron* **2002**, 58, 3951 – 3961.

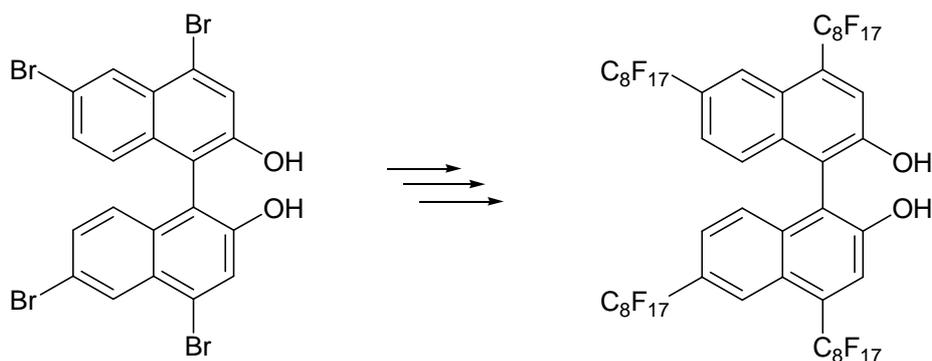


schéma 29

En 2001, Xiao et coll.⁷³ ont ainsi rapporté une méthode générale de synthèse des aromatiques perfluorés (schéma 30).

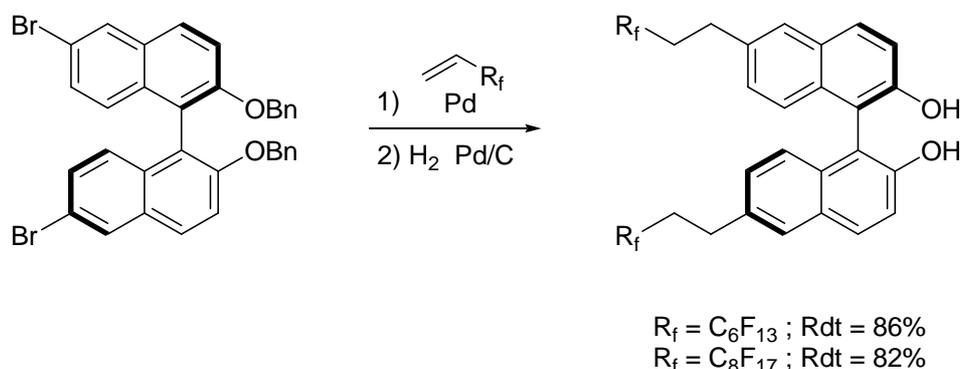


schéma 30

Ces mêmes dérivés ont été utilisés par Zhao et coll.⁷⁴ dans l'alkylation du benzaldéhyde. Ces auteurs ont rapporté que lorsque la chaîne perfluoroalkyle est directement liée au motif binaphtyle (sans méthylène entre la chaîne perfluorée et le noyau aromatique du BINOL), l'effet électroattracteur fort induit par cette chaîne ne peut être évité et l'induction asymétrique du catalyseur ainsi formé n'est pas optimale; par contre, quand un espaceur (par exemple de type éthylène) est introduit entre la chaîne perfluoroalkyle et le BINOL à travers une liaison C–Si, de bonnes énantiosélectivités peuvent être obtenues.

⁷³ W. Chen, L. Xu, J. Xiao *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4275 – 4278.

⁷⁴ Y. Y. Yin, G. Zhao, G. S. Yang, W. X. Yin *Chinese Journal of Chemistry* **2002**, 20, 803 – 808.

Chapitre II

Synthèse du (R)-6,6'- bis(trifluorométhanesulfonyl) BINOL

Chapitre II. Synthèse du (R)-6,6'-bis(trifluorométhanesulfonyl)BINOL

L'importance du BINOL et de ses dérivés en catalyse asymétrique n'est plus à démontrer. L'étude bibliographique réalisée au premier chapitre montre bien la diversité de ces dérivés en particulier ceux porteurs de groupements électroattracteurs. Ces modifications structurales entraînent une variation des propriétés stériques et électroniques et permettent ainsi de moduler et d'optimiser les propriétés catalytiques de ces ligands. Elles se sont révélées, dans la plupart des cas, particulièrement bénéfiques quant aux rendements et à la sélectivité.

Le travail qui m'a été confié est de synthétiser un nouveau ligand dérivé du BINOL, porteur cette fois en position 6,6' du groupement connu pour être l'un des groupements les plus électroattracteurs parmi les groupements neutres⁷⁵ à savoir le groupement trifluorométhanesulfonyle ou triflyle (SO₂CF₃). Son greffage sur un ligand aryle conduit à une trifluorométhanesulfone (dite triflone) et plus précisément dans ce cas une ditriflone aromatique (schéma 31). Le choix de ce groupement n'est pas lié au hasard, mais au fait que notre équipe a déjà travaillé dans la chimie des sulfones et des triflates métalliques.⁷⁶

Il m'a donc semblé nécessaire de faire dans un premier temps un historique sur la préparation des triflones et parmi les différentes triflones synthétisées,⁷⁷ j'ai choisi de limiter mon étude aux seules triflones aromatiques.

⁷⁵ J. B. Hendrickson, A. Giga, J. A. Wareing *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2275.

⁷⁶ a) S. Répichet, C. Le Roux, P. Hernandez, J. Dubac *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6479 – 6482. b) H. Gaspard-Illoughmane, C. Le Roux *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517 – 2532.

⁷⁷ a) J. B. Hendrickson, K. W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3875 – 3878. b) J. B. Hendrickson, G. J. Boudreaux, P. S. Palumbo *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4617 – 4618. c) F. Eugene, B. Langlois, E. Laurent *Journal of Fluorine Chemistry* **1994**, *66*, 301–309. d) A. Mahadevan, P. L. Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3272–3273. e) R. Goumont, N. Faucher, G. Moutiers, M. Tordeux, C. Wakselman *Synthesis* **1997**, 691 – 695. f) T. Billard, B. R. Langlois *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8065 – 8074.

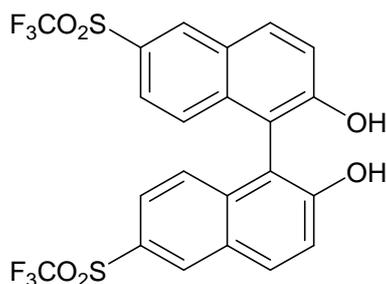


schéma 31

I. Synthèse des triflones aromatiques

Les sources de groupement triflyle les plus communément utilisées sont l'anhydride triflique ((CF₃SO₂)₂O),⁷⁸ le chlorure de trifluorométhanesulfonyle (CF₃SO₂Cl)⁷⁹ et le N-Phényl-bis(trifluorométhanesulfonimide) (PhN(SO₂CF₃)₂).⁸⁰ Cependant les réactions de ces réactifs avec des composés organométalliques tels que les organolithiens, les organomagnésiens (moins réactifs que les précédents) ou les cuprates sont décrites pour être peu ou pas efficaces.⁸¹ De ce fait, les triflones aromatiques sont majoritairement préparées par oxydation des trifluorométhylsulfures aromatiques correspondants.⁸² Je vais donc rapporter les différentes méthodes de synthèse de triflones connues.

1- Sulfonylation de Friedel-Crafts de substrats aromatiques

Les premières réactions ont été réalisées par Hendrickson et coll.⁸¹ en utilisant la réaction de sulfonylation de Friedel-Crafts catalysée par le chlorure d'aluminium. Ils utilisent un mélange stœchiométrique d'anhydride triflique et de catalyseur avec différents substrats aromatiques liquides utilisés également en tant que solvants. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1. Il est à noter que l'utilisation de CF₃SO₂Cl comme agent de sulfonylation ne conduit à aucune formation de triflone.

⁷⁸ J. Burdon, I. Farazmand, M. Stacey, J. C. Tatlow *J. Chem. Soc.* **1957**, 2574.

⁷⁹ G. Van Dyke Tiers *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1244.

⁸⁰ J. B. Hendrickson, R. Bergeron *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4607.

⁸¹ J. B. Hendrickson, K.W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3875 – 3878.

⁸² a) L. M. Yagupol'skli, B. E. Gruz *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 1219. b) D. C. Remy, K. E. Rittle, C. A. Hunt, M. B. Freedman *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1644.

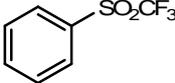
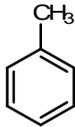
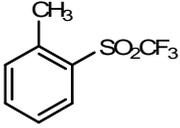
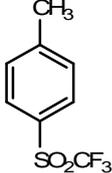
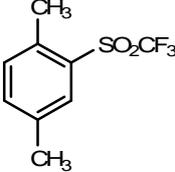
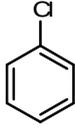
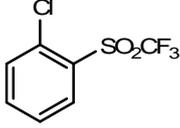
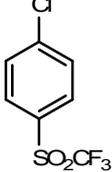
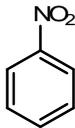
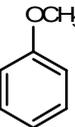
Substrat	Durée, Température	Produit(s) et Rendement(s)
	16h, t.a.	 61%
	16h, t.a.	 +  69%, 1: 2
	16h, t.a.	 73%
	72h, t.a.	 +  10%, 1: 1,5
	16h, t.a.	Pas de Triflone isolée
	72h, reflux	Pas de Triflone isolée

tableau 1

Dans cette réaction, le fait d'avoir le groupement triflyle très fortement électroattracteur lié à l'aromatique induit la désactivation de ce dernier vis-à-vis d'une autre substitution électrophile,⁸³ ceci permet d'éviter la formation de ditriflone. Notons que la phényltriflone ne se produit pas par réaction de l'anhydride triflique sur le phényllithium et que le produit principal formé dans ce cas est la diphenylsulfone.⁸⁴

D'autres substrats aromatiques représentatifs comme le naphthalène ne réagissent pas avec l'anhydride triflique et ne conduisent en aucun cas, même avec d'autres catalyseurs de Friedel-Crafts, aux triflones correspondantes.

⁸³ a) A. Senning *Chem. Rev.* **1965**, 65, 385. b) W. A. Sheppard *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1314.

⁸⁴ J. B. Hendrickson, K.W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3875 – 3878.

Les résultats obtenus par Hendrickson ont conclu que le complexe $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}/\text{AlCl}_3$ est un agent acylant faible. Les substrats aromatiques peuvent être classés⁸⁵ dans l'ordre de leur réactivité vis-à-vis des électrophiles comme suivant : anisole > naphthalène > toluène > benzène > chlorobenzène > 1,4-dibromobenzène > nitrobenzène. Ceux qui viennent après le chlorobenzène sont très peu réactifs pour être acylés avec cet agent faible, par contre ceux qui sont les plus réactifs (début du classement) semblent former des complexes π stables avec le chlorure d'aluminium qui ensuite ne se dissocient pas suffisamment pour permettre à la triflation d'avoir lieu.

Ainsi, il en découle qu'un nombre limité de substrats aromatiques légèrement activés peuvent être utilisés pour la triflation de Friedel-Crafts.

2- Réaction de l'anhydride triflique avec les réactifs de Grignard

Suite aux résultats obtenus par Hendrickson lors de sa tentative de synthèse d'une triflone aromatique par action d'un organolithien sur l'anhydride triflique, Creary⁸⁶ a utilisé les réactifs de Grignard qui doivent être moins basiques, cinétiquement, donc moins nucléophiles que les organolithiens correspondants. Contrairement à ses attentes, la réaction du bromure du phénylmagnésium avec l'anhydride triflique ne conduit qu'à 7% de la phényltriflone souhaitée accompagnée de bromobenzène comme produit majoritaire (schéma 32). En effet, une oxydation du réactif de Grignard par l'anhydride triflique se produit.

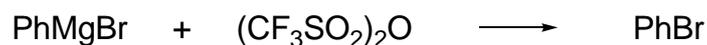


schéma 32

Le tableau 2 regroupe les résultats montrant les pourcentages des produits formés: les bromures contre les triflones.

⁸⁵ M. S. Oliver *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1914**, 33, 244.

⁸⁶ X. Creary *J. Org. Chem* **1980**, 45, 2727 – 2729.

Entrée	RMgX	% RX	% RSO ₂ CF ₃
1	C ₆ H ₅ MgBr	75	7
2	C ₆ H ₅ MgI	69	–
3	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ MgBr	72	5
4	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ MgBr	57	21
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ MgBr	81	–
6	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ MgBr	78	<2%
7	1-Naphtyl-MgBr	75	–

tableau 2

A noter que la présence de substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur l'aromatique ne semble pas modifier beaucoup la réaction. Les résultats de ce tableau montrent clairement que la réaction des bromures des arylmagnésiums ne permet pas la synthèse des aryltriflones. Creary a donc proposé un mécanisme (schéma 33) où le bromure de magnésium formé à partir du réactif de Grignard via l'équilibre de Schlenk, initie le processus d'oxydation-réduction.

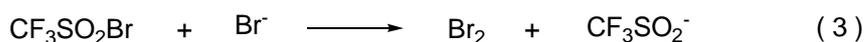


schéma 33

L'attaque nucléophile du brome sur l'anhydride triflique peut produire le bromure du trifluorométhanesulfonyle et l'ion triflate (schéma 33, (2)). La réaction du bromure du trifluorométhanesulfonyle avec le bromure pourrait donner le brome et l'ion trifluorométhanesulfinate (produit de réduction). Le bromure d'aryle pourrait ensuite se produire après la réaction du brome avec le réactif organométallique.

Pour essayer de régler le problème rencontré avec les bromures, l'auteur a utilisé les chlorures moins nucléophiles que ces derniers, il a remarqué que la réaction du chlorure d'un alkylmagnésium (*n*-octyl) avec l'anhydride triflique marche différemment qu'avec le bromure. La *n*-octyltriflone est formée avec 87% de rendement. Aussi, la *n*-butyltriflone et la benzyltriflone ont été formées avec des bons rendements. Le chlorure de l'allylmagnésium quant à lui, donne la triflone correspondante avec seulement 54% de rendement. Cette méthode semble être bonne pour la formation des alkyltriflones primaires.

Cela est compréhensible en termes de mécanisme présenté dans le schéma 33. Les réactions (2) et (3) sont censées être plus lentes avec le chlorure et par conséquent la formation de la triflone prédominera.

Après des essais sur des réactifs secondaires de Grignard qui ont abouti à de très faibles rendements en triflones correspondantes, l'espoir d'avoir la réaction de l'anhydride triflique sur les chlorures d'alkylmagnésium comme une méthode générale pour la formation des triflones, n'a pas été réalisé. Pour cela, cette méthode n'a pas été poursuivie pour d'autres triflones.

3- Préparation via un réarrangement de type thia-Fries de triflates aromatiques

Les triflates d'aryles ont été utilisés pour la préparation d'arynes par réaction d'élimination en présence de bases encombrées telle la diisopropylamine (DIPA).⁸⁷ Le choix des triflates par rapport à d'autres substrats tels les benzènesulfonates, permet d'éviter la formation de produits secondaires obtenus par exemple par *ortho*-métallation.

Récemment, Lloyd-Jones et coll.,⁸⁸ lors d'une tentative de réaction sur le triflate du 1-chloro-2-naphtalène ont découvert que les triflates aromatiques peuvent aussi conduire à un produit secondaire issu d'un réarrangement anionique de type thia-Fries (schéma 34). Ce réarrangement s'effectue par le LDA généré in situ à partir de la DIPA et du *n*-BuLi, dans des conditions douces (1 équivalent de LDA, THF, -78 °C à température ambiante).

⁸⁷ P. P. Wickham, K. H. Hazen, H. Guo, G. Jones, K. H. Reuter, W. J. Scott *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2045.

⁸⁸ J. P. H. Charmant, A. M. Dyke, G. C. Lloyd-Jones *Chem. Commun.* **2003**, 380 – 381.

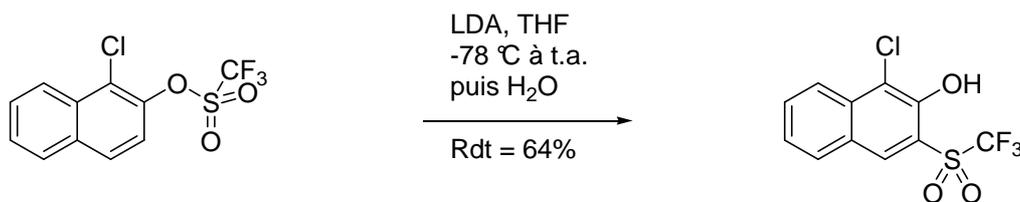


schéma 34

Les auteurs ont remarqué que la DIPA et le THF ont une influence directe sur la réaction, car quand la DIPA est utilisée en tant que solvant, les mono et bis-anilines sont formés au lieu des triflones. L'effet de la DIPA devient évident avec les substrats qui sont plus sensibles à l'élimination qu'au réarrangement. Ce type de réarrangement a été confirmé par diffraction des rayons X, d'une ditriflone dérivée du BINOL racémique (schéma 35).

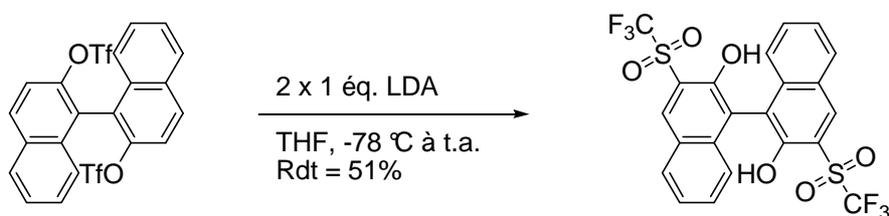


schéma 35

4- Réaction des sulfinates sur les sels de diazonium

En 2000, Zard et coll.⁸⁹ ont breveté une méthode de préparation de triflones aromatiques en faisant réagir des sels de perfluorosulfinates (spécialement le triflate de potassium) sur des sels de diazonium. Cette méthode reste toutefois limitée à des substrats aromatiques fortement désactivés dans la mesure où il s'agit d'une substitution nucléophile sur l'aromatique S_NAr . La méthode de choix est illustrée dans le schéma 36.

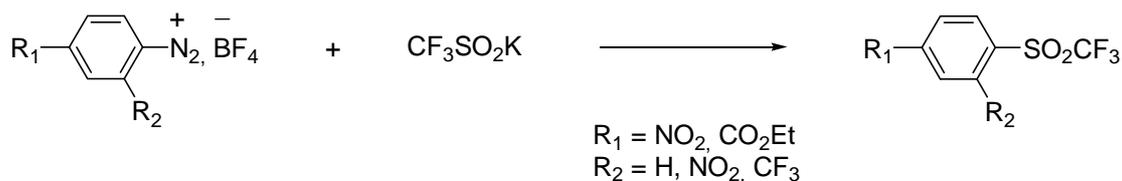


schéma 36

⁸⁹ V. Pevere, B. Quiclet-SIRE, S. Z. Zard, F. Bertrand *PCT WO 00/00467*, 6 janvier 2000.

Le groupement électroattracteur présent sur le cycle aromatique doit ainsi avoir une constante de Hammett sigma p au moins égale à 0,30 et avantageusement comprise entre 0,5 et 1,8. Le tableau 3 rassemble les résultats obtenus suivant les groupements choisis.

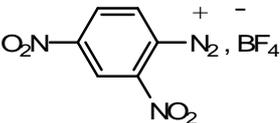
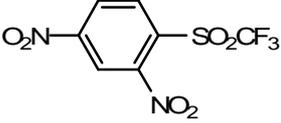
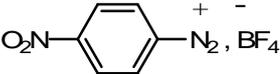
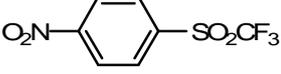
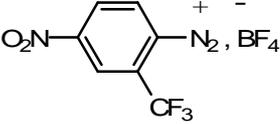
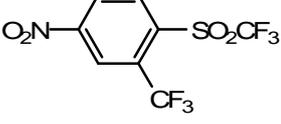
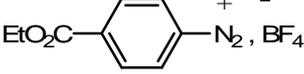
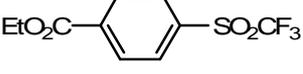
Substrat	Produit	Rendement (%)
		64
		48
		27
		14

tableau 3

5- Trifluorométhylation nucléophile utilisant le réactif de Ruppert en présence du TASF

En 1995, Yagupolskii et coll.⁹⁰ ont rapporté une méthode pour synthétiser des aryltriflones à partir de fluorures d'arylsulfonyles par action du trifluorométhyle de triméthylsilane (réactif de Ruppert) en présence de 10% de TASF (source d'anion fluorure), une procédure qui semble ne pas être affectée par la nature électronique des substituants présents sur le noyau aromatique (schéma 37).



schéma 37

⁹⁰ V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskii *Journal of Fluorine Chemistry* **1995**, 70, 255 – 257.

Dans cette procédure one-pot, le système $\text{CF}_3\text{-TMS/F}^-$ utilisé à basse température, est une source commode de groupement trifluorométhyle pour la transformation des composés aromatiques avec un soufre dans un état d'oxydation II, IV ou VI lié à un halogène (Cl, F) en composés trifluorométhylés correspondants.

En conclusion de cette étude bibliographique, la synthèse des triflones aromatiques ne semble pas si évidente. Les méthodes décrites précédemment ne donnent pas de bons rendements. Seule la méthode faisant intervenir les sels de diazonium aromatiques conduit à des rendements acceptables, à condition que l'aromatique soit substitué par des groupements très électroattracteurs. Ce qui malheureusement n'est pas le cas dans le cadre de la synthèse de notre ligand.

II. Synthèse du (R)-6,6'-Tf₂BINOL

La synthèse de ce nouveau ligand implique de réussir le greffage du groupement trifluorométhanesulfonyle sur le binaphtol. Au regard de la difficulté de synthétiser les triflones aromatiques comme il a été mentionné dans la première partie, ce greffage a nécessité à lui seul de nombreuses tentatives. Je citerai dans la suite ces différents essais avant d'exposer la voie de synthèse originale que j'ai réussie à mettre au point.

1- Les tentatives de synthèse

1) Réaction de l'anhydride triflique sur le BINOL

D'après la littérature,⁹¹ nous avons vu que cette réaction n'a eu lieu que sur un nombre limité d'aromatiques légèrement activés. Nous avons toutefois effectué un test et avons fait réagir un excès (4 équivalents) d'anhydride triflique sur le BINOL(OHex)₂ en présence de 4 équivalents de trichlorure d'aluminium dans le nitrobenzène en chauffant à 100 °C durant 12 heures (schéma 38). Cette expérience n'a conduit à aucune trace du produit attendu.

⁹¹ J. B. Hendrickson, K. W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3875 – 3878.

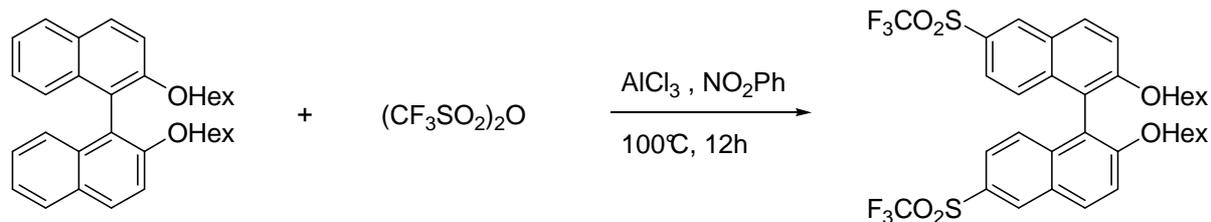


schéma 38

2) Sulfénylation par action du chlorure du trichlorométhanesulfényle

Cet essai consiste à greffer le groupement $-SCCl_3$ (schéma 39) sur le BINOL, de réaliser un échange des atomes de chlore par des fluors et d'oxyder ensuite pour aboutir au groupement triflyle. Pour voir si la réaction est possible, un premier test sur l'anisole a été effectué.

Un équivalent de Cl_3CSCl a été ajouté sur le lithien préparé à $-78^\circ C$ à partir du 4-bromoanisole. Le mélange est laissé sous agitation, à température ambiante durant une nuit. L'analyse du brut en GC-MS laisse à penser que la réaction a bien eu lieu. En projetant cet essai sur le 6,6'- Br_2 BINOL(OHex) $_2$ et en suivant la même procédure, l'analyse du brut révèle la présence de plusieurs produits qui, après purification sur colonne donnent des fractions elles-mêmes contenant plusieurs produits.

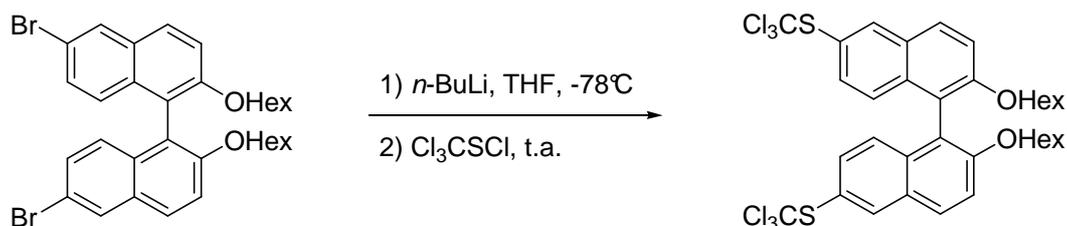


schéma 39

Finalemment, et contrairement au dérivé de l'anisole, la réaction n'a pas donné de résultats probants et vu la toxicité du réactif nous avons préféré essayer une autre méthode.

3) Sulfonation par action du sulfate de bis-triméthylsilyle (BTS)

Dans la mesure où les méthodes précédentes de synthèse ont échoué, j'ai donc choisi d'envisager une méthode passant par la réaction d'un ester sulfonique (ou de l'halogénure

sulfonique correspondant) sur le réactif de Ruppert catalysée par le TASF. Pour ce faire la préparation du diester sulfonique dérivé du binaphtol s'avère nécessaire. Le sulfate de bis(triméthylsilyle) permet d'introduire le groupe sulfonique dans des dérivés fonctionnels tels que les éthers aromatiques sans qu'il y ait de modifications notables de la fonction considérée. Les dérivés sulfoniques sont isolés sous forme de sulfonate de triméthylsilyle.⁹² En effet, ce réactif réagit avec l'anisole à reflux pour conduire au *p*-méthoxybenzènesulfonate de triméthylsilyle avec un rendement de l'ordre de 90% (schéma 40).

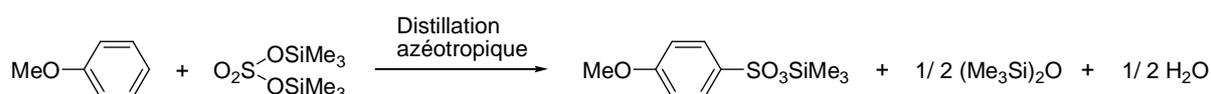


schéma 40

Dans la mesure où la même réaction serait possible avec le BINOL, le dérivé obtenu pourrait ensuite subir une méthylation pour conduire au méthyldiestersulfonate qui, par la suite et après une trifluorométhylation conduirait au groupement triflyle (schéma 41).

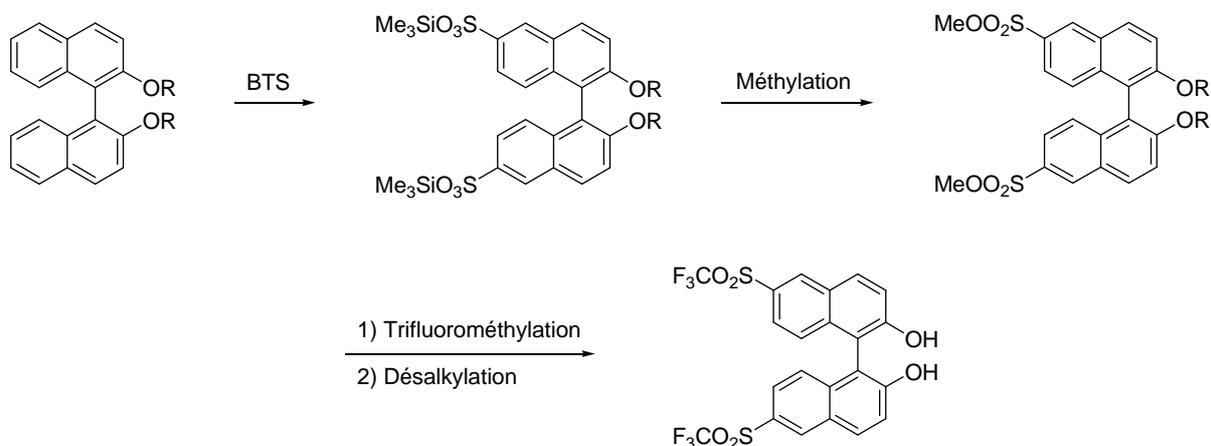


schéma 41

Après de nombreux essais sur l'étape de silylation, les conditions opératoires optimales que j'ai trouvées sont de faire réagir un large excès de BTS sur le BINOL méthylylé sans solvant durant toute une nuit à 150 °C. A noter qu'une telle température n'est pas conseillée pour la manipulation de produits optiquement actifs par suite d'un risque de racémisation. En outre, les premiers tests effectués sur les étapes suivantes ont permis de

⁹² P. Bourgeois, N. Duffaut *Bulletin de la société chimique de France* **1980**, N° 3-4, 195 – 199.

révéler certaines de leurs difficultés. De ce fait, j'ai préféré travailler dans des conditions plus douces. Pour cela j'ai décidé de faire appel à d'autres procédures.

4) Réaction d'un sel d'acide sulfinique sur un dérivé d'acide boronique

Beaulieu et coll.⁹³ ont rapporté la synthèse des sulfones aryliques à partir d'acides boroniques et de sels d'acides sulfiniques. Cette méthode a été développée par Evans et coll.⁹⁴ pour la formation d'éthers biaryliques. Après optimisation de leur travail, les meilleures conditions qu'ils ont trouvées pour cette réaction sont les suivantes: 1 équivalent molaire d'acide boronique, 1.5 équivalent molaire du sel d'acide sulfinique, 1.1 équivalent molaire de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et 2 équivalents en masse (par rapport à l'acide boronique) de tamis moléculaire 4Å dans du DMSO à température ambiante (schéma 42).

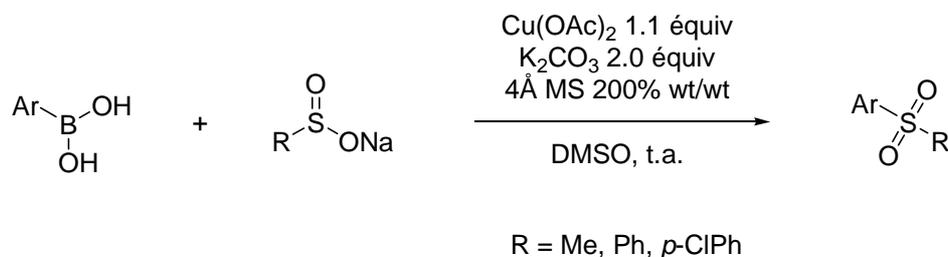


schéma 42

Les substrats pauvres et riches en électrons réagissent quasiment de la même manière pour donner de façon comparable les sulfones attendues avec de bons rendements.

J'ai donc essayé cette méthode en présence de trifluorométhanesulfinate de potassium afin de voir s'il y avait possibilité de synthétiser mon ligand en suivant cette procédure. Pour cela, deux tests ont été conduits: j'ai fait réagir le trifluorométhanesulfinate de potassium sur deux dérivés aromatiques d'acide boronique que sont les acides phényl- et 4-méthoxyphényl-boroniques dans les mêmes conditions que précédemment (schéma 43).

⁹³ C. Beaulieu, D. Guay, Z. Wang, D. A. Evans *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3233 – 3236.

⁹⁴ D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937.

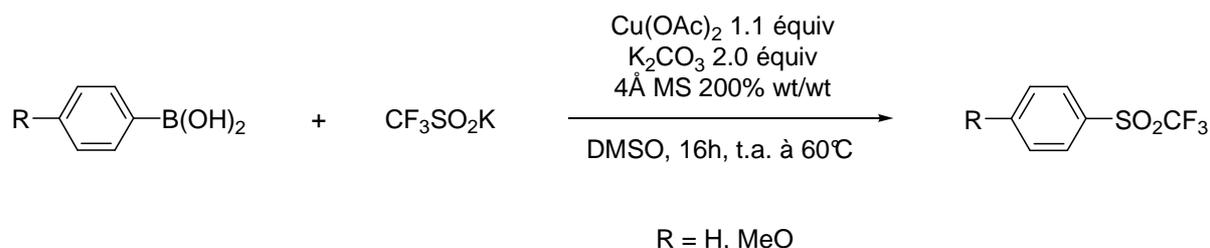


schéma 43

La RMN ^{19}F montre qu'en aucun cas la réaction n'a eu lieu et que le trifluorométhanesulfinate de potassium n'a pas réagi. La RMN ^1H indique que l'acide boronique est resté inchangé. Du point de vue réactivité, ce résultat ne semble, toutefois, pas très surprenant; le trifluorométhanesulfinate de potassium étant beaucoup moins réactif que son homologue méthylé à cause de l'effet électroattracteur du groupement trifluorométhyle. Au regard de ces résultats négatifs, j'ai choisi d'en rester à ce stade et de ce fait aucune optimisation (piégeage du cation pour augmenter la réactivité du nucléophile ni essais sur d'autres substrats plus désactivés...) n'ont été faits.

5) Passage par le dérivé de chlorure de sulfinyle

L'idée de cette tentative est d'essayer d'introduire le groupement $-\text{SOCl}$ en position 6,6' du BINOL, avant de réaliser une trifluorométhylation suivie d'une oxydation pour accéder à la fonction souhaitée (schéma 44). En effet, il est connu que la réactivité des chlorures d'arène sulfinyle est de loin supérieure à celle des chlorures d'arène sulfonyle vis-à-vis du réactif de Ruppert en présence de TASF.

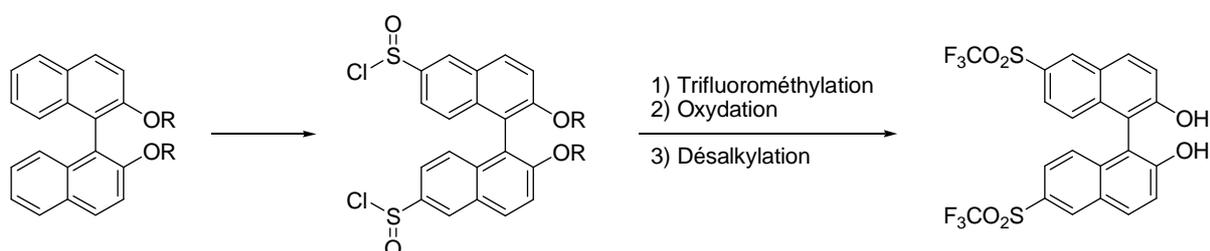


schéma 44

Plusieurs tests ont été faits pour accéder au chlorure de bis-sulfinyle dérivé du BINOL par réaction avec du chlorure de thionyle. Dans ce but j'ai fait réagir un excès de chlorure de thionyle sur du $\text{BINOL}(\text{OHex})_2$ en présence de 2% de BiCl_3 , dans les mêmes

conditions que celles décrites dans la littérature⁹⁵ où l'anisole donne 99% du chlorure de sulfinyle correspondant. Alors qu'à température ambiante la réaction ne démarre pas, à 60°C la même réaction a tendance à donner un mélange de produits issus de la décomposition thermique du chlorure de sulfinyle formé, comme signalé dans la littérature. Cette voie a donc été abandonnée.

6) *Sulfonylation par un complexe dialkylformamide/SO₂Cl₂ : une réaction apparentée à la réaction de Vilsmeier et Haak*

Cette méthode consiste à faire réagir le complexe diméthylformamide/chlorure de sulfuryle sur un aromatique activé pour conduire directement au dérivé chlorosulfonylé correspondant.

En 1966, Kojtscheff et coll.⁹⁶ ont trouvé que l'anisole réagit à haute température avec une quantité stœchiométrique de DMF/SO₂Cl₂ pour donner le chlorure de *p*-anisole sulfonylé avec un très bon rendement (schéma 45).

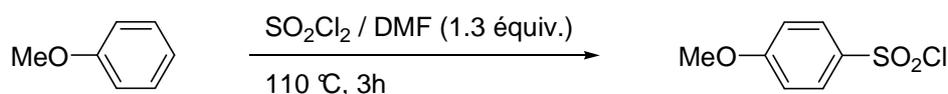


schéma 45

Le complexe formé par les deux entités mentionnées ci-dessus est présenté dans le schéma 46:

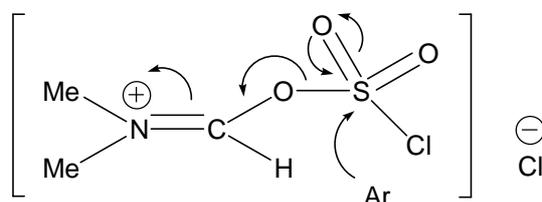


schéma 46

Le transfert de cette méthode sur le BINOL protégé n'a malheureusement pas conduit au produit attendu. En effet, on observe que la réaction a du mal à démarrer à 80°C.

⁹⁵ M. Peyronneau, N. Roques, S. Mazières, C. Le Roux *Synlett* **2003**, 5, 631 – 634.

⁹⁶ T. Kojtscheff, F. Wolf, G. Wolter *Zeitschrift fuer Chemie* **1966**, 6(4), 148.

En augmentant la température on aboutit à la décomposition du produit. De plus, j'ai constaté un problème de miscibilité des réactifs avec le substrat. Afin de pallier ce problème, le DMF a été remplacé par le dibutylformamide sans donner de résultat satisfaisant.

2- Synthèse du ligand

Après toutes ces tentatives infructueuses, j'ai pu finalement trouver une voie de synthèse efficace et originale de mon ligand. En résumé, cette synthèse, qui a été d'abord mise au point sur le BINOL racémique avant d'être appliquée sur le produit optiquement pur, commence par la réaction du dioxyde de soufre (SO₂) sur le dérivé lithié issu du produit dibromé, lui-même obtenu par une méthode différente de celle décrite dans la littérature.⁹⁷ Le sulfinate de lithium formé est alors traité par le chlorure de sulfuryle pour donner le dérivé bis-chlorosulfonylé. La réaction du fluorure d'argent sur ce dernier conduit au dérivé bis fluorosulfonylé du BINOL, qui après trifluorométhylation permet d'obtenir la triflone attendue. Finalement, le ligand est obtenu après désalkylation utilisant le tribromure de bore (BBr₃) avec un rendement global, après 7 étapes, de 52% en partant du R-BINOL. Cette synthèse est détaillée ci-après.

1) Synthèse du précurseur: le dérivé dibromé

Le 6,6'-Br₂BINOL est devenu un précurseur commun pour de nombreuses modifications sur le BINOL en ces mêmes positions. Il a été initialement préparé par Cram en 1979 et coll.⁹⁸ en faisant réagir du dibrome (Br₂) sur le BINOL à -75 °C dans le dichlorométhane avec un rendement de 99% en partant de 2g de BINOL et 94% quand 18g de produit de départ sont engagés. Ce dérivé dibromé doit être ensuite protégé (protection des hydroxyles sous la forme d'un éther d'alkyle) avant de subir les modifications nécessaires. Dans mon cas, j'ai commencé par une méthylation des fonctions phénoliques. Puis, pour des raisons de solubilité du BINOL méthylyé dans l'acétonitrile (solvant de l'étape suivante) j'ai préparé le 6,6'-Br₂BINOL(OHex)₂ qui a été synthétisé par Pu et Coll.⁹⁷ après la réaction du BINOL dibromé avec le 1-iodohexane dans l'acétone en présence de K₂CO₃, le produit est obtenu avec un rendement de 95%.

⁹⁷ Q-S. Hu, D. Vitharana, G-Y. Liu, V. Jain, M. W. Wagaman, L. Zhang, T. R. Lee, L. Pu *Macromolecules* **1996**, 29, 1082 – 1084.

⁹⁸ G. D. Y. Sogah, D. J. Cram *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3035.

En me basant sur les travaux de Carreño, Ruano et coll.⁹⁹ qui ont rapporté l'utilisation de la *N*-bromosuccinimide (NBS) dans l'acétonitrile comme réactif de bromation doux et régiospécifique pour les éthers aromatiques et les dérivés du naphthalènes, j'ai choisi d'éviter le dibrome toxique en essayant de faire la bromation en utilisant la NBS. Pour ce faire, j'ai choisi de protéger d'abord le BINOL puis d'en faire ensuite la bromation.

Le BINOL(OHex)₂ est ainsi obtenu avec un rendement quantitatif en suivant la même procédure que celle utilisée pour préparer le BINOL(OMOM)₂.¹⁰⁰ La bromation a été ensuite réalisée par action de la NBS légèrement en excès dans l'acétonitrile à température ambiante, pour donner le dérivé 6,6'-Br₂BINOL(OHex)₂ avec 99% de rendement (schéma 47).

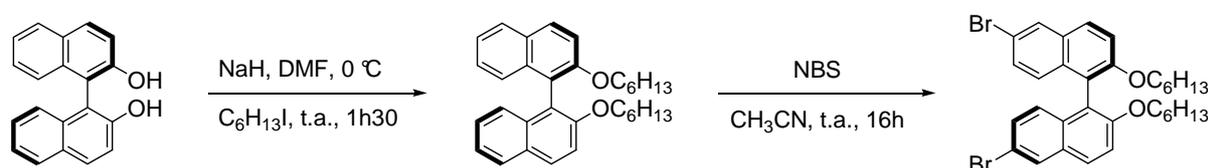


schéma 47

2) Synthèse du ligand proprement dit

Suite aux travaux de Hamada et coll.¹⁰¹ concernant la synthèse des chlorures d'arylsulfonyles à partir des halogénures d'aryles, j'ai pu synthétiser le dérivé chlorosulfonyl-BINOL. Tout d'abord, le sulfinat de lithium correspondant est préparé par la réaction du lithien avec le dioxyde de soufre, procédure déjà publiée avec les réactifs de Grignard et les alkyllithiums en 1979 par Pinnick et coll.¹⁰² Plus précisément une solution du lithien correspondant dans le THF est ajoutée à -60 °C sur une solution de SO₂ condensé dans du THF à la même température pour donner le 6,6'-(SO₂Li)₂BINOL(OHex)₂ qui sera utilisé sans purification dans la suite de cette synthèse. Le chlorure de sulfonyle correspondant est obtenu avec 80% de rendement par action de chlorure de sulfuryle SO₂Cl₂ dans le pentane à froid sur le sel de sulfinat préparé précédemment (schéma 48).

⁹⁹ M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328 – 5331.

¹⁰⁰ Nicolas Giuseppone, *Thèse de l'université Paris-XI*, 06 Juillet **2000**.

¹⁰¹ T. Hamada, O. Yonemitsu *Synthesis* **1986**, 852 – 854.

¹⁰² H. W. Pinnick, M. A. Reynolds *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 160.

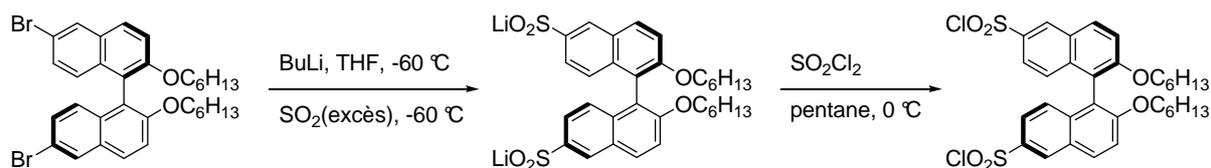


schéma 48

Afin d'appliquer la méthode de trifluorométhylation décrite par Yagupolskii et coll.,¹⁰³ il m'a fallu faire dans un premier temps un échange d'halogène puis substituer le chlore par un atome de fluor. Cette substitution a été réalisée en présence de fluorure d'argent en me basant sur d'autres travaux de Yagupolskii.¹⁰⁴ Cette méthode permet d'obtenir le dérivé bis-fluorosulfonylé avec un rendement de 95% (schéma 49).

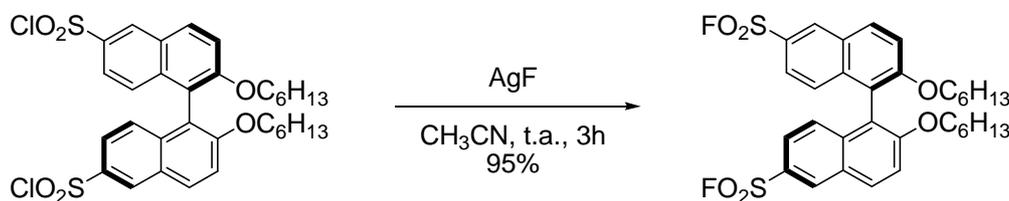


schéma 49

L'étape suivante consiste en la trifluorométhylation nucléophile catalysée par le TASF et permet d'accéder à la triflone visée avec 80% de rendement. Le ligand 6,6'-Tf₂BINOL est enfin obtenu avec un rendement de 87% après clivage du groupement hexyle afin de déprotéger les deux fonctions phénols (schéma 50). Cette désalkylation a été réalisée par le tribromure de bore BBr₃, composé bien connu pour permettre le clivage des éthers dans des conditions douces tout en respectant d'autres groupements fonctionnels.¹⁰⁵

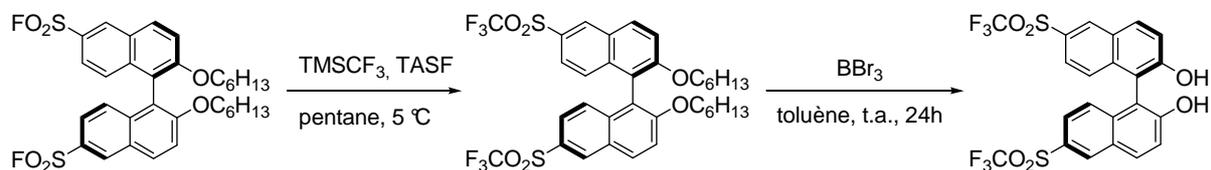


schéma 50

¹⁰³ V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskii *Journal of Fluorine Chemistry* **1995**, 70, 255 – 257.

¹⁰⁴ R. Y. Garlyauskajte, S. V. Sereda, L. M. Yagupolskii *Tetrahedron* **1994**, 50, 6891 – 6906.

¹⁰⁵ M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni *Synthesis* **1983**, 249 – 282.

Finalement, la même méthode appliquée au (*R*)-BINOL a permis d'obtenir le (*R*)-6,6'-bis(trifluorométhanesulfonyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle énantiomériquement pur après sept étapes avec un rendement global de 52% à partir du (*R*)-BINOL engagé.¹⁰⁶ Ce composé a été caractérisé par les méthodes classiques. Des monocristaux de ce composé ont permis d'en établir la structure par diffraction des rayons X (schéma 51) et de vérifier la non racémisation du BINOL engagé au cours de la synthèse.

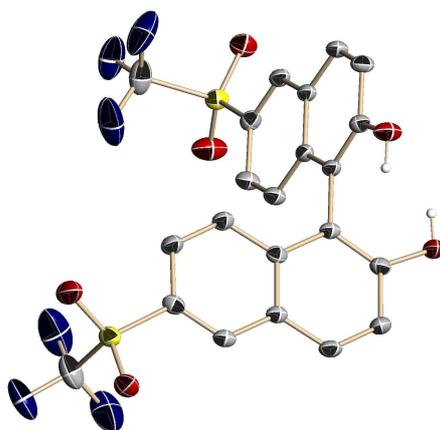


schéma 51

Cette structure donne un angle de torsion de $76,3^\circ$ (78° pour le BINOL). D'autre part, la distance entre les deux atomes d'oxygènes des noyaux naphthalènes du ligand est de $3,45 \text{ \AA}$, ce qui montre qu'il n'y a pas de liaison hydrogène intramoléculaire. En effet, même pour une liaison hydrogène faible, la longueur doit être dans un intervalle de $2,2 - 3,2 \text{ \AA}$.¹⁰⁷ A noter l'existence d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre deux molécules de ligand, présentes dans la même maille qui présente une longueur de $2,72 \text{ \AA}$.

Etant donné que le groupement triflyle est très fortement électroattracteur, sa présence sur le BINOL doit avoir un impact sur l'acidité de ce dernier. Il serait évidemment très intéressant d'avoir des valeurs de l'acidité (pK_a) des différents dérivés du BINOL, mais malheureusement des problèmes techniques ont empêché, jusqu'ici, l'obtention de valeurs expérimentales fiables. Devant cette difficulté expérimentale, on peut se demander si la théorie peut apporter des éclaircissements. Pour cela, une étude théorique a été menée.

¹⁰⁶ O. Mouhtady, H. Gaspard-Iloughmane, A. Laporterie, C. Le Roux *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4125 – 4128.

¹⁰⁷ M. S. Taylor, E. N. Jacobsen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520 – 1543.

3- Calcul des charges par étude théorique

Il n'est pas évident de calculer « ab initio » le pK_a d'un acide dans l'eau, puisque les effets de solvatation de l'anion sont très importants et pas faciles à calculer avec précision. Cependant, il est communément admis que si l'on compare une série de composés R-OH apparentés, l'acidité sera d'autant plus importante que la charge négative sur l'atome d'oxygène est réduite.

Il existe plusieurs façons de calculer la distribution de charge (densité électronique) dans une molécule. De nos jours, la méthode des « charges naturelles » est souvent utilisée¹⁰⁸ car l'expérience nous a montré que les résultats ainsi obtenus sont moins sensibles aux détails techniques du calcul telle la nature de la base d'orbitales atomiques utilisées, que ceux obtenus par des méthodes plus anciennes comme celle de Mulliken¹⁰⁹ par exemple.

Kobayashi et coll.¹¹⁰ ont déjà présenté de tels résultats pour plusieurs ligands dérivés du BINOL substitués en positions 3,3' et/ou 6,6' par des groupements électroattracteurs. Toutefois, nous n'avons pas pu trouver beaucoup de détails dans leur publication concernant les calculs.

En effet, les auteurs n'ont pas précisé la base d'orbitales atomiques utilisée. D'après leurs résultats numériques, il paraît qu'ils ont utilisé la base dite STO-3G ; or celle-ci est une base simple-zéta (minimale) et de manière générale les résultats numériques obtenus à partir d'une telle base sont peu fiables.¹¹¹ Il nous a donc semblé important d'étudier notre (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL avec une série d'autres dérivés mais avec une base beaucoup plus flexible. Nous avons donc choisi la base dite 6-31G(d), qui est de type double-zéta, avec l'ajout de fonctions de polarisation sur tous les atomes à l'exception de l'hydrogène.¹¹²

¹⁰⁸ J. E. Carpenter, F. Weinhold *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1988**, 169, 41.

¹⁰⁹ R. S. Mulliken *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833.

¹¹⁰ Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3292.

¹¹¹ "Ab Initio Molecular Orbital Theory", W. J. Hehre, L. Radom, P. von R. Schleyer, J. A. Pople, Wiley, 1986.

¹¹² P. C. Hariharan, J. A. Pople *Theo. Chim. Acta* **1973**, 28, 213.

Nous avons fait appel à la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) dans sa version dite B3LYP, dont les performances sont maintenant bien reconnues.¹¹³ Nous avons utilisé le logiciel Gaussian 03 pour tous nos calculs.¹¹⁴

Dans un premier temps, nous avons optimisé la géométrie des différents composés, en imposant la symétrie C₂. Nous présentons les charges sur les atomes d'oxygène dans quatre dérivés de BINOL différents : le BINOL, le 6,6'-Br₂BINOL, le 6,6'-(CF₃)₂BINOL et le nouveau 6,6'-Tf₂BINOL. Il y avait 52 paramètres géométriques indépendants à optimiser dans le cas des deux premiers, 61 pour le dérivé trifluorométhylé et 71 pour notre ligand.

Nous avons vérifié dans le cas du BINOL que la conformation « cis » des deux liaisons O-H (celle observée expérimentalement) est plus stable que la conformation « trans ». La différence d'énergie est de 32,0 kJ/mol au niveau théorique utilisé ici (B3LYP/6-31G(d)).

En comparant la structure optimisée dans le cas du 6,6'-Tf₂BINOL avec les données obtenues par diffraction de rayons X, nous constatons que les valeurs de la plupart des longueurs et angles de liaison sont très bien reproduites par les calculs quantiques. Les différences sont généralement inférieures à 0,02 Å ou 2°, c'est-à-dire moins de 2%, sauf autour de l'atome de soufre, où nous trouvons des différences qui montent jusqu'à 0,04 Å. Il se peut que la base utilisée ici ne soit pas assez grande pour un atome de soufre dans l'état d'oxydation VI (hypervalent). A signaler aussi que la valeur calculée de l'angle dièdre entre les deux noyaux naphthalènes est de 89°, tandis que la valeur expérimentale dans le cristal est de 76°. Ce désaccord ne nous semble pourtant pas très inquiétant, car ce paramètre géométrique est peut-être sensible aux effets de « packing » dans le cristal.

Le tableau 4 regroupe les valeurs des charges calculées sur les atomes d'oxygène dans les quatre composés mentionnés précédemment.

¹¹³ "A Chemist's Guide to Density Functional Theory", 2nd edition, W. Koch, M. C. Holthausen, Wiley-VCH, 2001.

¹¹⁴ Gaussian 2003, M. J. Frisch et al, Gaussian Inc., 2004.

Ligand	Charge sur l'O (e)
BINOL	-0.6827
6,6'-Br ₂ BINOL	-0.6790
6,6'-(CF ₃) ₂ BINOL	-0.6767
6,6'-Tf ₂ BINOL	-0.6697

tableau 4

Selon Kobayashi et coll., la charge sur les atomes d'oxygène du BINOL est de -0,227 e, une valeur *très* différente de celle calculée ici (-0,6827 e) en utilisant une meilleure base ; nous insistons sur le fait que nos résultats devraient remplacer ceux des auteurs cités.

Les résultats du tableau 4 prouvent que le groupement triflyle est le plus électroattracteur et que l'influence de ce groupement dans les positions 6 et 6' est plus importante que celle du Br ou du CF₃. Les différences de charge sur les atomes d'oxygène peuvent sembler assez faibles (seulement 0,013 e entre le BINOL et notre ligand), mais il faut savoir que le pK_a est assez sensible à cette charge : par exemple, la différence de pK_a entre le CF₃COOH et le CH₃COOH est de 5.01, mais la différence de charge calculée sur les atomes O(H) n'est que de 0,0286 e. Nous en déduisons que la différence de pK_a entre le BINOL et le ligand doublement substitué par SO₂CF₃ devrait être conséquente.

Chapitre III

Application en Catalyse Asymétrique

Chapitre III. Application en catalyse asymétrique

Dans le chapitre précédent, nous avons vu la synthèse du nouveau dérivé du BINOL, le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL ainsi que sa caractérisation par les méthodes analytiques classiques et par diffraction de rayons X.

Ce chapitre comprend les premières applications de ce nouveau ligand en catalyse asymétrique. Une première grande partie concernera la catalyse organométallique, une seconde moins développée portera sur l'organocatalyse.

I. Catalyse Organométallique

La catalyse énantiosélective utilisant des complexes métalliques chiraux représente une des méthodes les plus générales et les plus flexibles pour la synthèse asymétrique.¹¹⁵ Les métaux déjà utilisés sont connus pour présenter une gamme d'activités qui peuvent être influencées par les propriétés des ligands. La déficience électronique ou l'acidité de Lewis du centre métallique est l'une des propriétés les plus importantes étudiées dans beaucoup de transformations asymétriques. En termes de symétrie, les ligands de symétrie C₂ en particulier, possédant une chiralité axiale ont trouvé une large utilité en catalyse asymétrique.¹¹⁶ De ce fait, après la synthèse de mon ligand, il m'a fallu déterminer son efficacité dans la catalyse de différentes réactions présentées ci-après.

¹¹⁵ R. Noyori *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 187 – 208.

¹¹⁶ H. B. Kagan *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, **1985**; Vol. 5, 1 – 39.

1- Addition énantiosélective de dialkylzinciques aux aldéhydes

1) Introduction

L'addition énantiosélective du diéthylzinc aux aldéhydes compte parmi les méthodes les plus largement utilisées pour la formation de la liaison carbone-carbone en synthèse organique. Dans les dernières années, l'addition catalytique énantiosélective du diéthylzinc aux aldéhydes a beaucoup attiré l'attention à cause de son potentiel dans la préparation d'une variété d'alcools secondaires chiraux. Ainsi cette réaction est devenue l'une des réactions test classique afin d'évaluer le potentiel catalytique et/ou énantiosélectif des nouveaux ligands dérivés du BINOL.¹¹⁷

Cette réaction a été étudiée par Nakai¹¹⁸ et Chan¹¹⁹ indépendamment, utilisant du tétraisopropoxyde de titane avec du BINOL (schéma 52). Plusieurs facteurs comme le choix du solvant, la température de la réaction, le rapport molaire ligand/métal sont connus pour affecter l'énantiosélectivité du système catalytique. Les auteurs ont trouvé que le rapport ligand/Ti(O*i*-Pr)₄ est le facteur clé déterminant l'énantiosélectivité, un rapport de 1:7 respectivement donnant les meilleurs résultats.

En effet, l'avancement de la réaction est faible lorsque le BINOL est utilisé en quantité équivalente à celle du titane. Cette observation est en accord avec d'autres résultats rapportés sur des réactions similaires, l'explication propose donc un besoin dans la réaction d'une quantité supplémentaire de tétraisopropoxyde de titane libre, sans BINOL, en tant que co-catalyseur.¹²⁰

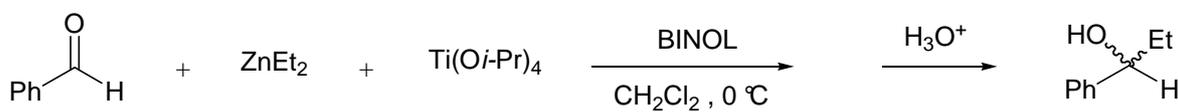


schéma 52

¹¹⁷ J. Balsells, T. J. Davis, P. Carroll, P. J. Walsh *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336 – 10348.

¹¹⁸ M. Mori, T. Nakai *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233 – 6236.

¹¹⁹ F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, R. Cao, A. S. C. Chan *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585 – 589.

¹²⁰ D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171.

2) Application du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL

J'ai voulu tester mon ligand pour savoir si, complexé au titane, il conduirait à des systèmes catalytiques efficaces. Pour cela, j'ai réalisé l'addition du diéthylzinc au 2-bromobenzaldéhyde catalysée par le complexe ligand/Ti(O*i*-Pr)₄ : 1/7 (schéma 53).

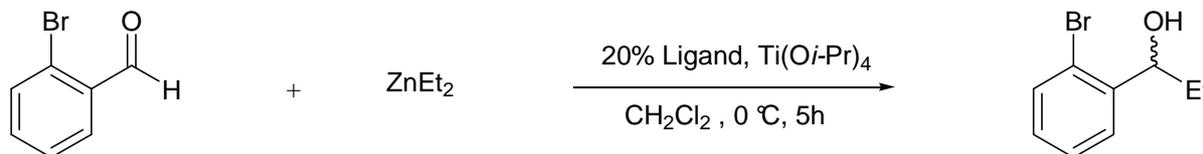


schéma 53

Cet essai a été fait d'abord avec du (*R*)-BINOL puis avec le nouveau (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL pour comparer leur activité, les résultats obtenus sont les suivants:

Ligand	Conversion (%)	ee (%)
(<i>R</i>)-BINOL	99	60,5
(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	97	65,7

tableau 5

Ces résultats sont quasiment identiques, ce qui montre que l'efficacité de notre ligand est comparable à celle du BINOL et que la présence des groupements triflyles sur le noyau aromatique n'induit pas de modification notable d'énantiosélectivité et n'empêche pas la formation d'un complexe organométallique capable de catalyser la réaction.

Le fait de ne pas avoir amélioré la sélectivité de la réaction n'est pas très surprenant. En effet, les données de la littérature indiquent que cette réaction ne semble pas être affectée par des effets électroniques induits par le ligand utilisé. Ainsi, la sélectivité de l'addition du diéthylzinc aux aldéhydes paraît plutôt influencée par les effets stériques, ce qui implique que les ligands inducteurs des meilleures sélectivités soient ceux substitués en position 3 ou 3,3' par des groupements encombrants qu'ils soient chélatants (base de Lewis) ou non. Des travaux récents concernant ce type de ligands ont été publiés traitant des cas où ces derniers

sont complexés au titane¹²¹ pour assurer la catalyse, ou d'autres en l'absence de ce dernier, c'est le cas où les ligands complexent directement l'agent alkylant pour l'activer.¹²²

2- Réaction énantiosélective des imines avec les éthers d'énols silylés (type-Mannich)

1) Introduction bibliographique

La réaction asymétrique type-Mannich est l'une des réactions les plus importantes pour la formation de la liaison carbone-carbone en synthèse organique. Elle conduit à la formation de β -aminocétones ou esters chiraux,¹²³ qui sont des précurseurs chiraux pour l'assemblage et la synthèse de plusieurs produits biologiques très importants.¹²⁴ Ce n'est que récemment que la version catalytique et énantiosélective de cette réaction a été étudiée.

En 1997, Kobayashi et Coll. en ont rapporté le premier vrai exemple, en étudiant la réaction des imines avec des énolates silylés utilisant comme catalyseur un complexe de zirconium (IV) et du BINOL.¹²⁵ Après un screening préalable de différents métaux, le zirconium a été retenu comme centre métallique pour cette réaction. En préparant le complexe catalytique, les auteurs ont remarqué que dans la solution homogène obtenue en mélangeant du $Zr(Ot-Bu)_4$ et du (*R*)-BINOL dans le dichlorométhane, apparaît un précipité après une vingtaine de minutes. Ils ont pensé que ce résultat indiquerait la formation d'une structure oligomérique ou polymérique du catalyseur qui pourrait expliquer la faible sélectivité de la réaction.

Pour éluder ce problème, la réaction a été étudiée en présence de divers additifs permettant d'améliorer la sélectivité, toute une gamme a été examinée et les dérivés d'imidazole se sont avérés très prometteurs.

¹²¹ a) H. Kodama, J. Ito, A. Nagaki, T. Ohta, I. Furukawa *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, *14*, 709 – 714. b) Q.-S. Guo, B. Liu, Y.-N. Lu, F.-Y. Jiang, H.-B. Song, J.-S. Li *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3667 – 3671. c) T. Harada, K. Kanda *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3817 – 3819. d) B. Liu, F.-Y. Jiang, H.-B. Song, J.-S. Li *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2149 – 2153. e) Y.-C. Qin, L. Liu, M. Sabat, L. Pu *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335 – 9348.

¹²² a) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1561–1568. b) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474 – 6484.

¹²³ M. Arend, B. Westermann, N. Risch *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044 – 1070.

¹²⁴ E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 893.

¹²⁵ H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153 – 7154.

Trois ans plus tard, dans le but d'améliorer le rendement et la sélectivité de la réaction, les mêmes auteurs ont réalisé une étude plus approfondie en étudiant l'impact des divers facteurs.¹²⁶ Chose remarquable, l'excès énantiomérique augmente d'une façon notable quand le catalyseur est préparé avec un ligand porteur de groupements électroattracteurs tels (*R*)-6,6'-X₂BINOL (schéma 54).

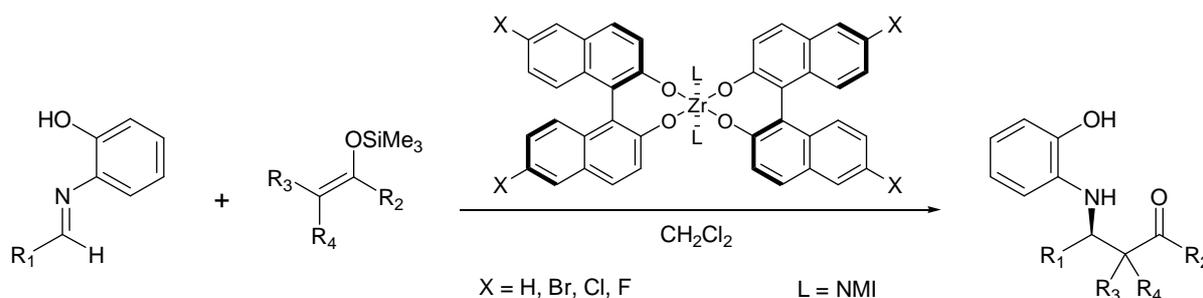


schéma 54

L'acidité de Lewis du zirconium est accrue par l'introduction de ces groupements. Il a été confirmé par la suite que l'effet de ces substituants est un facteur très important pour l'obtention de bons rendements, d'énantiosélectivités élevées et particulièrement, pour l'augmentation du turnover du catalyseur.

2) Réaction sur l'imine dérivée du 1-naphtalène-carboxaldéhyde

Bien que les complexes formés entre les aldéhydes et les acides de Lewis chiraux soient crus pour être rigides,¹²⁷ ceux avec les imines sont connus pour être flexibles. Ils ont souvent plusieurs conformères stables (incluant les isomères *E* et *Z* des imines).¹²⁸ Par conséquent, dans l'addition sur les imines catalysée par des acides de Lewis chiraux, plusieurs états de transition peuvent exister qui ont comme résultat de diminuer les sélectivités. Pour cela, l'utilisation de l'imine bidentate formée à partir du 1-naphtalène-carboxaldéhyde et du 2-aminophénol (schéma 55) devrait remédier à ce problème.

¹²⁶ H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180 – 8186.

¹²⁷ a) E. J. Corey, J. J. Rohde, A. Fischer, M. D. Azimioara *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33. b) E. J. Corey, J. J. Rohde *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 38. c) E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699.

¹²⁸ a) C. G. McCarty *The Chemistry of the Carbon–Nitrogen Double Bond*, S. Patai, Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1970; Chapter 9. b) J. Biørge, D. R. Boyd, C. G. Watson, W. B. Jennings *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 757.

Les résultats de la réaction de l'énolate de triméthylsilyle dérivé de l'isobutyrate de méthyle avec l'imine dérivée du 1-naphtalène-carboxaldéhyde, catalysée par les complexes de zirconium et des différents dérivés du BINOL sont rassemblés dans le tableau 6.

Ligand	Temps (h.)	Rendement (%)	ee (%)
(<i>R</i>)-6,6'-BINOL	30	Quant.	58
(<i>R</i>)-6,6'-Br ₂ BINOL	16	Quant.	92
(<i>R</i>)-6,6'-Cl ₂ BINOL	16	98	93
(<i>R</i>)-6,6'-F ₂ BINOL	16	90	87

[Zr] = 10% ; Température = -45 °C ; [Zr]/ligand/NMI = 1/2.2/1.2.

tableau 6

Ces résultats montrent clairement la supériorité des dérivés halogénés du BINOL par rapport au dérivé non substitué.

Vu l'intérêt de cette réaction, j'ai décidé d'étudier l'efficacité catalytique du nouveau (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL dans la réaction asymétrique type-Mannich pour pouvoir le comparer aux autres dérivés rapportés précédemment. Comme réaction type, j'ai choisi les mêmes substrats utilisés par Kobayashi, à savoir l'imine du 1-naphtalène-carboxaldéhyde et l'énolate silylé dérivé de l'isobutyrate de méthyle. La réaction a donc été conduite dans les mêmes conditions, à savoir avec le catalyseur [Zr]/ligand/NMI = 1/2.2/1.2, dans le dichlorométhane (schéma 55).

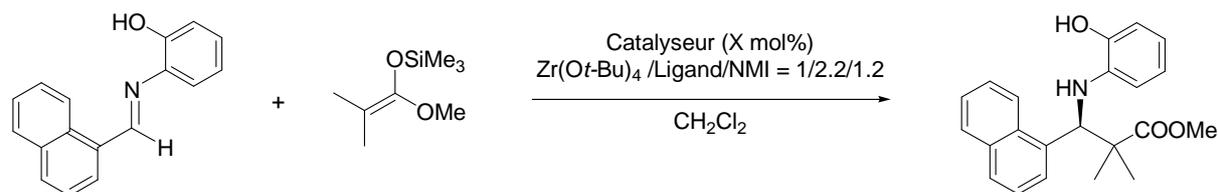


schéma 55

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 7 :

Entrée	[Zr] mol%	Ligand	T (°C)	T (h)	Rdt (%)	ee (%)
1	10	(<i>R</i>)-BINOL	-45	30	Q	58
2	10	(<i>R</i>)-6,6'-Br ₂ BINOL	-45	16	Q	92(84)*
3	10	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-45	16	Q	51
4	2	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-78	16(1)	Q(88)	66
5	0.1	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-78	16	6	66
6	2	(<i>R</i>)-BINOL	-78	2	6	nd
7	2	(<i>R</i>)-6,6'-Br ₂ BINOL	-78	2	65	68
8	2	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-78	2	99	66
9	2	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-95	4	95	72
10	2	(<i>R</i>)-BINOL	-95	4	0	–
11	0.5	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-95	4	50	80

* Au laboratoire un ee de 84% au lieu de 92% publié a été obtenu.

tableau 7

Ces résultats montrent clairement l'activité très importante de notre ligand vis-à-vis de cette réaction, il est en fait toujours actif même à de très faibles concentrations (entrées 5 et 11) et à une température très basse (-95 °C) pour laquelle le BINOL se révèle totalement inactif (entrées 9 et 10). Il en résulte que l'introduction du groupement trifluorométhanesulfonyle (triflyle = Tf) est fortement bénéfique pour le turnover du catalyseur, dans les mêmes conditions le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL s'avère supérieur aussi bien par rapport au (*R*)-BINOL qu'au (*R*)-6,6'-Br₂BINOL (entrées 6, 7 et 8).

Dans la continuité de beaucoup de résultats observés, notre ligand conduit, aux plus basses températures, à des excès énantiomériques supérieurs (entrées 3, 4 et 11). A noter que ce phénomène n'est pas transposable au dérivé bromé, puisqu'à -78 °C la sélectivité (ee = 68%) est nettement plus faible que celle obtenue à -45 °C (entrées 2 et 7).

Une autre différence que j'ai remarquée entre le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL et son homologue bromé se présente en changeant le rapport Zr(*Ot*-Bu)₄/Ligand dans la composition

du complexe catalytique. En effet, les réactions que j'ai réalisées avec ces 2 ligands séparément n'ont pas donné des résultats similaires. Ces dernières ont été effectuées à -78 °C durant 2h, avec les mélanges [Zr]/ligand/NMI = 1/1/1.2 et 1/2.2/1.2 avec chaque ligand. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 8:

[Zr] mol%	Ligand	[Zr]/Ligand	Rdt (%)	ee (%)
2	(<i>R</i>)-6,6'-Br ₂ BINOL	1/2	65	68
2	//	1/1	33	61
2	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	1/2	99	66
2	//	1/1	95	67

tableau 8

Ces résultats laissent entrevoir que les complexes catalytiques formés avec ces deux ligands pourraient ne pas avoir la même structure voire la même formule. Ceci méritera une étude mécanistique pour connaître la vraie nature des complexes catalytiques formés.

3) Réaction sur l'imine dérivée du *p*-chlorobenzaldéhyde

Kobayashi et coll. ont rapporté l'utilisation d'un autre dérivé du BINOL porteur aussi d'un groupement électroattracteur, à savoir le (*R*)-6,6'-(CF₃)₂BINOL¹²⁹ dans la même réaction impliquant d'autres imines, parmi elles celle dérivée du *p*-chlorobenzaldéhyde.

Mes premières expériences montrent que le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL est aussi efficace pour cette réaction, bien que l'optimisation de cette dernière reste nécessaire. Les premiers résultats obtenus dans les mêmes conditions que la littérature figurent dans le tableau 9:

Entrée	[Zr] mol%	Ligand	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	ee (%)
1 ¹²⁹	2	(<i>R</i>)-6,6'-(CF ₃) ₂ BINOL	-78	16	>99	83
2	2	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-78	16	85	66
3	0.5	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	-78	16	41	65

tableau 9

¹²⁹ H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8180 – 8186.

Ces résultats confirment la grande activité de notre ligand puisqu'il est actif même à une faible concentration telle 0.5% en Zr. Toutefois, les excès énantiomériques obtenus mériteraient une optimisation (rapport Zr/ligand, T °C...) qui faute de temps n'a pas encore été faite.

4) Etude de la structure du complexe catalytique

Etant donné les différentes structures pouvant être envisagées de ces complexes catalytiques (structure binucléaire, mononucléaire, structure complexe...), une étude structurale me paraît cruciale, afin de mieux comprendre la nature des interactions mises en jeu, ainsi que celle des états de transition pour essayer d'améliorer la sélectivité de la réaction.

L'étude faite par Kobayashi et coll. concernant la structure du catalyseur chiral qu'ils ont utilisé dans la catalyse énantiosélective de la réaction type Mannich, conclut que ce dernier a une forme symétrique. En fait, l'étude par RMN ^1H et ^{13}C du catalyseur préparé à partir d'un mélange $\text{Zr}(\text{O}t\text{-Bu})_4/(\text{R})\text{-6,6' -Br}_2\text{BINOL/NMI} = 1/2/2$ a montré que le rapport des composants du catalyseur est bien 1/2/2 et que les noyaux naphthalènes sont équivalents. En plus la RMN ^{13}C présente un pic correspondant au carbone phénolique à un déplacement de 159.6 ppm, alors que le même carbone phénolique du dérivé bromé libre résonne à 152.7 ppm. Il en résulte que l'entité Zr-O-Ar existe dans le complexe. Au regard de ces résultats, la structure proposée est présentée dans le schéma 56:

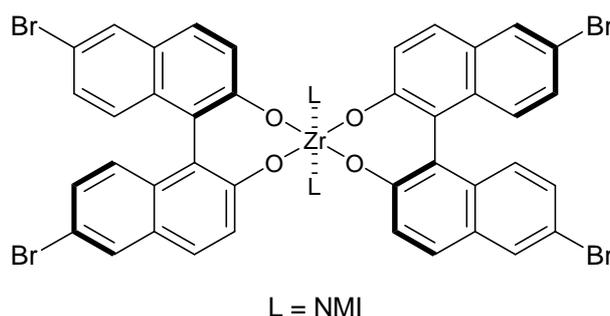


schéma 56

En ce qui concerne le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL, la première tentative de cristallisation du système catalytique n'a pas amené à des cristaux pour découvrir la structure de son complexe au zirconium. Pour cela, j'ai mené une étude par RMN; les résultats obtenus sont comparables à ceux de Kobayashi.

En RMN ^{13}C , les noyaux naphthaléniques semblent être équivalents, en plus, le carbone phénolique du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL qui résonne à 157 ppm a été déblindé vers 164.2 ppm. On pourrait donc à priori envisager la même structure.

La même étude faite à partir du mélange Zr(*Ot*-Bu)₄/*(R)*-6,6'-Tf₂BINOL/NMI = 1/1/2 n'a pas donné un spectre clair et bien défini. Ce qui n'est pas en accord avec les résultats obtenus (tableau 8) qui montrent des valeurs identiques pour les deux mélanges (Zr/ligand = 1/1 et 1/2). Cela laisserait à penser que nous n'avons pas la même entité catalytique dans les deux cas.

Par contre, en essayant d'étudier le complexe du zirconium formé in situ à partir de Zr(*Ot*-Bu)₄, du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL et de N-méthylimidazole (NMI), nous avons découvert de façon tout à fait fortuite un résultat très intéressant ; des cristaux dont la structure ne ressemble pas à celle présentée précédemment, mais qui présente un complexe de formule Zr₄(μ -Tf₂BINOLate)₆(μ_3 -OH)₄ et ne contenant pas de NMI (schéma 57). D'après la littérature, c'est la première structure de ce type connue avec le zirconium. En effet, une structure similaire a déjà été rapportée par Mikami et coll.¹³⁰ avec le titane.

¹³⁰ K. Mikami, M. Ueki, Y. Matsumoto, M. Terada *Chirality* **2001**, *13*, 541 – 544.

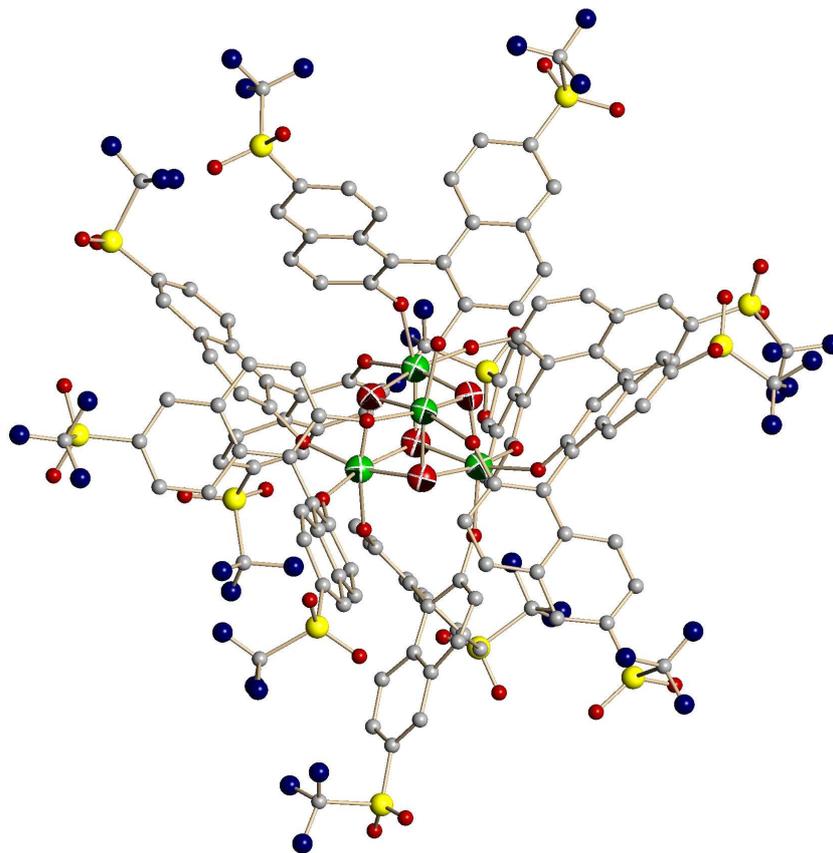


schéma 57

La structure de ce « cluster » montre un cœur inorganique formé de quatre atomes de zirconium pontés par quatre atomes d'oxygène formant une structure cubique. Ce cube est entouré par six molécules de (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL. Chaque atome de zirconium est hexacoordiné, il est lié à trois atomes d'oxygènes du cœur et trois molécules de (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL. La liaison Zr–O du cœur de longueur 2,149–2,204 Å est légèrement plus longue que celle du ligand de longueur 1,995–2,012 Å.

D'autre part, l'angle de torsion des molécules de ligand formant le cluster de valeur 75,7–77,4° reste quasiment égal à celui mesuré pour une molécule de ligand libre (76,3°).

Ce cluster stable de zirconium s'est avéré plus sélectif vis-à-vis de la réaction de Mannich que le catalyseur formé in situ. En fait, la réaction de l'imine dérivée du 1-naphtalène-carboxaldéhyde et du 2-aminophénol avec l'éther d'énol silylé dérivé de l'isobutyrate de méthyle catalysée par 2% molaire du cluster donne, après 16 heures à -45 °C, quantitativement le produit attendu avec 76% d'excès énantiomérique contre 51% pour le complexe formé in situ.

Tout récemment, un complexe de même structure a été indépendamment obtenu par Kobayashi et coll.¹³¹ avec le dérivé (*R*)-6,6'-Br₂BINOL et a montré des résultats similaires en catalyse.

3- Réaction d'ouverture d'époxydes par des amines aromatiques

Les travaux concernant cette réaction ont été effectués au Laboratoire de Catalyse Moléculaire de l'Université Paris XI à Orsay, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Dr. Jacqueline Collin.

La réaction d'ouverture d'époxydes par des amines, avec la réaction d'aminohydroxylation asymétrique,¹³² est la voie d'obtention la plus directe de β -aminoalcools naturels ou non naturels. Les réactions d'aminolyse d'époxydes nécessitent généralement des températures élevées ainsi que l'emploi de larges excès d'amine.¹³³ L'utilisation d'activateurs de type acides de Lewis permet de réaliser ces réactions dans des conditions plus douces.

1) Réactions catalysées par des acides de Lewis chiraux impliquant le BINOL ou ses dérivés

T. Inaba et coll.¹³⁴ ont décrit l'aminolyse d'époxydes méso par la benzylamine catalysée par un complexe de titane complexé par du BINOL comme le montre le schéma 58:

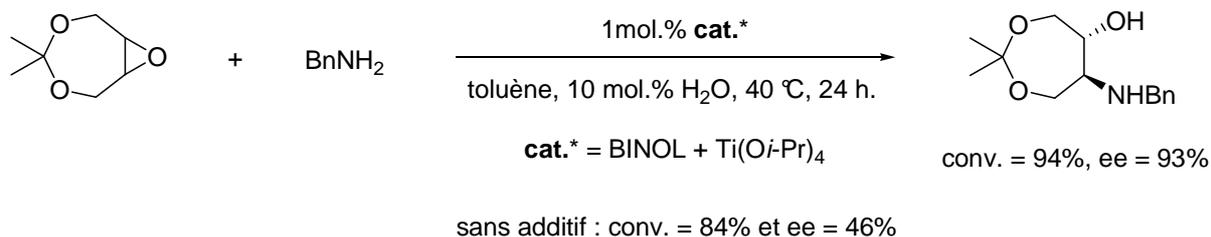


schéma 58

¹³¹ K. Saruhashi, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11232 – 11235.

¹³² a) P. O'Brien *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 326 – 329. b) G. Li, H.-H. Chang, K. B. Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451 – 454.

¹³³ L. R. Reddy, M. A. Reddy, N. Bhanumati, K. R. Rao *Synlett* **2000**, 339 – 340.

¹³⁴ S. Sagawa, H. Abe, Y. Hase, T. Inaba *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4962 – 4965.

A noter que la quantité de catalyseur utilisé est très faible et que les auteurs utilisent de l'eau comme additif, afin d'améliorer le rendement et d'avoir une bonne sélectivité. Les atomes d'oxygène du cycle permettent une coordination bidentate de l'époxyde sur le titane pour conduire à la formation d'un complexe hexacoordiné de géométrie bipyramide trigonale.

La structure de l'époxyde doit être choisie de façon précise pour que celui-ci adopte une conformation spatiale adaptée à la géométrie du complexe de titane. Ainsi, les époxydes représentés dans le schéma 59 ne sont pas réactifs.

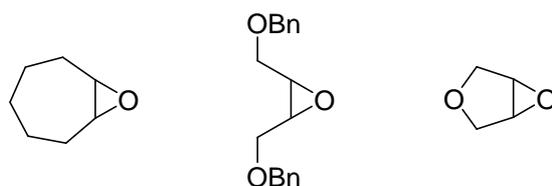


schéma 59

Après avoir étudié l'aminolyse d'époxydes catalysée par le trichlorure de samarium, Wu et coll.¹³⁵ ont testé une version asymétrique de cette catalyse en utilisant un catalyseur à base du BINOL, préparé in situ. La préparation du catalyseur et un exemple de réaction catalytique sont représentés dans le schéma 60:

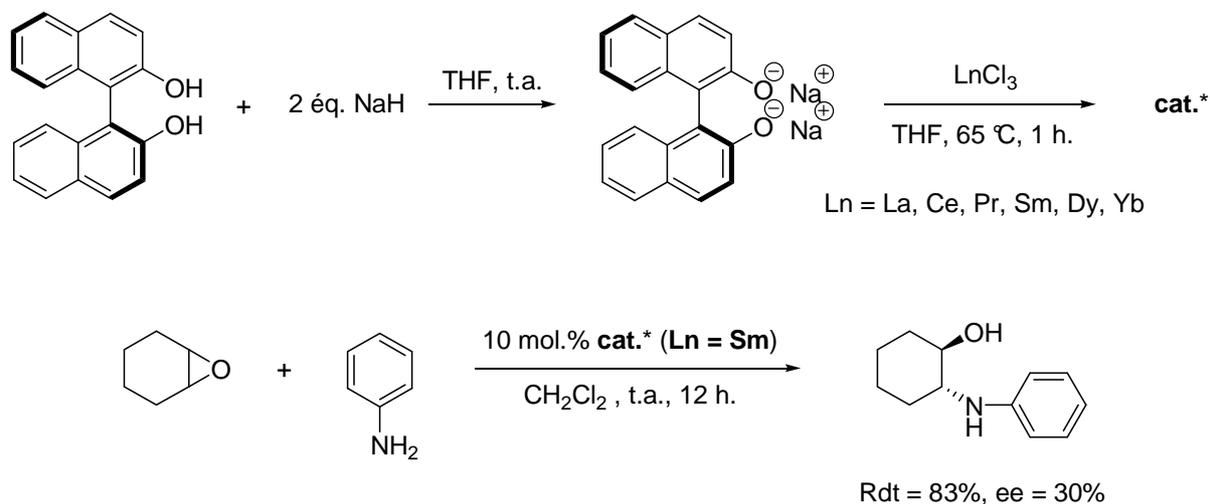


schéma 60

¹³⁵ X.-L. Fu, S.-H. Wu *Synthetic Commun.* **1997**, 27, 1677 – 1683.

Les auteurs n'ont pas étudié la structure du catalyseur, le produit de la réaction est obtenu avec un faible excès énantiomérique.

Un autre système catalytique utilisant également l'ytterbium a été mis au point par Hou et coll.¹³⁶ Le catalyseur est formé de triflate d'ytterbium, du (*R*)-BINOL et d'un additif : la diphenylbenzylamine. En fait, de meilleures énantiosélectivités sont obtenues avec une amine tertiaire plutôt qu'avec des amines primaires ou secondaires ; finalement, les meilleurs résultats sont obtenus quand la diphenylbenzylamine est utilisée dans le toluène. La préparation du catalyseur et un exemple de réaction catalytique sont représentés dans le schéma 61.

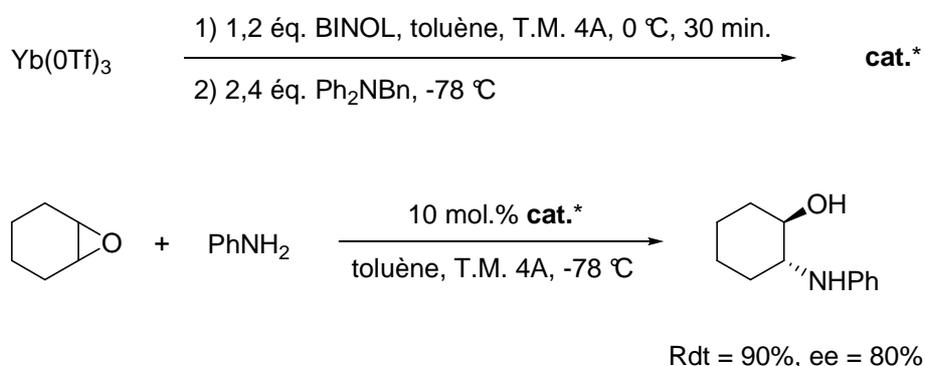


schéma 61

Dans ce système, le catalyseur est formé in situ après l'addition sur le triflate d'ytterbium en solution dans le toluène de 1,2 équivalents de ligand et 2,4 équivalents d'additif comme dans les réactions étudiées par Kobayashi.

Shibasaki et coll.¹³⁷ ont réalisé par la suite la synthèse de la 4-déméthoxydaunomycine, une anthracycline artificielle récemment développée pour des intérêts pharmacologiques, dont l'étape introduisant l'asymétrie de la molécule est une réaction d'ouverture d'époxyde énantiosélective catalysée par un complexe de praséodyme. La préparation du catalyseur ainsi que l'étape de l'ouverture d'époxyde sont représentées dans le schéma 62 :

¹³⁶ X.-L. Hou, J. Wu, L.-X. Dai, L.-J. Xia, M.-H. Tang *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1747 – 1752.

¹³⁷ A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki *Tetrahedron* **2002**, 58, 75 – 82.

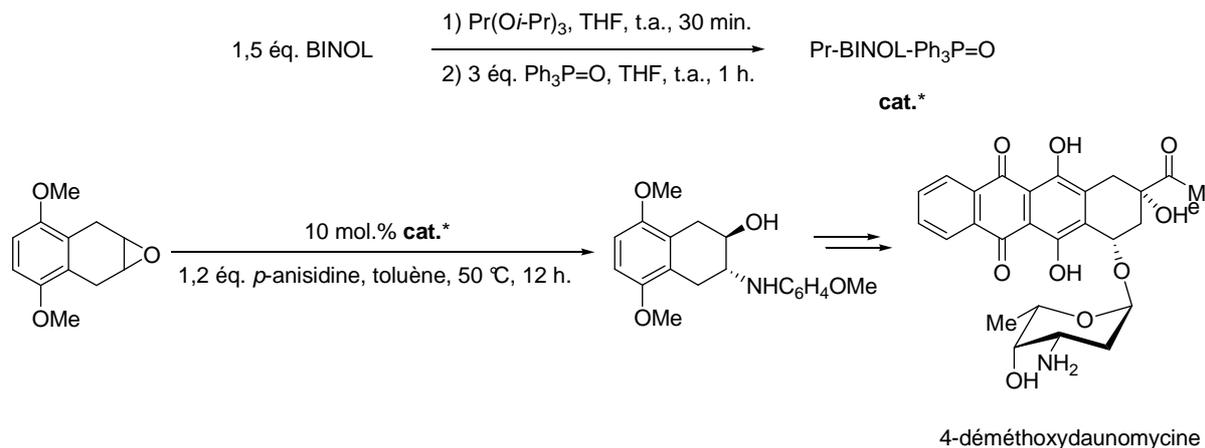


schéma 62

Jacqueline Collin et coll., avaient examiné l'activité catalytique du diiodure de samarium pour la réaction d'ouverture d'époxydes par diverses amines. Ce dernier ayant montré une efficacité intéressante dans des conditions douces, les auteurs ont donc testé une famille de complexes asymétriques de lanthanides pour la catalyse de ces réactions. Récemment, ils ont rapporté l'utilisation d'un complexe de samarium et du BINOL.¹³⁸ La préparation du catalyseur et un exemple de réaction catalytique sont représentés dans le schéma 63 :

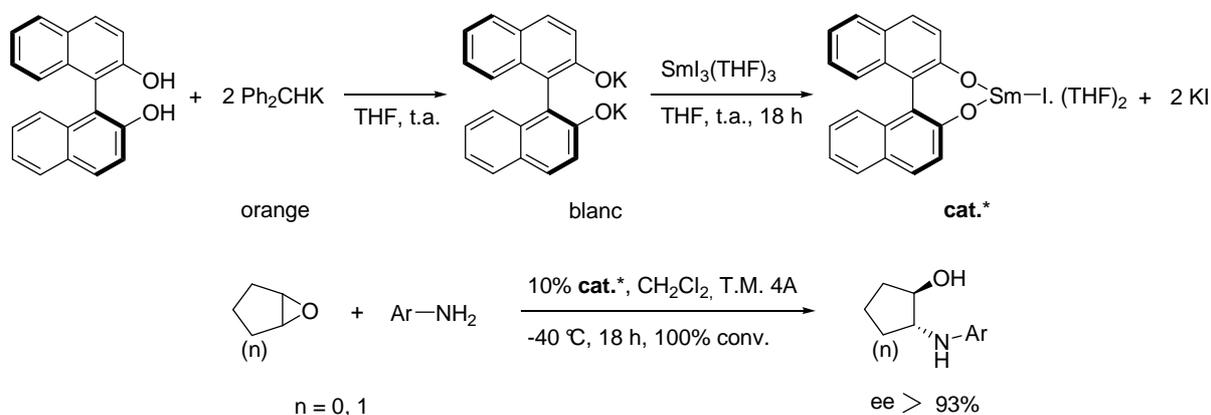


schéma 63

De très bons excès énantiomériques ont été obtenus à -40 °C avec les époxydes à 5 et à 6 chaînons utilisant l'aniline, l'*ortho*- et la *para*-anisidine.

¹³⁸ F. Carrée, R. Gil, J. Collin *Org. Lett.* **2005**, 7, 1023 – 1026.

Cependant, l'époxyde du cycloheptène s'est révélé inactif et n'a pas permis d'obtenir le β -aminoalcool correspondant avec ce type de complexe. En effet, la réaction en version non asymétrique de l'aniline avec l'époxyde à 7 chaînons catalysée par le diiodure de samarium donne après 24 heures à température ambiante de très faibles quantités (<10%) du produit.¹³⁹

2) Application du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL

a) Synthèse du complexe

Malgré l'efficacité du complexe catalytique rapporté par J. Collin et coll. sur différents époxydes et les bons résultats obtenus, quelques uns tels l'époxyde du *cis*-stilbène et l'époxyde du cycloheptène n'étaient pas bien réactifs. Les β -aminoalcools correspondants sont obtenus avec de très faibles quantités (le produit issu de l'ouverture de l'époxyde à 7 chaînons n'est détecté que sous formes de traces par chromatographie gazeuse).

Nous avons donc voulu engagé notre (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL dans le challenge de produire ces β -aminoalcools et voir s'il conduit avec le samarium à un complexe plus compétitif que celui formé avec le BINOL.

La synthèse du complexe est présentée dans le schéma 64 :

¹³⁹ F. Carrée, R. Gil, J. Collin *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7749 – 7751.

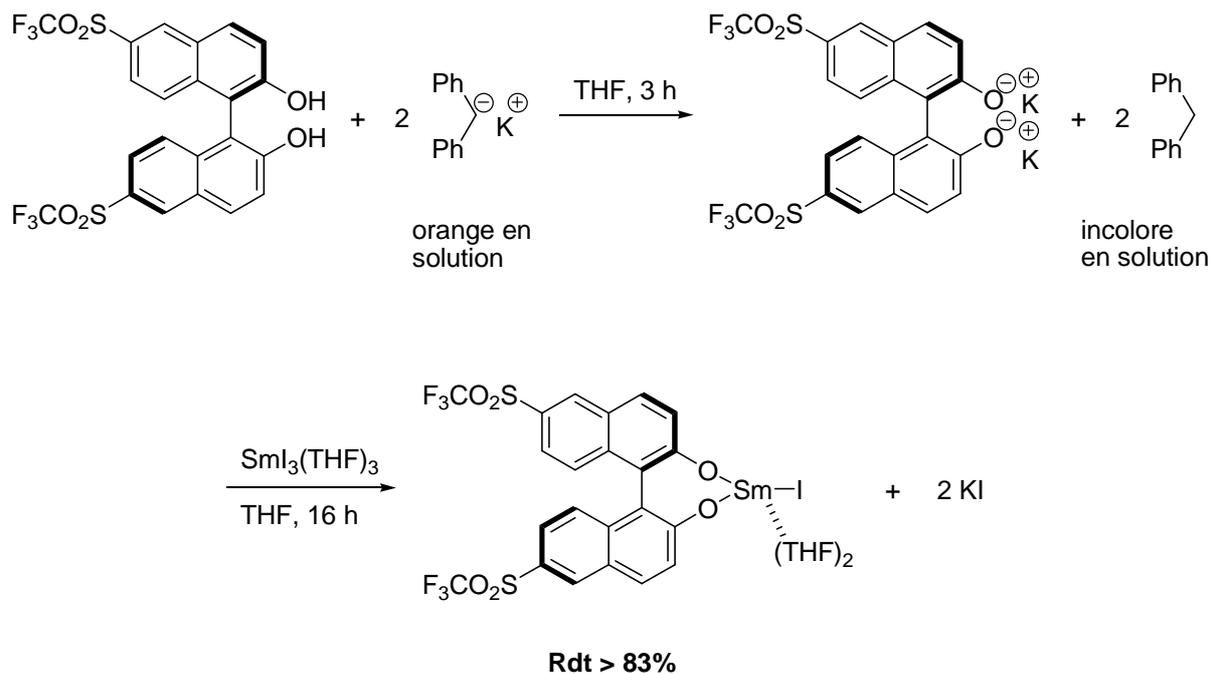


schéma 64

Le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL est déprotoné par deux équivalents de sel de potassium du diphenylméthane. Ce dernier est totalement soluble dans le tétrahydrofurane et présente une couleur orange foncée. Lors de l'ajout de ce sel à la solution du ligand dans le tétrahydrofurane, celui-ci se décolore instantanément pour reformer du diphenylméthane et le dianion précipite. La solution reste orange après l'ajout de la totalité de la base et nous estimons que le dialcoolate de potassium est entièrement formé une fois que la solution surnageante a entièrement perdu sa coloration orange. Le dianion est ensuite additionné lentement à une suspension de triiodure de samarium dans le tétrahydrofurane.

Dans les conditions d'addition optimisées (complète décoloration de la solution), nous observons la formation d'un précipité blanc d'iodure de potassium qui indique que la réaction a bien eu lieu. Le complexe soluble dans le tétrahydrofurane est séparé du précipité par centrifugation en boîte à gants. Après évaporation du solvant et trois lavages à l'hexane afin d'éliminer le diphenylméthane formé au cours de la première étape, le complexe est stocké en boîte à gants.

Cette méthode a d'abord été appliquée, par l'équipe parisienne, à la synthèse de complexes de lanthane et de samarium complexés par le BINOL.

b) Utilisation du complexe de samarium

Vu la difficulté d'ouverture de l'époxyde du cycloheptène, nous avons décidé d'aborder directement les époxydes les moins réactifs vis-à-vis des complexes préparés à partir du BINOL sans commencer par les époxydes relativement faciles à ouvrir. Notre choix s'est porté donc sur l'époxyde du *cis*-stilbène et l'époxyde du cycloheptène avec l'*o*- et la *p*-anisidine comme amine aromatique (schéma 65).

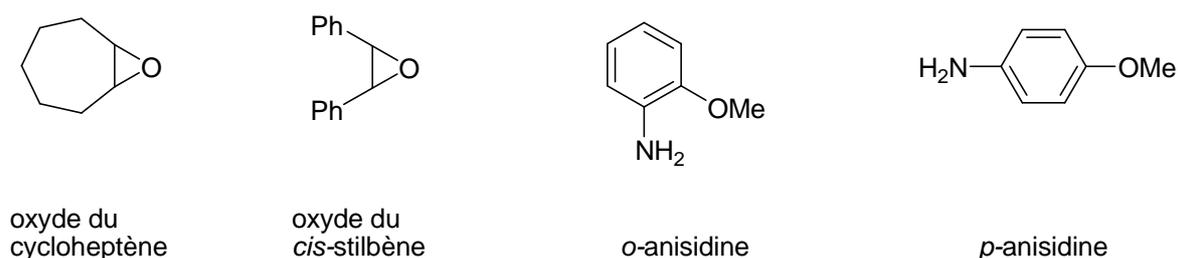


schéma 65

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Entrée	Epoxyde	Amine	T (°C)	Temps	Conv. (%)	ee (%)
1	<i>cis</i> -stilbène	<i>o</i> -anisidine	t.a.	3 jours	81	13
2	cycloheptène	<i>o</i> -anisidine	t.a.	40 h.	100	19
3	//	<i>p</i> -anisidine	t.a.	40 h.	100	17
4	//	<i>o</i> -anisidine	40	16 h.	100	9
5	//	<i>p</i> -anisidine	40	16 h.	100	20

tableau 10

Le complexe catalytique de samarium issu du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL s'est avéré beaucoup plus actif que celui formé par le BINOL.

En effet, le produit issu de l'ouverture de l'époxyde de *cis*-stilbène n'avait été obtenu qu'avec 12% de rendement et 25% d'excès énantiomérique après la réaction avec l'*o*-anisidine à température ambiante.¹⁴⁰ En plus, l'époxyde du cycloheptène, en utilisant le BINOL, ne donnait qu'une très faible quantité (<10%) du β -aminoalcool correspondant. Par contre, ces deux époxydes ont pu être aminolysés grâce à l'utilisation du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL

¹⁴⁰ Fabien Carrée, *Thèse de l'université Paris-XI*, 03 Novembre 2004.

complexé au samarium avec des taux de conversion très élevés. Toutefois, les excès énantiomériques obtenus restent faibles et méritent d'être optimisés.

A ce sujet, à plus basse température la réaction de l'époxyde du cycloheptène avec l'*o*-anisidine n'a pas donné de meilleur excès énantiomérique.

4- Autres réactions

Après ces quelques applications du nouveau (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL en catalyse, d'autres réactions ont été testées avec ce ligand, mais d'une façon très ponctuelle. Il s'agissait parfois d'un et un seul test seulement à titre indicatif, afin d'avoir un aperçu sur l'activité de ce nouveau dérivé du BINOL. Ces essais ouvriront la porte devant des perspectives de ce nouveau ligand, qui comporteront des études plus approfondies des réactions, des optimisations des conditions opératoires ou même des éventuelles modifications, surtout en position 3,3' de notre ligand.

1) Oxydation asymétrique des sulfures en sulfoxydes

Les sulfoxydes optiquement actifs sont des intermédiaires utiles dans la synthèse de différentes molécules chirales.¹⁴¹ Leur préparation a été étudiée durant plusieurs années et reste jusqu'aujourd'hui d'un grand intérêt. Les deux procédures les plus populaires employées pour la synthèse des sulfoxydes chiraux sont : la résolution optique des sulfonates diastéréomériques ou leurs analogues et l'oxydation asymétrique directe des sulfures prochiraux. Le BINOL, sous forme de complexe préparé in situ avec le titane a été utilisé comme catalyseur pour la réaction d'oxydation.

a) Quelques exemples catalytiques utilisant le BINOL ou ses dérivés

Uemura et coll.¹⁴² ont utilisé le (*R*)-BINOL comme auxiliaire chiral dans la réaction d'oxydation asymétrique des sulfures en sulfoxydes (schéma 66). Ils ont trouvé que cette dernière se conduit catalytiquement et de façon souvent plus énantiosélective que dans les

¹⁴¹ a) H. B. Kagan, T. Lukaas In *Transition Metals for Organic Synthesis*; M. Beller, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; Vol. 2, p 361. b) M. C. Carreño *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717 – 1760. c) S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1086 – 1093.

¹⁴² N. Komatsu, Y. Nishibayashi, T. Sugita, S. Uemura *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5391 – 5394.

conditions rapportées par Kagan et coll.¹⁴³ lesquelles utilisent le tartrate du diéthyle comme source chirale.

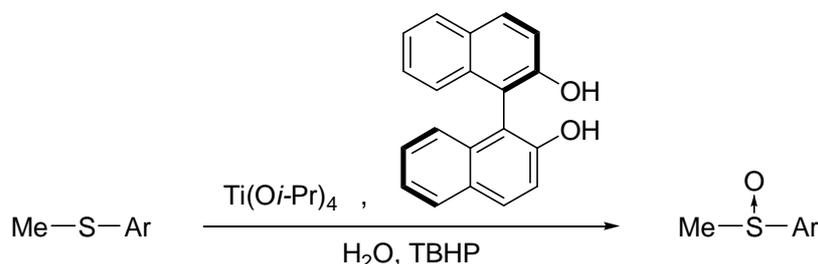


schéma 66

L'agent oxydant utilisé est l'hydroperoxyde du *t*-butyle, le catalyseur étant utilisé avec 10% molaire de titane, avec Ti(Oi-Pr)_4 : BINOL = 1 : 2 en présence d'un excès d'eau (jusqu'à trois équivalents). En l'absence de cette dernière, de faibles excès énantiomériques sont obtenus.

Un an après, les mêmes auteurs ont fait une étude plus approfondie sur cette réaction.¹⁴⁴ Ils ont trouvé que la présence d'eau n'est pas seulement nécessaire pour la sélectivité, mais aussi pour maintenir l'activité catalytique du complexe du titane avec le temps. La nature du solvant de la réaction a aussi montré un effet remarquable sur l'excès énantiomérique du sulfoxyde. Ce dernier est encore plus élevé lorsque l'oxydation est effectuée à l'air libre que si elle est conduite sous atmosphère inerte d'argon.

Cette étude a enfin abouti à une remarque intéressante à savoir que l'excès énantiomérique du sulfoxyde ainsi que la concentration de la sulfone (le principal produit secondaire de l'oxydation) augmentent avec l'avancement de la réaction. Ainsi le temps de réaction est un facteur important qu'il faut inclure comme paramètre d'optimisation.

Récemment, Yudin et coll.¹⁴⁵ ont comparé l'activité du (*R*)-BINOL avec celle du (*R*)-F₈-BINOL (schéma 67)¹⁴⁶ dans l'oxydation asymétrique des sulfures en sulfoxydes en présence de l'hydroperoxyde du *t*-butyle. Ils ont trouvé que le système (*R*)-F₈-BINOL/Ti est

¹⁴³ S. H. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135.

¹⁴⁴ N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529 – 4533.

¹⁴⁵ a) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155 – 3211. b) L. J. P. Martyn, S. Pandiaraju, A. K. Yudin *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, *603*, 98 – 104.

¹⁴⁶ A. K. Yudin, L. J. P. Martyn, S. Pandiaraju, J. Zheng, A. Lough *Org. Lett.* **2000**, *2*, 41 – 44.

plus sélectif dans le dichlorométhane que celui du (*R*)-BINOL/Ti pour les faibles concentrations.

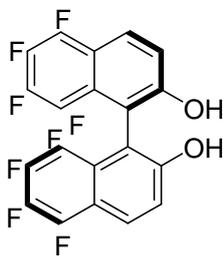


schéma 67

L'optimisation qu'ils ont faite a montré que l'Hydroperoxyde de cumyle (CHP) dans le chloroforme conduit à de très bons excès énantiomériques et que la présence d'eau (deux équivalents par rapport aux substrats) est cruciale pour le système.

L'amélioration de la sélectivité dans cette réaction, due à la présence des atomes de fluor sur le BINOL m'a incité à tester le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL.

b) Application du (R)-6,6'-Tf₂BINOL

Le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL a été donc utilisé dans la réaction d'oxydation de sulfures en sulfoxydes, plus précisément l'oxydation du méthyl-*p*-tolylsulfure (schéma 68).

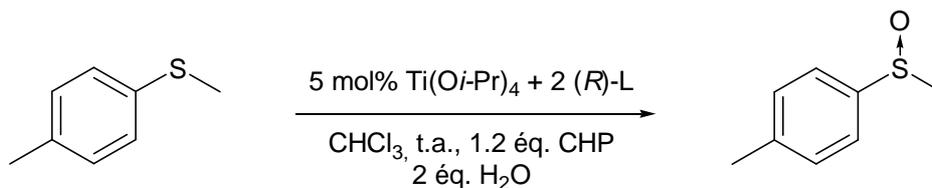


schéma 68

Les conditions de la réaction choisies sont les mêmes que celles rapportées précédemment par Yudin afin de pouvoir comparer les différents ligands. Le résultat obtenu, avec ceux de la littérature, est présenté dans le tableau 11:

Entrée	Ligand	Temps (h.)	Rdt (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)-BINOL	42	69	3 (<i>R</i>)
2	(<i>R</i>)-F ₈ -BINOL	4.5	n.d.	86 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i>)-F ₈ -BINOL	18	55	80 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL	4.5	60	35 (<i>S</i>)

tableau 11

Différents facteurs (nature de l'agent oxydant, solvant, quantité d'eau, rapport Ti/L, température, temps, etc.) pouvant influencer la sélectivité de la réaction, ce résultat paraît très encourageant pour poursuivre l'étude. Le système catalytique formé avec le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL est très actif. Pour un premier essai sans aucune optimisation, l'excès énantiomérique du sulfoxyde obtenu s'avère prometteur.

2) Réaction de Friedel-Crafts énantiosélective

a) Introduction

La réaction de Friedel-Crafts est une réaction très connue et est considérée comme l'une des réactions les plus importantes pour la formation de la liaison carbone-carbone en synthèse organique.¹⁴⁷ Elle est une des plus anciennes réactions catalysées par les acides de Lewis.

Traditionnellement, l'alkylation et l'acylation de Friedel-Crafts impliquent respectivement, des halogénures d'alkyles ou d'acyles qui sont activés par un acide de Lewis pour réaliser une substitution électrophile sur la liaison carbone-hydrogène de l'aromatique.

La réaction asymétrique de Friedel-Crafts des composés aromatiques avec les composés α -dicarbonylés constitue une procédure simple pour la préparation des dérivés optiquement actifs de l'acide mandélique qui ont des propriétés biologiques importantes.

¹⁴⁷ J. E. Hofmann, A. Schriesheim, in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, ed. G. A. Olah, John Wiley & Sons, New York, **1964**, vol. 2, p. 597.

Bien que la réaction asymétrique de Friedel-Crafts utilisant des auxiliaires chiraux ait été largement étudiée,¹⁴⁸ la version catalytique énantiosélective l'a été beaucoup moins. La révolution réelle dans ce domaine a été récemment accomplie indépendamment par Mikami et coll.¹⁴⁹ et Jørgensen et coll.¹⁵⁰

Récemment, Ding et coll.¹⁵¹ ont rapporté la première utilisation des complexes de dérivés du BINOL complexés au titane dans la réaction de Friedel-Crafts des aromatiques *N,N*-dialkylaminés avec le glyoxalate d'éthyle (schéma 69).

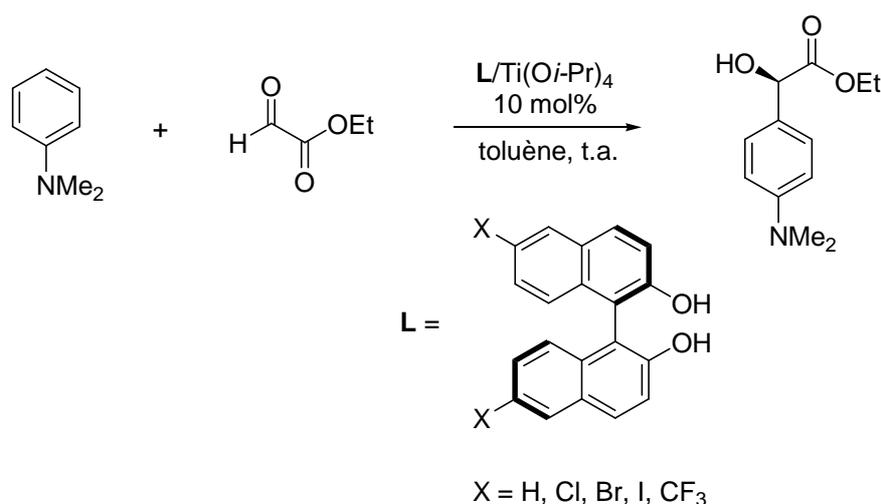


schéma 69

Le catalyseur utilisé est préparé in situ en mélangeant dans du toluène du (*R*)-L avec du Ti(Oi-Pr)₄ suivant un rapport molaire respectivement de 2:1. Les résultats qui seront rapportés ultérieurement ont montré que l'énantiosélectivité et la réactivité sont influencées de façon significative par les effets électroniques des substituants en position 6 et 6' du BINOL, ce qui fut à l'origine de l'idée de tester notre (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL dans cette même réaction.

¹⁴⁸ a) C.-S. Ge, Y.-J. Chen, D. Wang *Synlett* **2002**, 37 – 42. b) S. Madan, A. K. Sharma, S. S. Bari *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2267. c) F. Bigi, G. Bocelli, R. Maggi, G. Sartori *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5004.

¹⁴⁹ a) A. Ishii, J. Kojima, K. Mikami *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2013. b) A. Ishii, V. A. Soloshonok, K. Mikami *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1597.

¹⁵⁰ N. Gathergood, W. Zhuang, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517.

¹⁵¹ Y. Yuan, X. wang, X. Li, K. Ding *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 146 – 149.

b) Application du (R)-6,6'-Tf₂BINOL dans la réaction énantiosélective de Friedel-Crafts

Un essai ponctuel a été effectué utilisant le (R)-6,6'-Tf₂BINOL dans la catalyse énantiosélective de la réaction de la *N,N*-diméthylaniline avec le glyoxalate d'éthyle. Les conditions de la réaction sont les mêmes que celles rapportées par Ding et coll. afin de comparer l'activité de ce nouveau ligand à celle des (R)-6,6'-X₂BINOLs. Les résultats que j'ai obtenus comparés à ceux rapportés dans la littérature avec les autres dérivés sont rassemblés dans le tableau 12 :

Entrée	[Ti] mol%	Ligand	Rdt (%)	ee (%)
1	10	(R)-BINOL	99	77
2	10	(R)-6,6'-Cl ₂ BINOL	99	91.6
3	10	(R)-6,6'-Br ₂ BINOL	99	90.6
4	10	(R)-6,6'-I ₂ BINOL	99	85.9
5	10	(R)-6,6'-(CF ₃) ₂ BINOL	99	54
6	2.5	(R)-6,6'-Tf ₂ BINOL	>53	17

tableau 12

Les entrées 1 à 5 montrent qu'à l'exception du dérivé trifluorométhylé, l'introduction d'un atome électroattracteur en position 6,6' du BINOL est bénéfique pour la sélectivité de la réaction. Par contre, concernant la réactivité, toute comparaison s'avère impossible dans la mesure où les auteurs ne donnent pas les temps de réaction.

Toutefois, on observe que le (R)-6,6'-Tf₂BINOL s'est avéré très actif vis-à-vis de cette réaction, puisqu'il est capable de catalyser cette dernière avec le quart de la quantité utilisée pour les autres dérivés. Dans ces conditions, le rendement obtenu n'est pas représentatif car la réaction a été arrêtée avant la fin de la conversion, l'excès énantiomérique obtenu était très modeste.

II. Organocatalyse

1- Introduction

La catalyse organométallique, avec sa flexibilité structurale et moléculaire, présente de nombreux avantages. En effet, cette flexibilité permet de moduler la réactivité des systèmes catalytiques mis en jeu par la variation des ligands organiques complexés au centre métallique choisi. Pourtant, malgré leurs nombreuses applications dans le domaine de la synthèse asymétrique, les dérivés métalliques issus de cette procédure sont responsables d'une source importante de problèmes à relier au respect de l'environnement (traitements et coûts élevés d'élimination des déchets produits, toxicité du métal...).

Récemment, l'organocatalyse¹⁵² (catalyse non-métallique) est apparue comme une alternative de choix afin de remédier à ces problèmes. Ce nouveau type de catalyse qui s'inscrit pleinement dans le cadre de la chimie verte a donc tout naturellement subi un essor considérable.

Dans la plupart des cas, les réactions organocatalysées peuvent s'effectuer en réacteur ouvert, ce qui permet de s'affranchir de l'utilisation de solvants anhydres. De plus, les organocatalyseurs sont beaucoup plus stables que la plupart des catalyseurs organométalliques et présentent aussi l'avantage de pouvoir être supportés sur solide afin d'en faciliter le recyclage.

Dans les lignes qui suivent sera rapportée une application du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL dans l'organocatalyse asymétrique de la réaction de Morita-Baylis-Hillman.¹⁵³

¹⁵² Revues: a) J. Seayad, B. List *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719 – 724. b) P. I. Dalko, L. Moisan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726 – 3748.

¹⁵³ a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174.

2- Réaction de Morita-Baylis-Hillman

1) Introduction bibliographique

La réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH) concerne la réaction des alcènes déficients en électrons avec les aldéhydes, réaction catalysée par des amines ou des phosphines nucléophiles.¹⁵⁴ Elle conduit lentement *via* la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone à des alcools allyliques.

Une façon d'accélérer cette réaction concerne l'utilisation d'un acide de Lewis. A ce titre, les travaux de Chen et coll.,¹⁵⁵ qui ont rapporté l'utilisation de triflate de lanthane en catalyse asymétrique, furent parmi les premiers exemples décrits. Leur système catalytique s'est avéré dépendant de la nature des substrats utilisés et les meilleures sélectivités ont été obtenues avec les aldéhydes riches en électrons.

Récemment, Schaus et coll.¹⁵⁶ ont travaillé sur le développement de la catalyse asymétrique de la réaction de MBH impliquant des énones α,β -insaturées avec les aldéhydes (schéma 70).

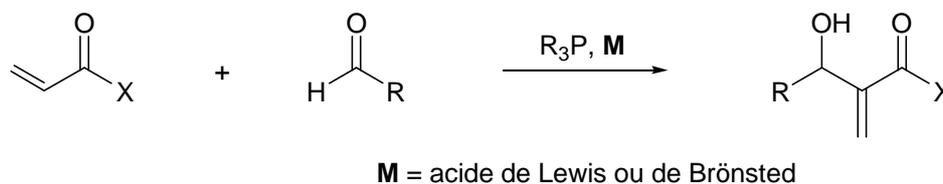


schéma 70

Durant leur étude sur l'activation de la réaction par un acide de Lewis utilisant des complexes organométalliques comportant le BINOL ou ses dérivés, les auteurs ont découvert que ces derniers peuvent se comporter comme des acides de Brønsted aptes à activer la réaction sans addition d'un sel métallique. Sur un plan mécanistique les auteurs ont proposé que l'énolate de phosphonium issu de l'énone serait stabilisé par des liaisons hydrogène provenant du dérivé du BINOL, créant ainsi un nucléophile chiral.

¹⁵⁴ D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811 – 891.

¹⁵⁵ K.-S. Yang, W.-D. Lee, J.-F. Pan, K. Chen *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915 – 919.

¹⁵⁶ a) N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231 – 1240. b) N. T. McDougal, S. E. Schaus *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094 – 12095.

Schaus et coll. ont alors rapporté le premier exemple de la réaction énantiosélective de MBH de la cyclohexénone avec les aldéhydes utilisant un acide de Brønsted chiral comme catalyseur et la triéthylphosphine comme promoteur nucléophile. Le cycle catalytique qu'ils ont proposé est présenté dans le schéma 71:

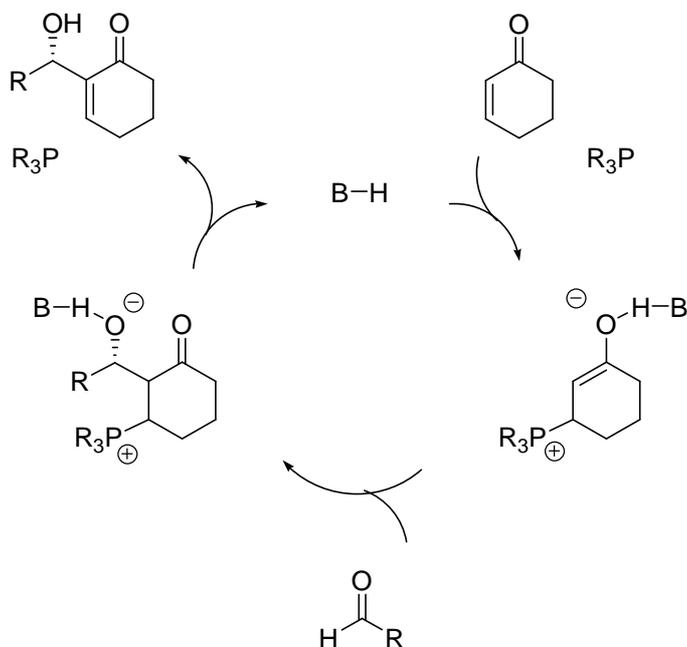


schéma 71

Après des essais sur plusieurs dérivés du BINOL, ils ont trouvé que l'encombrement stérique de ce dernier par la substitution des positions 3 et 3' permettait de conduire aux meilleures sélectivités. Les résultats optimaux ont été obtenus avec les dérivés du type 3,3'-(3,5-R₂Aryl)-H₈-BINOL (schéma 72).

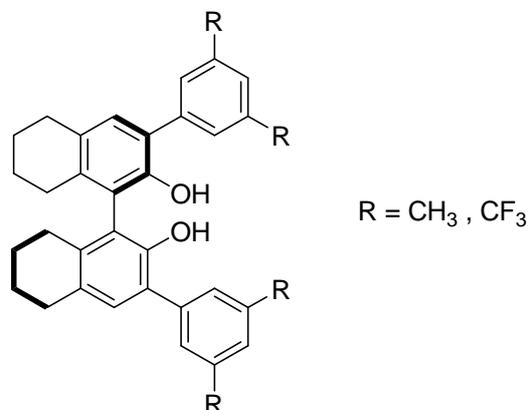


schéma 72

2) Application du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL

Etant donné que le (*R*)-6,6'-bis (trifluorométhanesulfonyl)-BINOL porte en ses positions 6,6' des groupements triflyles très fortement électroattracteurs lesquels ont pour effet de rendre les protons phénoliques plus acide que tous ses homologues. Par conséquent, notre ligand, bien que non encombré dans les positions 3 et 3', pourrait s'avérer plus actif dans la catalyse asymétrique par acide de Brønsted chiral de la réaction de MBH. Pour ces raisons, les deux essais suivants furent tentés dans lesquels le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL est utilisé comme catalyseur dans la réaction asymétrique de MBH de la cyclohexénone avec le 3-phénylpropionaldéhyde en présence de la triéthylphosphine (schéma 73).

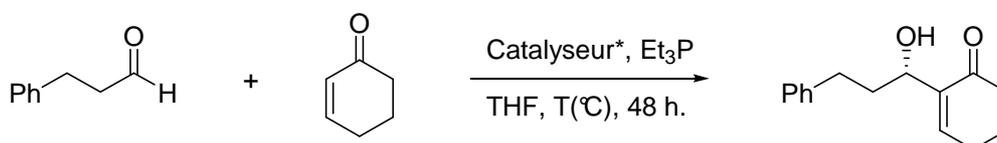


schéma 73

La réaction est effectuée dans les conditions optimisées par Schaus et coll., à savoir avec un rapport aldéhyde/énone/Et₃P = 1/2/2. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 13:

Entrée	Catalyseur*(mol %)	T (°C)	Rdt (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)-3,3'-(3,5-(CF ₃) ₂ Phényl)-H ₈ -BINOL (10%)	-10	88	90
2	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL (5%)	-10	Quant.	10
3	(<i>R</i>)-6,6'-Tf ₂ BINOL (5%)	-40	12	12

tableau 13

Effectivement, comme l'indiquent clairement les résultats, le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL s'avère largement plus actif que le meilleur ligand utilisé par Schaus et coll., puisque de meilleurs rendements sont obtenus avec moitié moins de catalyseur. Sans surprise les excès énantiomériques obtenus sont encore très faibles puisque notre ligand n'est pas substitué en 3 et 3'.

Finalement, la grande activité de ce ligand pour cette réaction permet d'envisager sa substitution en 3,3' afin d'ajouter un effet stérique à l'effet électronique en vue d'améliorer la sélectivité.

En conclusion, différentes réactions peuvent être encore testées, tout au moins ce que l'on peut dire d'après les résultats obtenus dans le cadre de l'éventail de réactions que nous avons étudiées, le (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL s'avère très prometteur. Des optimisations restent encore à faire. Ce n'est enfin qu'une porte entrouverte.

Partie Expérimentale

Partie Expérimentale

I. Généralités et techniques

Purification des solvants

Le THF, le toluène et l'éther sont distillés sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane est distillé sur P₂O₅ et le pentane sur CaH₂. Le DMF est distillé et gardé sur tamis moléculaire préalablement activé sous micro-ondes. Toutes les distillations ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon.

Réactions

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à l'étuve puis une deuxième fois en chauffant sous vide.

Analyses

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur des appareils BRUKER AC 200 (à 200.13 MHz pour ¹H, à 50.324 MHz pour ¹³C et 188.298 pour ¹⁹F), AC 250 (à 250 MHz pour ¹H et 62.89 pour ¹³C), Avance 300 (à 300.13 MHz pour ¹H et 75.468 MHz pour ¹³C).

Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport au triméthylsilane (TMS) en référence externe (pour le H et le C) et à l'acide trifluoroacétique (TFA) pour le F.

Les spectres infrarouge ont été réalisés avec un spectromètre Perkin-Elmer IR FT 1600 à transformée de Fourier.

Les spectres de masse ont été réalisés en impact électronique sur un spectromètre de masse Hewlett-Packard 5989A couplé à une chromatographie GC 5890.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil de type Leitz Biomed à platine chauffante et sur un appareil de type Electrothermal dans des tubes capillaires.

Les séparations sur colonne de silice par « flash »-chromatographie ont été effectuées sur le gel de silice 60 ACC 35-70 μ CHROMAGEL.

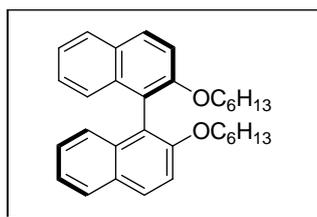
La chromatographie sur plaque préparative est effectuée sur des plaques de verre préenduites de gel de silice (1mm d'épaisseur) et préparées au laboratoire (à Orsay) à partir de gel de silice Merck Kieselgel 60 PF₂₅₄.

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ ont été mesurés par un polarimètre de type Perkin-Elmer model 141 (lampe à sodium).

Les analyses par diffraction des rayons X ont été effectuées par le professeur Heinz Gornitzka sur un diffractomètre BRUKER AXS CCD 1000 avec une irradiation au molybdène Mo K α ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) couplé à un système à basse température (Kryoflex).

II. Synthèse du (*R*)-6,6'-bis (trifluorométhanesulfonyl)-1,1'-bi-2-naphtol : (*R*)-6,6'Tf₂BINOL

1- Préparation du (*R*)-BINOL(OHex)₂



Dans un grand tube de Schlenck, on introduit à la boîte à gants 4,694g (195,58 mmoles, 7 éq.) de NaH, on y ajoute 64 mL de DMF anhydre. La suspension obtenue est refroidie à 0°C. On y ajoute ensuite lentement une solution de 8g (27,94 mmoles, 1 éq.) de (*R*)-BINOL dans 64 mL de DMF anhydre. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes. On additionne alors en une fois 16,5 mL (111,76 mmoles, 4 éq.) de 1-iodohexane. On laisse revenir le mélange à température ambiante sous agitation magnétique. Après 1h30 d'agitation, on ajoute avec précaution 96 mL d'eau pour stopper la réaction. On fait ensuite une extraction avec du dichlorométhane. Plusieurs lavages à l'eau ont été effectués afin d'éliminer le DMF qui est soluble dans l'eau. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur Na₂SO₄.

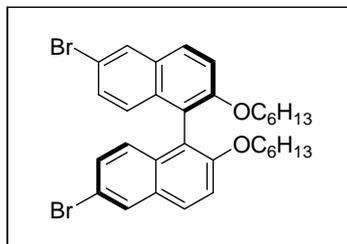
Purification : Chromatographie sur gel de silice en gradient (Pentane pur puis Pentane/CH₂Cl₂ : 75/25).

Après concentration sous vide, on obtient 12,7g de produit sous forme d'une huile jaune visqueuse qui cristallise par la suite. Le rendement est quantitatif.

Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C sont conformes à la littérature.¹⁵⁷

¹⁵⁷ W. E. Kowtoniuk, M. E. Rueffer, D. K. MacFarland *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 151 – 154.

2- Préparation du (R)-6,6'-Br₂BINOL(OHex)₂



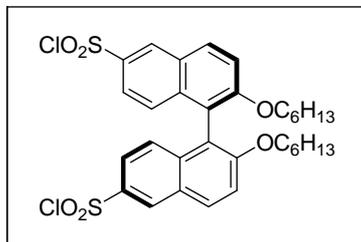
Dans un grand ballon Schlenck, on introduit 8g (17,6 mmoles, 1 éq.) de (R)-BINOL(OHex)₂, on y ajoute sous argon 150 mL de CH₃CN anhydre. A la solution obtenue, on additionne 9,4 g (52,81 mmoles, 3 éq.) de NBS. Le mélange est laissé sous forte agitation magnétique pendant 16 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu, contenant des cristaux de succinimide est de nouveau repris dans du dichlorométhane pour être filtré et concentré sous vide.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Heptane/CH₂Cl₂ : 50/50).

Après concentration sous vide, on obtient 10,65 g de produit sous forme d'une huile jaune très visqueuse, soit un rendement de 99%.

Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C sont conformes à la littérature.¹⁵⁷

3- Préparation du (R)-6,6'(SO₂Cl)₂BINOL(OHex)₂



Dans un grand ballon Schlenck contenant sous argon 230 mL du THF anhydre à -60°C, on fait condenser un large excès (120 mL) de SO₂. A cette solution placée sous forte agitation, on ajoute, à travers une canule en téflon, une autre solution préparée avec 10,65 g (17,4 mmoles, 1 éq.) du (R)-6,6'-Br₂BINOL(OHex)₂ dans 120 mL THF anhydre à -60°C et 22 mL de *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane). L'addition de la solution du lithien formé sur celle de SO₂ est terminée en 5 minutes. On laisse le mélange revenir à température ambiante. Après évaporation sous vide, le brut résiduel est lavé avec de l'éther anhydre jusqu'à obtenir le sulfinat de lithium (R)-6,6'-(SO₂Li)₂BINOL(OHex)₂, sous forme d'une poudre blanche légèrement jaunâtre, utilisé par la suite sans purification. Ce dernier est introduit sous argon dans un grand tube de Schlenck. On y ajoute 85 mL de pentane anhydre, la suspension obtenue est refroidie à 0°C. A cette dernière, on additionne une solution contenant 2,75 mL (34 mmoles, 2 éq.) de SO₂Cl₂ fraîchement distillé dans 80 mL de pentane anhydre. La solution est ajoutée lentement et à 0°C. La couleur du mélange devient jaune. Après 10 minutes, on filtre en lavant avec du pentane froid. Le solide est repris dans du toluène, la suspension obtenue est ensuite centrifugée pour éliminer le LiCl. La solution restante est concentrée sous vide.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Heptane/AcOEt : 90/10).

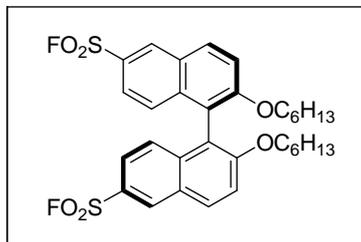
Après concentration sous vide, on obtient 9,07 g de produit sous forme d'une huile jaune verdâtre, soit un rendement de 80%.

Le produit est souvent contaminé avec du (R)-6,6'-bromochlorosulfonyl-BINOL(OHex)₂ détecté en spectroscopie de masse et par diffraction des rayons X. Le mélange de produits peut être utilisé dans la prochaine étape sans purification.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8,55 (d, $J = 2$ Hz, 1H) ; 8,49 (d, $J = 2$ Hz, 1H) ; 8,10 (d, $J = 9$ Hz, 1H) ; 7,62 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H) ; 7,52 (d, $J = 12$ Hz, 1H) ; 7,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H) ; 7,18 (d, $J = 9$ Hz, 1H) ; 3,98 (m, 2H, OCH_2CH_2) ; 1,37 (q, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2CH_2) ; 0,80-1,15 (m, 6H, CH_2) ; 0,61-0,65 (m, 3H, Me).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 158,2 ; 158,1 ; 141,6 ; 138,7 ; 136,7 ; 136,6 ; 132,4 ; 132,3 ; 129,5 ; 128,8 ; 126,9 ; 126,8 ; 126,7 ; 126,6 ; 121,9 ; 121,6 ; 118,9 ; 118,8 ; 116,6 ; 116,5 ; 69,2 ; 31,1 ; 28,9 ; 25,3 ; 22,4 ; 13,8.

4- Préparation du (R)-6,6'(SO₂F)₂BINOL(OHex)₂



Dans un grand tube de Schlenck, on introduit 6 g (9,2 mmoles, 1 éq.) du (R)-6,6'(SO₂Cl)₂BINOL(OHex)₂ sous argon et on y ajoute 100 mL de CH₃CN anhydre. A la solution obtenue, on additionne, sous argon, 2,8 g (22,07 mmoles, 2,4 éq.) de AgF. La suspension obtenue est laissée sous agitation magnétique pendant 3,5 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite en lavant avec du dichlorométhane. On évapore les solvants sous vide et on obtient 5,45 g de produit sous forme d'une huile orange brunâtre, soit un rendement de 95%.

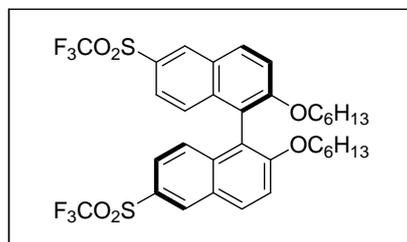
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 8,18 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 7,65 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 11 Hz, 1H) ; 7,26 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 4,06 (m, 2H, OCH₂CH₂) ; 1,45 (m, 2H, OCH₂CH₂) ; 0,80-1,15 (m, 6H, CH₂) ; 0,69-0,75 (m, 3H, Me).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 158,0 ; 136,9 ; 131,9 ; 131,4 ; 127,2 ; 127,0 ; 126,9 ; 126,7 ; 122,7 ; 118,7 ; 116,4 ; 69,2 ; 31,1 ; 28,9 ; 25,3 ; 22,4 ; 13,8.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 103,3.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = + 56,7 (c = 2,38 ; CH₂Cl₂).

5- Préparation du (R)-6,6'(SO₂CF₃)₂BINOL(OHex)₂



Dans un tube de Schlenck, on introduit sous argon 472 mg (1,713 mmoles, 20%) de TASF, on y ajoute 35 mL de pentane anhydre. A la suspension obtenue, refroidie à 5°C, on ajoute une solution de 5,3 g (8,56 mmoles, 1 éq.) de (R)-6,6'(SO₂F)₂BINOL(OHex)₂ dans 20 mL de THF anhydre. Ensuite, on additionne goutte à goutte (de sorte que la température ne dépasse pas 5-7°C), une solution de 4,87 g (34,24 mmoles, 4 éq.) de TMSF₃ dans 20 mL de pentane anhydre. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique à 5°C pendant 24 heures. Après, on fait une extraction au dichlorométhane, la phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Le brut obtenu est brun foncé.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Pentane/AcOEt : 95/5).

Après évaporation sous vide, on obtient 4,92 g de produit sous forme d'une huile visqueuse de couleur orange, soit un rendement de 80%.

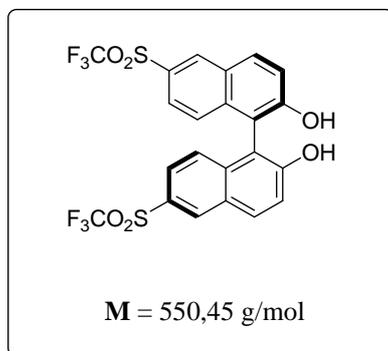
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8,60 (d, *J* = 3 Hz, 1H) ; 8,13 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 7,58 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H) ; 7,53 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 7,23 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 3,98 (m, 2H, OCH₂CH₂) ; 1,35 (m, 2H, OCH₂CH₂) ; 0,80-1,15 (m, 6H, CH₂) ; 0,59-0,63 (m, 3H, Me).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 158,4 ; 137,5 ; 132,3 ; 127,3 ; 125,1 ; 120,0 (q, *J* = 326 Hz, CF₃) ; 118,6 ; 116,4 ; 69,2 ; 31,1 ; 28,9 ; 25,2 ; 22,3 ; 13,7.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃, δ ppm) : -2,86.

Pouvoir rotatoire : [α]_D = + 45,5 (c = 0,85 ; CH₂Cl₂).

6- Préparation du (R)-6,6'(SO₂CF₃)₂BINOL



Dans un grand tube de Schlenck, on introduit sous argon 4,65 g (6,47 mmoles, 1 éq.) de (R)-6,6'(SO₂CF₃)₂BINOL(OHex)₂, on y ajoute 130 mL de toluène anhydre. A la solution obtenue, on additionne goutte à goutte 8,1 g (32,35 mmoles, 5 éq.) de BBr₃. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant 24 heures à température ambiante. Après, 50 mL d'eau ont été ajoutés suivis de 50 mL d'une solution saturée de NaHCO₃. Ensuite, on fait une extraction à l'éther. La phase organique est alors séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous vide.

Purification : Chromatographie sur gel de silice en gradient (CH₂Cl₂ pur puis CH₂Cl₂/AcOEt : 90/10).

Après évaporation sous vide, on obtient 3,1 g de produit sous forme d'une poudre de couleur beige, soit un rendement de 87%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H) ; 8,23 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 7,74 (dd, *J* = 9, 1.5 Hz, 1H) ; 7,62 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 7,30 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 5,98 (s, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 157,0 ; 137,5 ; 134,4 ; 133,8 ; 128,1 ; 126,0 ; 125,9 ; 125,8 ; 120,7 ; 119,9 (q, *J* = 326 Hz, CF₃) ; 111,2.

RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃, δ ppm) : -2,58.

IR (pastille, KBr, ν cm^{-1}): 3474 ; 1611 ; 1498 ; 1465 ; 1356 ; 1281 ; 1216 ; 1131 ; 1084 ; 1069 ; 898 ; 848 ; 666 ; 631.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{\text{D}} = -131,2$ ($c = 0,91$; CH_2Cl_2).

Point de fusion : 146-148 °C.

Dosage H.P.L.C. : colonne : Chiralpak[®] AD (250 x 4,6 mm)

Eluant : hexane/*i*-PrOH : 80/20

Débit : 1mL/min

Temps de rétention : $t_{\text{R}} = 7$ min

$ee > 99\%$

Diffraction des rayons X : $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_6\text{S}_2$, M.M.= 550,45 g/mol, $T = 133(2)$ K, tétragonal, $P4_32_12$, $a = b = 23,754(3)$ Å, $c = 23,044(5)$ Å, $V = 11259,9(9)$ Å³, $Z = 12$, 16856 reflètes ont été collectés, 2962 indépendants, $R_{\text{int}} = 0,0304$, 227 paramètres ont été affinés sur F^2 , $R1(I > 2\sigma(I)) = 0,0390$ et $wR2$ (toutes les données) = 0,0928, densité électronique résiduelle maximale = 0,245 e Å⁻³.

III. Applications du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL en catalyse asymétrique

1- Addition énantiosélective du diéthylzinc aux aldéhydes

Procédure de l'addition énantiosélective de l'Et₂Zn au 2-bromobenzaldéhyde

Dans un tube de Schlenck, on introduit sous argon, successivement, 28,3 mg ($5,14 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 0,2 éq.) du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL, 106 μ L ($36 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 1,4 éq.) de Ti(Oi-Pr)₄ et 2 mL du dichlorométhane anhydre. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 10 minutes à température ambiante. Après, on additionne 0,771 mL ($77,1 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 3 éq.) d'une solution de Et₂Zn (1M dans l'hexane) et on remet le mélange sous agitation magnétique pendant 10 minutes supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C pour ajouter 30 μ L ($25,7 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 1 éq.) de 2-bromobenzaldéhyde. La réaction est ensuite conduite à 0°C pendant 5 heures.

Traitement : 4 mL d'une solution aqueuse de HCl 1N sont ajoutés pour stopper la réaction, avant de faire une extraction avec l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous vide.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Heptane/AcOEt : 80/20).

Après évaporation des solvants, la conversion mesurée par RMN donne une valeur de 97%. Les spectres RMN sont en accord avec les données de la littérature.

Dosage H.P.L.C. : Colonne : Chiralcel® OD-H (250 x 4,6 mm)

Eluant : hexane/*i*-PrOH : 99/1

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : $t_R = 15,6$ et $17,4$ min

ee = 65,7%

2- Réaction asymétrique type-Mannich ou d'iminoaldolisation

1) Exemple de procédure pour la réaction asymétrique type-Mannich de l'imine dérivée du 1-naphtalène-carboxaldéhyde

Dans un tube de Schlenck, on introduit sous argon 19,38 mg (35,2 μ moles, 4,4 %) du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL et 0,5 mL du dichlorométhane anhydre. A la solution obtenue, on additionne une autre solution formée de 6,23 μ L (16 μ moles, 2 %) de Zr(*Ot*-Bu)₄ dans 0,25 mL CH₂Cl₂ anhydre puis une seconde formée de 1,53 μ L (19,2 μ moles, 2,4 %) de NMI sec dans 0,25 mL CH₂Cl₂ anhydre. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu à -78°C pour ajouter une première solution de 198 mg (0,8 mmoles, 1 éq.) de l'imine dans 0,75 mL CH₂Cl₂ anhydre puis une deuxième solution contenant 0,2 mL (0,96 mmoles, 1,2 éq.) de l'éther d'énol silylé dans 0,75 mL CH₂Cl₂ anhydre. La réaction est alors conduite pour 16 heures à -78°C.

Traitement : Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ est ajoutée pour stopper la réaction avant de faire une extraction au dichlorométhane. Après concentration de la phase organique, le brut est traité par un mélange THF/HCl(1N) : 10/1 pendant 30 minutes à 0°C. Après, on ajoute de l'eau et on neutralise le milieu avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ avant d'extraire à l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous vide.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/AcOEt : 95/5).

Après évaporation des solvants, 279 mg de produit ont été obtenus, soit un rendement quantitatif.

Les spectres RMN obtenus sont en accord avec la littérature.

Dosage H.P.L.C. : Colonne : Chiralcel[®] OD-H

Eluant : hexane/*i*-PrOH : 95/5

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : t_R = 14,9 et 17,0 min

ee = 66%

2) *Exemple de procédure pour la réaction asymétrique type-Mannich de l'imine dérivée du p-chlorobenzaldéhyde*

La réaction se fait selon la même procédure que précédemment avec 185,4 mg de l'imine correspondante, ainsi que pour le traitement et la purification.

A la fin on obtient 226,5 mg de produit, soit un rendement de 85%.

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.

Dosage H.P.L.C. : *Colonne : Chiralcel[®] OD-H*

Eluant : hexane/i-PrOH : 90/10

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : $t_R = 6,4$ et $7,2$ min

ee = 66%

3) Catalyse par le complexe $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$

a) Obtention du $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$

Le complexe organométallique tétranucléaire de Zr a cristallisé dans un tube RMN, lors des essais de détermination de la structure du catalyseur formé in situ, lors de la réaction de Mannich.

A une solution contenant 66 mg (0,12 mmoles, 1 éq.) de (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL et 9,56 µL (0,12 mmoles, 1 éq.) de NMI dans 0,25 mL C₆D₆, on ajoute une solution de 23,37 µL (0,06 mmoles, 0,5 éq.) de Zr(*O**t*-Bu)₄ dans 0,25 mL C₆D₆. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 1 heure à température ambiante. Après, le milieu réactionnel est plongé dans un bain d'huile à 50°C pour évaporer le solvant sous vide, pendant 3 heures. Après quelques jours, des cristaux se sont formés dans le tube de RMN laissé sur la paillasse. L'étude de ces cristaux a été faite par diffraction de rayons X. La structure (schéma 57) dans le chapitre III a montré une formule de $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$.

Diffraction des rayons X : M.M.= 3723,53 g/mol, T = 173(2) K, hexagonal, $P6_3$, $a = b = 239.381(1)$ Å, $c = 32.735(2)$ Å, $V = 2880,7(2)$ Å³, Z = 4, 39857 reflats ont été collectés, 7857 indépendants, $R_{int} = 0,1821$, 744 paramètres ont été affinés sur F^2 , $R1(I > 2\sigma(I)) = 0,1005$ et $wR2(\text{toutes les données}) = 0,3286$, densité électronique résiduelle maximale = $0,810 \text{ e \AA}^{-3}$.

b) Test catalytique de la réaction type-Mannich de l'imine dérivée du

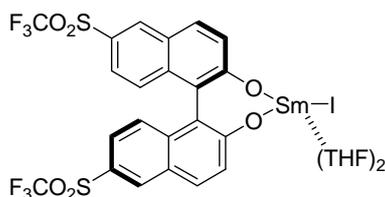
1-naphtalène-carboxaldéhyde catalysée par $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$.

Une solution de 36 mg (9,67 µmoles, 2 %) de $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$ dans 0,75 mL de CH₂Cl₂ anhydre est maintenue à -45°C pour ajouter une solution de 119 mg (481 µmoles, 1 éq.) de l'imine dérivé du 1-naphtalène-carboxaldéhyde dans 0,5 mL de CH₂Cl₂ anhydre. Au mélange, on additionne une solution de 0,12 mL (577 µmoles, 1,2 éq.) de l'éther d'énol silylé dérivé de l'isobutyrate de méthyle dans 0,5 mL de CH₂Cl₂ anhydre. La réaction est laissée sous agitation magnétique pendant 16 heures à -45°C.

Après traitement et purification, on obtient 167,9 mg de produit, soit un rendement quantitatif. Le dosage en H.P.L.C. chirale nous donne un ee de 76%.

3- Ouverture énantiosélective d'époxydes par des amines aromatiques

1) Préparation du complexe catalytique de samarium



$$M = 969,92 \text{ g/mol}$$

Dans la boîte à gants, 206 mg (1 mmole, 2 éq.) du sel de potassium du diphenylméthane en poudre sont ajoutés, petit à petit, à une solution de 275,23 mg (0,5 mmoles, 1 éq.) du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL dans 10 mL de THF anhydre. Il se forme une solution orange qui se décolore progressivement pour devenir légèrement jaune. Cette dernière est ensuite ajoutée lentement à une suspension de 373,7 mg (0,5 mmoles, 1 éq.) de SmI₃(THF)₃ dans 10 mL de THF anhydre. Le mélange réactionnel se colore et il se forme un précipité blanc d'iodure de potassium. Après 18 heures de réaction, le complexe formé est séparé du précipité par centrifugation en boîte à gants. Le solvant est évaporé sous vide. Le solide obtenu est lavé 3 fois à l'hexane fraîchement distillé dans le but d'éliminer le diphenylméthane formé. Le solide ainsi obtenu est alors séché pendant quelques heures sous vide. Lorsque la pression dans le tube de Schlenck est inférieure à 10⁻¹ mbar, le complexe est introduit et stocké en boîte à gants.

La coordination totale du ligand sur le métal est vérifiée par RMN ¹H dans le CDCl₃ ; en effet, l'absence de signal correspondant aux protons de la fonction naphthol libre prouve la formation des 2 liaisons Sm–O.

Le nombre de molécules de THF coordonnées au Sm est calculé approximativement à partir du rapport des intégrations des signaux RMN du THF par rapport aux intégrations des signaux aromatiques du ligand.

2) Procédure générale pour les ouvertures d'époxydes par les amines aromatiques

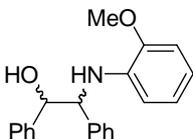
Dans la boîte à gants, le catalyseur (0,05 mmoles ; 10%) est solubilisé dans 5 mL de CH_2Cl_2 fraîchement distillé, en présence de quelques grains de tamis moléculaire 4Å.

L'amine (0,6 mmoles ; 1,2 éq.) est alors ajoutée hors de la boîte à gants à l'aide d'une microsiringue et après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est placé à la température souhaitée, puis l'époxyde (0,5 mmoles ; 1 éq.) est ajouté à l'aide d'une microsiringue.

Traitement : La réaction est hydrolysée avec quelques mL d'une solution aqueuse de HCl 0,1M jusqu'à précipitation des sels de samarium. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé à l'aide d'une solution aqueuse de soude à 0,1 M et le produit de réaction est extrait par le CH_2Cl_2 . La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 et les solvants évaporés sous vide.

Purification : Les produits obtenus sont purifiés sur plaque préparative de silice et analysés par H.P.L.C. afin de déterminer l'excès énantiomérique.

3) 2-(2-méthoxyphénylamino)-1,2-diphényléthanol



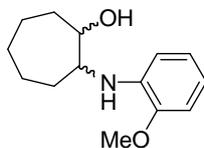
Réactifs : *o*-anisidine (68 μ L ; 0,6 mmoles), oxyde de *cis*-stilbène (98 mg ; 0,5 mmoles), complexe de samarium (48,5 mg ; 0,05 mmoles).

Purification : Chromatographie sur plaque préparative de silice (Heptane/AcOEt : 50/50).
La conversion est de 81% (déterminée par RMN 1 H).

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.

Dosage H.P.L.C. : *Colonne :* Ulmo
Eluant : hexane/*i*-PrOH : 90/10
Débit : 0,6 mL/min
Temps de rétention : $t_R = 9,2$ et $10,9$ min
ee = 13%

4) 2-(2-méthoxyphénylamino)-cycloheptanol



Réactifs : *o*-anisidine (84,6 μL ; 0,75 mmoles), oxyde de cycloheptène (56 mg ; 0,5 mmoles), complexe de samarium (48,5 mg ; 0,05 mmoles).

Purification : Chromatographie sur plaque préparative de silice (Heptane/AcOEt : 80/20).

La conversion est de 100% (déterminée par RMN ^1H).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 6,7-7,0 (m, 4H, H_{Ar}) ; 4,13 (s, 1H, OH ou NH) ; 3,88 (s, 3H, OMe) ; 3,56 (dt, $J = 8.3, 3.7$, 1H) ; 3,28 (dt, $J = 9, 2.7$, 1H) ; 2,99 (s, 1H, OH ou NH) ; 1,2-2,1 (m, 10H, CH_2).

Dosage H.P.L.C. : Colonne : Chiralcel[®] OD-H

Eluant : hexane/*i*-PrOH : 75/25

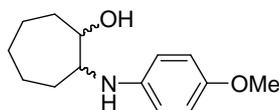
Débit : 0,5 mL/min

Temps de rétention : $t_{\text{R}} = 10,3$ et 16,1 min

$ee = 19\%$ à t.a.

$ee = 9\%$ à 40°C

5) 2-(4-méthoxyphénylamino)-cycloheptanol



Réactifs : *p*-anisidine (92,4 mg ; 0,75 mmoles), oxyde de cycloheptène (56 mg ; 0,5 mmoles), complexe de samarium (48,5 mg ; 0,05 mmoles).

Purification : Chromatographie sur plaque préparative de silice (Heptane/AcOEt : 60/40).
La conversion est de 100% (déterminée par RMN ^1H).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 6,83 (d, $J = 8.9$, 2H) ; 6,7 (d, $J = 8.8$, 2H) ; 3,79 (s, 3H, OMe) ; 3,44 (dt, $J = 8.5$, 3.6, 1H) ; 3,12 (dt, $J = 9.2$, 3.1, 1H) ; 1,1-2,1 (m, 10H, CH_2).

Dosage H.P.L.C. : Colonne : Chiralcel[®] OD-H

Eluant : hexane/*i*-PrOH : 75/25

Débit : 0,5 mL/min

Temps de rétention : $t_R = 11,3$ et 14,2 min

ee = 17% à t.a.

ee = 20% à 40°C

4- Oxydation asymétrique des sulfures en sulfoxydes

*Procédure de l'oxydation asymétrique du méthyl-*p*-tolylsulfure avec le CHP*

Dans un tube de Schlenck, on introduit 55,1 mg (0,1 mmoles, 10%) du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL et 5 mL de CHCl₃. A la solution obtenue, on ajoute 14,8 µL (0,05 mmoles, 5%) de Ti(O*i*-Pr)₄ puis 36 µL (2 mmoles, 2 éq.) d'eau distillée. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 15 minutes à température ambiante. On additionne ensuite 134,6 µL (1 mmole, 1 éq.) de méthyl-*p*-tolylsulfure suivis de 221,6 µL (1,2 mmoles, 1,2 éq.) d'hydroperoxyde de cumyle (80%). La réaction est alors laissée sous agitation magnétique pendant 4,5 heures à température ambiante.

Traitement : On arrête la réaction en ajoutant 1 mL d'eau et on laisse tourner 5 minutes. Après, on ajoute un peu de célite et on évapore sous vide. On obtient une poudre jaune qu'on va passer sur colonne.

Purification : Chromatographie sur gel de silice en gradient (Pentane/Et₂O : 80/20 ; Et₂O pur, puis Et₂O/EtOH : 70/30).

Après évaporation des solvants, on obtient 92 mg de produit, soit un rendement de 60%.

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.

Dosage H.P.L.C. : Colonne : Chiralcel[®] OD-H

Eluant : hexane/*i*-PrOH : 90/10

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : t_R = 9,8 et 10,8 min

ee = 35%

5- Réaction énantiosélective de Friedel-Crafts

Procédure de la réaction énantiosélective de F-C de la N,N-diméthylaniline avec le glyoxalate d'éthyle

Dans un tube de Schlenck, on introduit sous argon 27,5 mg (50 μ moles, 5%) du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL et 3 mL de toluène anhydre. On y ajoute 7,4 μ L (25 μ moles, 2,5%) de Ti(O*i*-Pr)₄. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 2 heures à température ambiante avant d'ajouter 126,8 μ L (1 mmole, 1 éq.) de *N,N*-diméthylaniline puis 396,5 μ L (2 mmoles, 2 éq.) d'une solution de glyoxalate d'éthyle à 50% dans le toluène. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation magnétique à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. Après 2 jours, bien qu'elle ne soit pas terminée, nous l'avons arrêté pour isoler le produit et mesurer l'excès énantiomérique.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Pentane/AcOEt : 75/25).

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.

Dosage H.P.L.C. : Colonne : Chiralcel[®] OD-H

Eluant : hexane/*i*-PrOH : 90/10

Débit : 1 mL/min

Temps de rétention : $t_R = 9,5$ et $13,6$ min

ee = 17%

6- Réaction asymétrique de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

Procédure de la réaction asymétrique de MBH de la cyclohexénone avec le 3-phénylpropionaldéhyde

Dans un tube de Schlenck, on introduit sous argon 27,5 mg (50 μ moles, 5%) du (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL et 1 mL THF anhydre. La solution obtenue est refroidie à -78°C avant d'ajouter successivement 193,6 μ L (2 mmoles, 2 éq.) de cyclohexénone, 2 mL (2 mmoles, 2 éq.) d'une solution de Et₃P (1M dans le THF) et 132,85 μ L (1 mmole, 1 éq.) de 3-phénylpropionaldéhyde. Le mélange est ensuite laissé sous agitation magnétique pendant 2 jours à -10°C.

Purification : Chromatographie sur gel de silice en gradient (Pentane/AcOEt : 80/20 puis Pentane/AcOEt : 50/50).

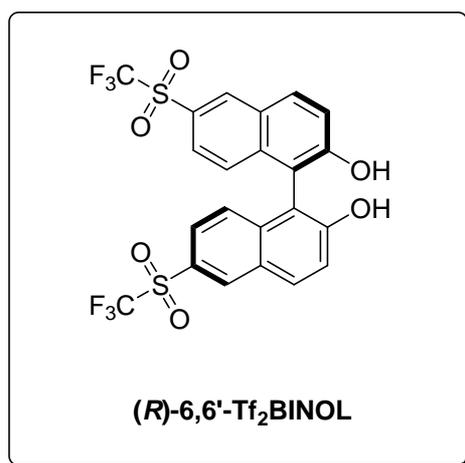
Après évaporation des solvants, on obtient 229 mg de produit, soit un rendement quantitatif. Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.

Dosage H.P.L.C. : Colonne : Chiralcel[®] OD-H
Eluant : hexane/*i*-PrOH : 90/10
Débit : 1 mL/min
Temps de rétention : $t_R = 9,1$ et $11,9$ min
 $ee = 10\%$

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous avons développé la synthèse d'un nouveau ligand chiral dérivé du BINOL, le (*R*)-6,6'-bis(trifluorométhanesulfonyl)-1,1'-bi-2-naphtol.



Cette voie de synthèse, précédée de plusieurs tentatives, comporte sept étapes à partir du (*R*)-BINOL et conduit à notre ligand sous forme énantiomériquement pure avec un rendement global de 52%. La cristallisation dans le toluène a permis d'avoir des monocristaux qui ont été étudiés par diffraction des rayons X afin de déterminer la structure.

L'évaluation de ce ligand a ensuite été réalisée dans un balayage de réactions modèles de catalyse énantiosélective. Les résultats obtenus, à la fois en catalyse organométallique et en organocatalyse, ont prouvé l'efficacité de ce BINOL triflylé et sa supériorité par rapport au BINOL et aux autres dérivés porteurs de groupements électroattracteurs rapportés dans la littérature.

Lors des travaux effectués sur la réaction d'iminoaldolisation type-Mannich, nous avons obtenu un complexe organométallique inédit de zirconium qui s'est avéré stable à l'air et plus sélectif que le catalyseur formé in situ. Cet avantageux complexe pourrait être utilisé plus largement en catalyse asymétrique.

Les réactions qui ont donné des faibles excès énantiomériques, faute de temps, n'ont pas pu être optimisées. Elles mériteraient d'être étudiées plus profondément afin de mieux

comprendre la nature des complexes catalytiques mis en jeu. Aussi, une étude mécanistique pourrait apporter des informations sur les états de transition qui nous amèneraient à améliorer les sélectivités.

Après ces résultats préliminaires, il serait judicieux de substituer adéquatement notre (*R*)-6,6'-Tf₂BINOL en positions 3 et 3' pour ajouter un effet stérique à l'effet électronique afin de le rendre plus sélectif.

Avec ce dérivé de BINOL ayant des protons phénoliques plus acides que ses homologues, son application dans le domaine de l'organocatalyse, surtout dans les réactions censées être catalysées par un acide de Brønsted chiral, pourrait être plus étendue.

Annexe

Données Cristallographiques

Annexe

Données cristallographiques du (R)-6,6'Tf₂BINOL

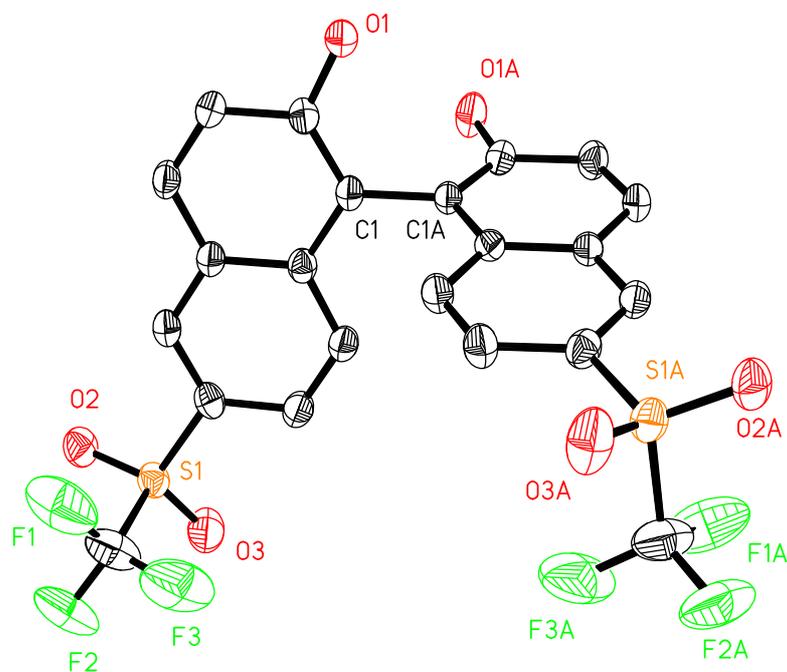
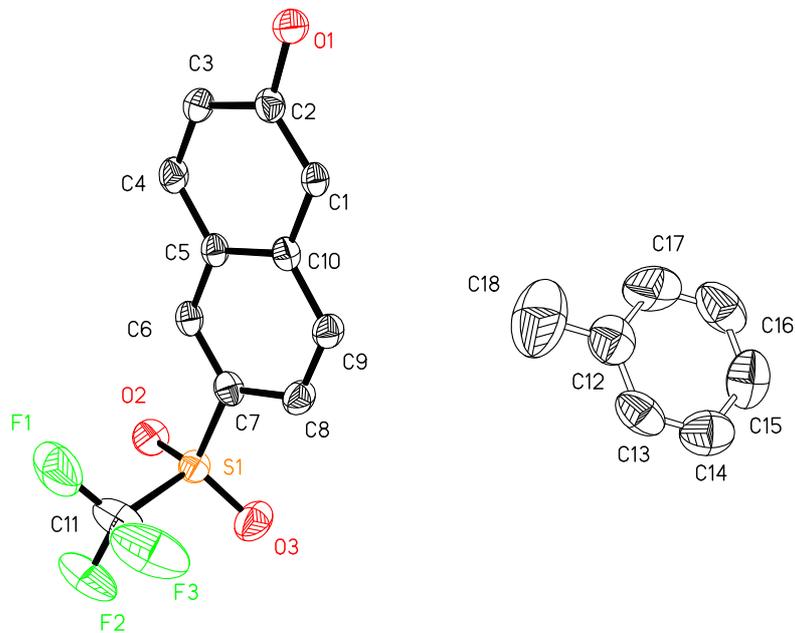


Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₂₉ H ₂₀ F ₆ O ₆ S ₂	
Formula weight	642.57	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Tetragonal	
Space group	P4(3)2(1)2	
Unit cell dimensions	a = 9.3808(3) Å	α = 90°.
	b = 9.3808(3) Å	β = 90°.
	c = 32.7354(17) Å	γ = 90°.
Volume	2880.7(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.482 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.266 mm ⁻¹	
F(000)	1312	
Crystal size	0.5 x 0.6 x 0.6 mm ³	
Theta range for data collection	2.26 to 26.38°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 10, -40 ≤ l ≤ 40	
Reflections collected	16856	
Independent reflections	2962 [R(int) = 0.0304]	
Completeness to theta = 26.38°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.807460	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2962 / 88 / 227	
Goodness-of-fit on F ²	1.136	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0390, wR2 = 0.0910	
R indices (all data)	R1 = 0.0425, wR2 = 0.0928	
Absolute structure parameter	-0.01(10)	
Largest diff. peak and hole	0.245 and -0.257 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U (eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U (eq)
O(1)	-4525(2)	1969(2)	2402(1)	40(1)
C(1)	-2005(2)	1625(2)	2284(1)	24(1)
C(2)	-3408(2)	1633(2)	2160(1)	29(1)
C(3)	-3802(3)	1288(3)	1753(1)	33(1)
C(4)	-2793(2)	942(2)	1474(1)	31(1)
C(5)	-1327(2)	903(2)	1584(1)	25(1)
C(6)	-274(2)	530(2)	1299(1)	28(1)
C(7)	1122(3)	491(2)	1414(1)	29(1)
C(8)	1553(3)	845(3)	1817(1)	33(1)
C(9)	540(2)	1226(2)	2096(1)	30(1)
C(10)	-929(2)	1262(2)	1993(1)	25(1)
S(1)	2381(1)	-3(1)	1051(1)	31(1)
O(2)	1814(2)	207(2)	652(1)	40(1)
O(3)	3761(2)	517(2)	1152(1)	54(1)
C(11)	2494(4)	-1950(3)	1098(1)	56(1)
F(1)	1235(2)	-2536(2)	1033(1)	90(1)
F(2)	3400(2)	-2435(2)	823(1)	79(1)
F(3)	2942(3)	-2324(3)	1460(1)	100(1)
C(12)	2945(8)	6281(8)	2474(2)	71(2)
C(13)	4345(10)	6035(9)	2559(4)	64(2)
C(14)	5259(10)	7102(8)	2679(3)	78(2)
C(15)	4755(14)	8457(11)	2738(5)	78(3)
C(16)	3350(10)	8735(9)	2652(2)	87(2)
C(17)	2474(16)	7699(13)	2492(9)	84(3)
C(18)	1999(18)	5150(20)	2350(7)	135(7)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$]

O(1)-C(2)	1.351(3)
C(1)-C(2)	1.378(3)
C(1)-C(10)	1.429(3)
C(1)-C(1)#1	1.500(4)
C(2)-C(3)	1.418(3)
C(3)-C(4)	1.355(3)
C(4)-C(5)	1.422(3)
C(5)-C(6)	1.403(3)
C(5)-C(10)	1.429(3)
C(6)-C(7)	1.363(3)
C(7)-C(8)	1.418(3)
C(7)-S(1)	1.739(2)
C(8)-C(9)	1.366(3)
C(9)-C(10)	1.419(3)
S(1)-O(3)	1.422(2)
S(1)-O(2)	1.4239(17)
S(1)-C(11)	1.836(3)
C(11)-F(3)	1.306(4)
C(11)-F(2)	1.319(3)
C(11)-F(1)	1.320(4)
C(12)-C(13)	1.363(8)
C(12)-C(17)	1.403(9)
C(12)-C(18)	1.442(17)
C(13)-C(14)	1.375(10)
C(14)-C(15)	1.370(11)
C(15)-C(16)	1.373(12)
C(16)-C(17)	1.376(12)
C(2)-C(1)-C(10)	118.60(18)
C(2)-C(1)-C(1)#1	120.26(17)
C(10)-C(1)-C(1)#1	121.14(17)
O(1)-C(2)-C(1)	124.67(19)
O(1)-C(2)-C(3)	113.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)	121.7(2)
C(4)-C(3)-C(2)	120.4(2)

C(3)-C(4)-C(5)	120.65(19)
C(6)-C(5)-C(4)	121.19(18)
C(6)-C(5)-C(10)	119.8(2)
C(4)-C(5)-C(10)	118.98(19)
C(7)-C(6)-C(5)	119.93(19)
C(6)-C(7)-C(8)	121.7(2)
C(6)-C(7)-S(1)	118.11(16)
C(8)-C(7)-S(1)	120.24(18)
C(9)-C(8)-C(7)	119.0(2)
C(8)-C(9)-C(10)	121.5(2)
C(9)-C(10)-C(1)	122.20(18)
C(9)-C(10)-C(5)	118.1(2)
C(1)-C(10)-C(5)	119.72(19)
O(3)-S(1)-O(2)	120.39(12)
O(3)-S(1)-C(7)	111.57(11)
O(2)-S(1)-C(7)	109.63(11)
O(3)-S(1)-C(11)	105.64(16)
O(2)-S(1)-C(11)	103.63(13)
C(7)-S(1)-C(11)	104.35(12)
F(3)-C(11)-F(2)	108.7(3)
F(3)-C(11)-F(1)	108.8(3)
F(2)-C(11)-F(1)	108.8(3)
F(3)-C(11)-S(1)	111.2(2)
F(2)-C(11)-S(1)	108.8(2)
F(1)-C(11)-S(1)	110.4(2)
C(13)-C(12)-C(17)	117.1(8)
C(13)-C(12)-C(18)	121.7(10)
C(17)-C(12)-C(18)	121.1(10)
C(12)-C(13)-C(14)	122.4(7)
C(15)-C(14)-C(13)	120.1(8)
C(14)-C(15)-C(16)	118.6(9)
C(15)-C(16)-C(17)	121.2(8)
C(16)-C(17)-C(12)	119.8(8)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -y,-x,-z+1/2

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	29(1)	58(1)	31(1)	-15(1)	-2(1)	2(1)
C(1)	30(1)	23(1)	19(1)	-1(1)	-3(1)	-1(1)
C(2)	32(1)	30(1)	24(1)	-5(1)	-2(1)	0(1)
C(3)	30(1)	40(1)	29(1)	-9(1)	-8(1)	1(1)
C(4)	37(1)	33(1)	22(1)	-4(1)	-7(1)	0(1)
C(5)	32(1)	23(1)	21(1)	-1(1)	-4(1)	-1(1)
C(6)	36(1)	26(1)	21(1)	-2(1)	-2(1)	-2(1)
C(7)	36(1)	28(1)	23(1)	-1(1)	4(1)	-2(1)
C(8)	30(1)	42(1)	27(1)	-3(1)	-4(1)	-2(1)
C(9)	31(1)	35(1)	23(1)	-1(1)	-4(1)	0(1)
C(10)	33(1)	21(1)	21(1)	0(1)	-3(1)	1(1)
S(1)	31(1)	37(1)	26(1)	-2(1)	4(1)	-2(1)
O(2)	42(1)	51(1)	25(1)	-1(1)	6(1)	-1(1)
O(3)	35(1)	84(2)	43(1)	-18(1)	5(1)	-8(1)
C(11)	65(2)	43(2)	60(2)	7(2)	22(2)	18(2)
F(1)	84(2)	38(1)	149(2)	-14(1)	38(2)	-13(1)
F(2)	97(2)	56(1)	84(1)	-1(1)	43(1)	27(1)
F(3)	136(2)	90(2)	73(1)	40(1)	27(1)	58(2)
C(12)	77(4)	84(4)	50(3)	2(4)	10(4)	-5(4)
C(13)	89(6)	50(4)	54(8)	7(4)	12(5)	22(4)
C(14)	74(5)	82(5)	77(5)	17(5)	1(4)	13(4)
C(15)	110(7)	64(5)	60(6)	13(5)	-18(5)	-17(5)
C(16)	129(7)	71(5)	61(4)	1(4)	1(5)	41(4)
C(17)	84(7)	99(7)	71(5)	29(6)	-12(7)	34(4)
C(18)	143(14)	148(12)	113(16)	-7(11)	4(12)	-71(12)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U (eq)
H(1)	-4227	2192	2635	59
H(3)	-4778	1299	1677	40
H(4)	-3068	724	1202	37
H(6)	-534	304	1026	33
H(8)	2532	817	1891	39
H(9)	825	1474	2365	36
H(13)	4703	5091	2536	77
H(14)	6241	6900	2720	93
H(15)	5365	9189	2837	94
H(16)	2976	9658	2704	104
H(17)	1552	7944	2395	101
H(18A)	1915	5142	2052	202
H(18B)	1057	5302	2472	202
H(18C)	2382	4233	2443	202

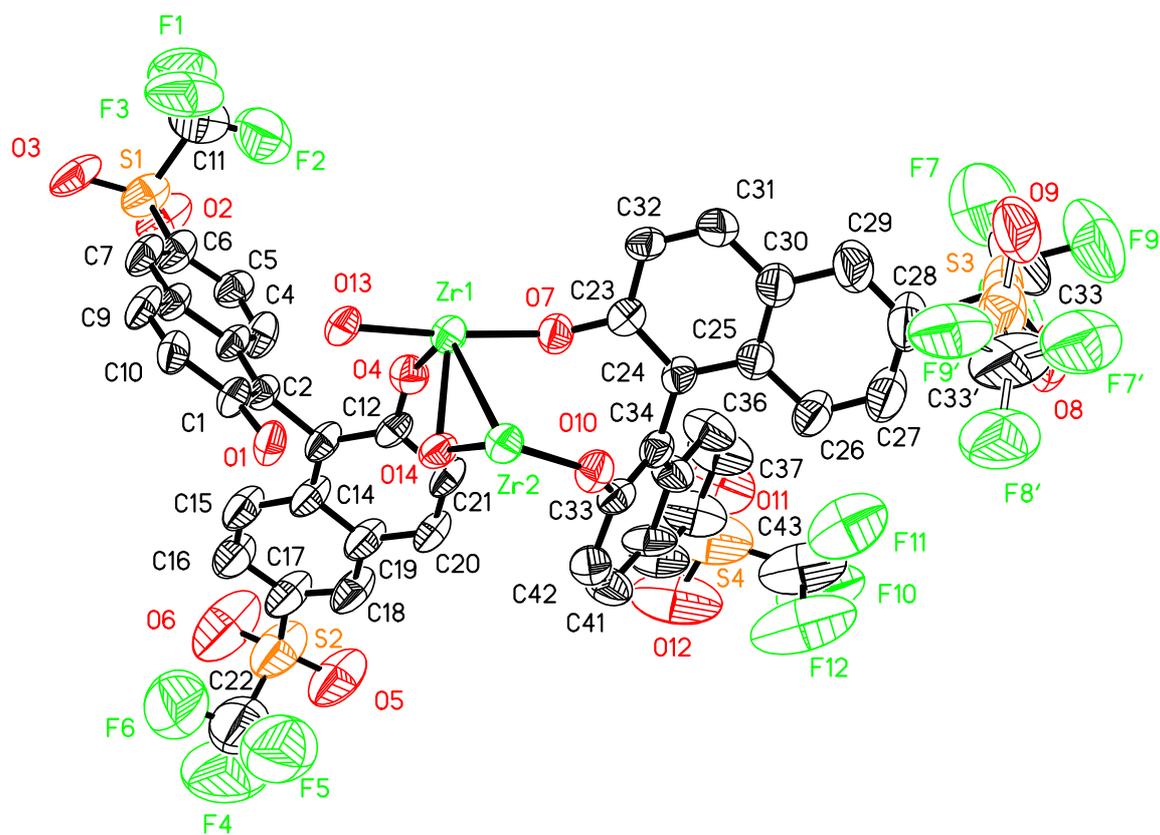
Données cristallographiques du $Zr_4(\mu-Tf_2BINOLate)_6(\mu_3-OH)_4$ 

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C130.50 H60 F36 O45.50 S12 Zr4	
Formula weight	3789.39	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Hexagonal	
Space group	P6(3)	
Unit cell dimensions	a = 23.753(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 23.753(3) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 23.044(5) Å	$\gamma = 120^\circ$
Volume	11260(3) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.118 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.375 mm ⁻¹	
F(000)	3766	
Crystal size	0.2 x 0.3 x 0.5 mm ³	
Theta range for data collection	0.99 to 20.81°.	
Index ranges	-23 ≤ h ≤ 23, -21 ≤ k ≤ 23, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	39834	
Independent reflections	7857 [R(int) = 0.1821]	
Completeness to theta = 20.81°	100.0 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7857 / 1059 / 775	
Goodness-of-fit on F ²	0.987	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0941, wR2 = 0.2350	
R indices (all data)	R1 = 0.2127, wR2 = 0.3068	
Absolute structure parameter	-0.13(13)	
Largest diff. peak and hole	0.776 and -1.027 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(eq)$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U (eq)
Zr(1)	2732(1)	5748(1)	852(1)	60(1)
Zr(2)	3333	6667	2046(1)	61(1)
O(13)	3333	6667	426(8)	60(4)
O(14)	2581(5)	6420(5)	1412(5)	60(3)
O(1)	2327(6)	6966(5)	238(4)	69(4)
C(1)	2201(8)	6756(8)	-327(6)	63(5)
C(2)	1638(7)	6160(8)	-435(6)	56(4)
C(3)	1526(8)	5893(8)	-1001(6)	63(5)
C(4)	988(9)	5285(8)	-1130(7)	80(6)
C(5)	890(8)	5027(9)	-1673(6)	74(5)
C(6)	1309(8)	5387(9)	-2108(6)	84(5)
C(7)	1841(8)	5988(9)	-2015(6)	78(5)
C(8)	1959(7)	6242(8)	-1444(6)	62(4)
C(9)	2519(8)	6855(8)	-1314(6)	71(5)
C(10)	2643(8)	7088(8)	-774(6)	68(5)
O(2)	519(6)	4588(8)	-2867(6)	122(6)
O(3)	1536(7)	5554(8)	-3218(5)	115(5)
S(1)	1178(3)	5050(4)	-2796(2)	100(2)
C(11)	1573(13)	4544(14)	-2762(10)	165(7)
F(1)	1519(11)	4246(11)	-3249(7)	205(8)
F(2)	1342(12)	4141(10)	-2332(7)	212(7)
F(3)	2229(9)	4982(11)	-2672(8)	204(7)
O(4)	1880(5)	5515(6)	491(5)	67(3)
C(12)	1303(7)	5505(8)	499(6)	57(4)
C(13)	1149(8)	5816(9)	58(6)	66(4)
C(14)	543(8)	5792(11)	63(7)	82(5)
C(15)	365(9)	6083(11)	-375(8)	94(6)
C(16)	-232(9)	6023(13)	-377(9)	110(7)
C(17)	-667(8)	5689(12)	64(8)	114(7)
C(18)	-506(8)	5441(12)	532(8)	102(7)
C(19)	112(8)	5486(11)	527(7)	90(5)
C(20)	335(8)	5255(9)	1003(6)	74(5)

C(21)	887(8)	5235(9)	974(6)	68(5)
O(5)	-1816(7)	5192(10)	511(7)	175(8)
O(6)	-1635(9)	5569(15)	-537(7)	238(11)
S(2)	-1453(4)	5567(6)	55(4)	167(4)
C(22)	-1311(13)	6376(14)	333(14)	232(9)
F(4)	-1854(11)	6399(14)	337(14)	323(13)
F(5)	-1045(14)	6499(14)	849(12)	296(11)
F(6)	-921(14)	6829(13)	-76(13)	306(12)
O(7)	2393(6)	4962(6)	1367(5)	67(3)
C(23)	2590(7)	4685(8)	1778(6)	52(4)
C(24)	2308(7)	4587(8)	2335(6)	56(4)
C(25)	2494(8)	4290(9)	2767(6)	67(4)
C(26)	2230(9)	4160(10)	3330(7)	84(5)
C(27)	2393(11)	3837(12)	3716(8)	111(6)
C(28)	2814(10)	3624(11)	3572(8)	116(6)
C(29)	3152(11)	3804(13)	3054(8)	115(7)
C(30)	2980(9)	4127(10)	2637(7)	82(5)
C(31)	3238(9)	4233(9)	2053(7)	77(5)
C(32)	3070(8)	4522(8)	1652(7)	60(4)
O(8)	2737(9)	3129(9)	4568(7)	184(7)
O(9)	3603(8)	3252(9)	3953(8)	162(6)
S(3)	2937(7)	3083(7)	3997(6)	145(5)
C(33)	2350(17)	2248(14)	3781(14)	196(13)
F(7)	2400(20)	2052(14)	3266(14)	240(16)
F(8)	1746(13)	2089(15)	3850(20)	240(16)
F(9)	2447(17)	1851(15)	4157(18)	245(17)
S(3')	3240(7)	3544(8)	4204(7)	141(5)
C(33')	3751(16)	4298(15)	4622(15)	180(11)
F(7')	4097(15)	4202(18)	5008(13)	203(13)
F(8')	3476(15)	4593(17)	4878(15)	202(13)
F(9')	4208(11)	4784(13)	4264(12)	156(9)
O(10)	2655(5)	5891(5)	2484(5)	66(3)
C(33)	2014(7)	5438(7)	2540(7)	59(4)
C(34)	1821(6)	4778(7)	2452(8)	57(4)
C(35)	1148(7)	4312(7)	2473(9)	72(5)
C(36)	924(8)	3646(8)	2380(11)	97(6)
C(37)	276(8)	3206(9)	2380(14)	130(8)
C(38)	-178(7)	3401(9)	2438(13)	125(7)

C(39)	11(7)	4046(8)	2533(12)	109(7)
C(40)	682(7)	4502(8)	2571(11)	90(6)
C(41)	914(8)	5187(8)	2649(10)	87(6)
C(42)	1548(8)	5631(8)	2618(9)	76(5)
O(11)	-1128(8)	2268(7)	2167(9)	160(7)
O(12)	-1374(8)	3151(9)	2477(12)	226(10)
S(4)	-998(4)	2825(5)	2459(6)	197(4)
C(43)	-1118(15)	2472(15)	3217(13)	214(12)
F(10)	-1727(12)	2035(14)	3315(13)	210(13)
F(11)	-764(13)	2224(15)	3367(15)	218(12)
F(12)	-999(16)	2973(14)	3587(14)	281(19)
F(10')	-726(19)	2940(30)	1111(18)	220(20)
F(11')	-914(17)	3570(30)	1280(20)	220(20)
F(12')	-1580(30)	2730(60)	1190(30)	560(90)
O(15)	3333	6667	-3190(30)	232(19)
O(18)	2960(40)	6360(40)	-3950(30)	350(50)
O(19)	2080(50)	2480(50)	1960(70)	540(100)
O(20)	1480(50)	3692(17)	390(30)	460(70)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$].

Zr(1)-O(4)	1.995(11)
Zr(1)-O(1)#1	2.006(11)
Zr(1)-O(7)	2.010(11)
Zr(1)-O(13)	2.156(8)
Zr(1)-O(14)#1	2.169(11)
Zr(1)-O(14)	2.216(11)
Zr(1)-Zr(1)#1	3.323(3)
Zr(1)-Zr(1)#2	3.323(3)
Zr(1)-Zr(2)	3.354(3)
Zr(2)-O(10)#2	2.011(11)
Zr(2)-O(10)	2.011(11)
Zr(2)-O(10)#1	2.011(11)
Zr(2)-O(14)	2.150(11)
Zr(2)-O(14)#2	2.150(11)
Zr(2)-O(14)#1	2.150(11)
Zr(2)-Zr(1)#2	3.354(3)
Zr(2)-Zr(1)#1	3.354(3)
O(13)-Zr(1)#2	2.156(8)
O(13)-Zr(1)#1	2.156(8)
O(14)-Zr(1)#2	2.169(11)
O(1)-C(1)	1.372(13)
O(1)-Zr(1)#2	2.006(11)
C(1)-C(2)	1.400(15)
C(1)-C(10)	1.400(15)
C(2)-C(3)	1.415(15)
C(2)-C(13)	1.54(2)
C(3)-C(8)	1.392(15)
C(3)-C(4)	1.401(16)
C(4)-C(5)	1.359(16)
C(5)-C(6)	1.369(17)
C(6)-C(7)	1.371(17)
C(6)-S(1)	1.733(14)
C(7)-C(8)	1.415(16)
C(8)-C(9)	1.428(17)
C(9)-C(10)	1.335(16)

O(2)-S(1)	1.402(12)
O(3)-S(1)	1.443(12)
S(1)-C(11)	1.86(3)
C(11)-F(2)	1.29(3)
C(11)-F(1)	1.30(2)
C(11)-F(3)	1.39(3)
O(4)-C(12)	1.358(13)
C(12)-C(21)	1.396(15)
C(12)-C(13)	1.410(15)
C(13)-C(14)	1.412(16)
C(14)-C(15)	1.401(17)
C(14)-C(19)	1.406(16)
C(15)-C(16)	1.352(17)
C(16)-C(17)	1.381(17)
C(17)-C(18)	1.373(17)
C(17)-S(2)	1.742(15)
C(18)-C(19)	1.417(17)
C(19)-C(20)	1.440(17)
C(20)-C(21)	1.338(15)
O(5)-S(2)	1.370(13)
O(6)-S(2)	1.432(14)
S(2)-C(22)	1.89(3)
C(22)-F(5)	1.31(3)
C(22)-F(4)	1.32(2)
C(22)-F(6)	1.38(3)
O(7)-C(23)	1.361(13)
C(23)-C(32)	1.407(15)
C(23)-C(24)	1.413(15)
C(24)-C(25)	1.414(15)
C(24)-C(34)	1.46(2)
C(25)-C(26)	1.406(16)
C(25)-C(30)	1.419(16)
C(26)-C(27)	1.351(17)
C(27)-C(28)	1.367(18)
C(28)-C(29)	1.383(18)
C(28)-S(3)	1.752(16)
C(28)-S(3')	1.84(2)
C(29)-C(30)	1.412(17)

C(30)-C(31)	1.447(17)
C(31)-C(32)	1.324(16)
O(8)-S(3')	1.387(15)
O(8)-S(3)	1.422(15)
O(9)-S(3)	1.428(15)
O(9)-S(3')	1.468(15)
S(3)-C(33)	1.83(3)
C(33)-F(8)	1.30(3)
C(33)-F(7)	1.30(2)
C(33)-F(9)	1.38(3)
S(3')-C(33')	1.85(3)
C(33')-F(7')	1.31(2)
C(33')-F(8')	1.31(3)
C(33')-F(9')	1.39(3)
O(10)-C(33)	1.362(13)
C(33)-C(42)	1.404(15)
C(33)-C(34)	1.411(15)
C(34)-C(35)	1.420(15)
C(35)-C(40)	1.408(16)
C(35)-C(36)	1.410(16)
C(36)-C(37)	1.360(17)
C(37)-C(38)	1.376(17)
C(38)-C(39)	1.381(17)
C(38)-S(4)	1.733(15)
C(39)-C(40)	1.412(17)
C(40)-C(41)	1.444(17)
C(41)-C(42)	1.341(16)
O(11)-S(4)	1.377(13)
O(12)-S(4)	1.445(14)
S(4)-C(43)	1.90(3)
C(43)-F(11)	1.29(3)
C(43)-F(10)	1.31(2)
C(43)-F(12)	1.37(3)
O(15)-O(18)#2	1.92(8)
O(15)-O(18)	1.92(8)
O(15)-O(18)#1	1.92(8)
O(18)-O(18)#2	1.42(8)
O(18)-O(18)#1	1.42(8)

O(4)-Zr(1)-O(1)#1	97.2(5)
O(4)-Zr(1)-O(7)	96.2(5)
O(1)#1-Zr(1)-O(7)	93.4(5)
O(4)-Zr(1)-O(13)	99.1(4)
O(1)#1-Zr(1)-O(13)	86.2(5)
O(7)-Zr(1)-O(13)	164.6(5)
O(4)-Zr(1)-O(14)#1	163.3(4)
O(1)#1-Zr(1)-O(14)#1	99.4(4)
O(7)-Zr(1)-O(14)#1	85.4(5)
O(13)-Zr(1)-O(14)#1	79.5(4)
O(4)-Zr(1)-O(14)	86.3(4)
O(1)#1-Zr(1)-O(14)	164.7(5)
O(7)-Zr(1)-O(14)	101.0(4)
O(13)-Zr(1)-O(14)	78.5(4)
O(14)#1-Zr(1)-O(14)	77.1(6)
O(4)-Zr(1)-Zr(1)#1	138.5(3)
O(1)#1-Zr(1)-Zr(1)#1	85.7(3)
O(7)-Zr(1)-Zr(1)#1	125.0(4)
O(13)-Zr(1)-Zr(1)#1	39.6(3)
O(14)#1-Zr(1)-Zr(1)#1	41.2(3)
O(14)-Zr(1)-Zr(1)#1	81.9(3)
O(4)-Zr(1)-Zr(1)#2	85.9(3)
O(1)#1-Zr(1)-Zr(1)#2	125.0(4)
O(7)-Zr(1)-Zr(1)#2	141.1(3)
O(13)-Zr(1)-Zr(1)#2	39.6(3)
O(14)#1-Zr(1)-Zr(1)#2	82.6(3)
O(14)-Zr(1)-Zr(1)#2	40.2(3)
Zr(1)#1-Zr(1)-Zr(1)#2	60.0
O(4)-Zr(1)-Zr(2)	124.4(3)
O(1)#1-Zr(1)-Zr(2)	138.0(3)
O(7)-Zr(1)-Zr(2)	87.9(3)
O(13)-Zr(1)-Zr(2)	82.2(4)
O(14)#1-Zr(1)-Zr(2)	38.9(3)
O(14)-Zr(1)-Zr(2)	39.1(3)
Zr(1)#1-Zr(1)-Zr(2)	60.30(4)
Zr(1)#2-Zr(1)-Zr(2)	60.30(4)
O(10)#2-Zr(2)-O(10)	97.0(5)

O(10)#2-Zr(2)-O(10)#1	97.0(5)
O(10)-Zr(2)-O(10)#1	97.0(5)
O(10)#2-Zr(2)-O(14)	98.5(5)
O(10)-Zr(2)-O(14)	85.1(4)
O(10)#1-Zr(2)-O(14)	164.0(5)
O(10)#2-Zr(2)-O(14)#2	85.1(4)
O(10)-Zr(2)-O(14)#2	164.0(5)
O(10)#1-Zr(2)-O(14)#2	98.5(5)
O(14)-Zr(2)-O(14)#2	78.9(4)
O(10)#2-Zr(2)-O(14)#1	164.0(5)
O(10)-Zr(2)-O(14)#1	98.5(5)
O(10)#1-Zr(2)-O(14)#1	85.1(4)
O(14)-Zr(2)-O(14)#1	78.9(4)
O(14)#2-Zr(2)-O(14)#1	78.9(4)
O(10)#2-Zr(2)-Zr(1)#2	86.0(3)
O(10)-Zr(2)-Zr(1)#2	123.6(3)
O(10)#1-Zr(2)-Zr(1)#2	138.7(3)
O(14)-Zr(2)-Zr(1)#2	39.3(3)
O(14)#2-Zr(2)-Zr(1)#2	40.5(3)
O(14)#1-Zr(2)-Zr(1)#2	82.1(3)
O(10)#2-Zr(2)-Zr(1)	138.7(3)
O(10)-Zr(2)-Zr(1)	86.0(3)
O(10)#1-Zr(2)-Zr(1)	123.6(3)
O(14)-Zr(2)-Zr(1)	40.5(3)
O(14)#2-Zr(2)-Zr(1)	82.1(3)
O(14)#1-Zr(2)-Zr(1)	39.3(3)
Zr(1)#2-Zr(2)-Zr(1)	59.40(7)
O(10)#2-Zr(2)-Zr(1)#1	123.6(3)
O(10)-Zr(2)-Zr(1)#1	138.7(3)
O(10)#1-Zr(2)-Zr(1)#1	86.0(3)
O(14)-Zr(2)-Zr(1)#1	82.1(3)
O(14)#2-Zr(2)-Zr(1)#1	39.3(3)
O(14)#1-Zr(2)-Zr(1)#1	40.5(3)
Zr(1)#2-Zr(2)-Zr(1)#1	59.40(7)
Zr(1)-Zr(2)-Zr(1)#1	59.40(7)
Zr(1)#2-O(13)-Zr(1)	100.8(5)
Zr(1)#2-O(13)-Zr(1)#1	100.8(5)
Zr(1)-O(13)-Zr(1)#1	100.8(5)

Zr(2)-O(14)-Zr(1)#2	101.9(5)
Zr(2)-O(14)-Zr(1)	100.4(5)
Zr(1)#2-O(14)-Zr(1)	98.6(4)
C(1)-O(1)-Zr(1)#2	142.2(11)
O(1)-C(1)-C(2)	117.4(12)
O(1)-C(1)-C(10)	121.9(13)
C(2)-C(1)-C(10)	120.4(13)
C(1)-C(2)-C(3)	119.3(13)
C(1)-C(2)-C(13)	119.5(12)
C(3)-C(2)-C(13)	121.3(13)
C(8)-C(3)-C(4)	118.6(13)
C(8)-C(3)-C(2)	119.4(13)
C(4)-C(3)-C(2)	122.0(13)
C(5)-C(4)-C(3)	121.5(15)
C(4)-C(5)-C(6)	119.1(15)
C(5)-C(6)-C(7)	122.6(14)
C(5)-C(6)-S(1)	118.4(13)
C(7)-C(6)-S(1)	118.9(11)
C(6)-C(7)-C(8)	118.2(14)
C(3)-C(8)-C(7)	119.9(13)
C(3)-C(8)-C(9)	119.2(12)
C(7)-C(8)-C(9)	120.9(13)
C(10)-C(9)-C(8)	121.3(14)
C(9)-C(10)-C(1)	120.3(14)
O(2)-S(1)-O(3)	122.3(9)
O(2)-S(1)-C(6)	109.9(8)
O(3)-S(1)-C(6)	109.8(9)
O(2)-S(1)-C(11)	103.1(11)
O(3)-S(1)-C(11)	106.6(11)
C(6)-S(1)-C(11)	103.2(10)
F(2)-C(11)-F(1)	112(2)
F(2)-C(11)-F(3)	110(2)
F(1)-C(11)-F(3)	108(2)
F(2)-C(11)-S(1)	110.2(19)
F(1)-C(11)-S(1)	111.8(17)
F(3)-C(11)-S(1)	105.2(18)
C(12)-O(4)-Zr(1)	151.0(11)
O(4)-C(12)-C(21)	119.6(13)

O(4)-C(12)-C(13)	120.4(13)
C(21)-C(12)-C(13)	119.8(13)
C(14)-C(13)-C(12)	120.0(13)
C(14)-C(13)-C(2)	120.9(12)
C(12)-C(13)-C(2)	119.1(13)
C(15)-C(14)-C(19)	118.9(13)
C(15)-C(14)-C(13)	121.7(13)
C(19)-C(14)-C(13)	119.4(13)
C(16)-C(15)-C(14)	120.5(15)
C(15)-C(16)-C(17)	120.2(16)
C(18)-C(17)-C(16)	122.4(15)
C(18)-C(17)-S(2)	116.3(12)
C(16)-C(17)-S(2)	121.3(13)
C(17)-C(18)-C(19)	117.4(14)
C(14)-C(19)-C(18)	120.2(14)
C(14)-C(19)-C(20)	117.8(13)
C(18)-C(19)-C(20)	121.9(14)
C(21)-C(20)-C(19)	121.9(13)
C(20)-C(21)-C(12)	120.3(14)
O(5)-S(2)-O(6)	129.8(13)
O(5)-S(2)-C(17)	111.9(10)
O(6)-S(2)-C(17)	108.2(10)
O(5)-S(2)-C(22)	97.8(13)
O(6)-S(2)-C(22)	102.8(15)
C(17)-S(2)-C(22)	101.3(12)
F(5)-C(22)-F(4)	111(3)
F(5)-C(22)-F(6)	113(3)
F(4)-C(22)-F(6)	105(2)
F(5)-C(22)-S(2)	111(2)
F(4)-C(22)-S(2)	111(2)
F(6)-C(22)-S(2)	106(2)
C(23)-O(7)-Zr(1)	141.7(11)
O(7)-C(23)-C(32)	120.8(12)
O(7)-C(23)-C(24)	117.6(12)
C(32)-C(23)-C(24)	121.6(13)
C(25)-C(24)-C(23)	118.8(12)
C(25)-C(24)-C(34)	121.3(13)
C(23)-C(24)-C(34)	119.9(13)

C(26)-C(25)-C(24)	122.8(13)
C(26)-C(25)-C(30)	118.0(13)
C(24)-C(25)-C(30)	119.1(12)
C(27)-C(26)-C(25)	120.6(16)
C(26)-C(27)-C(28)	121.4(16)
C(27)-C(28)-C(29)	120.9(15)
C(27)-C(28)-S(3)	123.8(14)
C(29)-C(28)-S(3)	115.2(13)
C(27)-C(28)-S(3')	112.9(16)
C(29)-C(28)-S(3')	116.9(14)
S(3)-C(28)-S(3')	34.7(7)
C(28)-C(29)-C(30)	118.3(15)
C(29)-C(30)-C(25)	120.0(14)
C(29)-C(30)-C(31)	120.9(14)
C(25)-C(30)-C(31)	118.8(13)
C(32)-C(31)-C(30)	121.8(14)
C(31)-C(32)-C(23)	119.7(14)
S(3')-O(8)-S(3)	44.9(9)
S(3)-O(9)-S(3')	43.5(9)
O(8)-S(3)-O(9)	114.3(13)
O(8)-S(3)-C(28)	106.0(12)
O(9)-S(3)-C(28)	108.8(11)
O(8)-S(3)-C(33)	103.4(13)
O(9)-S(3)-C(33)	114.9(15)
C(28)-S(3)-C(33)	109.0(13)
F(8)-C(33)-F(7)	108(3)
F(8)-C(33)-F(9)	105(3)
F(7)-C(33)-F(9)	104(3)
F(8)-C(33)-S(3)	114(2)
F(7)-C(33)-S(3)	118(2)
F(9)-C(33)-S(3)	106(2)
O(8)-S(3')-O(9)	113.9(14)
O(8)-S(3')-C(28)	103.2(12)
O(9)-S(3')-C(28)	102.7(12)
O(8)-S(3')-C(33')	106.7(14)
O(9)-S(3')-C(33')	114.0(14)
C(28)-S(3')-C(33')	116.1(14)
F(7')-C(33')-F(8')	108(3)

F(7')-C(33')-F(9')	104(3)
F(8')-C(33')-F(9')	102(2)
F(7')-C(33')-S(3')	110(2)
F(8')-C(33')-S(3')	119(2)
F(9')-C(33')-S(3')	111(2)
C(33)-O(10)-Zr(2)	147.0(11)
O(10)-C(33)-C(42)	120.4(13)
O(10)-C(33)-C(34)	118.5(12)
C(42)-C(33)-C(34)	120.7(13)
C(33)-C(34)-C(35)	118.3(13)
C(33)-C(34)-C(24)	120.2(12)
C(35)-C(34)-C(24)	121.5(13)
C(40)-C(35)-C(36)	117.9(13)
C(40)-C(35)-C(34)	121.0(13)
C(36)-C(35)-C(34)	121.0(13)
C(37)-C(36)-C(35)	120.6(15)
C(36)-C(37)-C(38)	121.1(16)
C(37)-C(38)-C(39)	120.9(15)
C(37)-C(38)-S(4)	119.9(14)
C(39)-C(38)-S(4)	118.9(13)
C(38)-C(39)-C(40)	118.6(15)
C(35)-C(40)-C(39)	120.6(14)
C(35)-C(40)-C(41)	117.5(13)
C(39)-C(40)-C(41)	121.5(14)
C(42)-C(41)-C(40)	121.7(15)
C(41)-C(42)-C(33)	120.6(15)
O(11)-S(4)-O(12)	128.8(13)
O(11)-S(4)-C(38)	111.6(11)
O(12)-S(4)-C(38)	109.3(11)
O(11)-S(4)-C(43)	96.5(13)
O(12)-S(4)-C(43)	102.4(15)
C(38)-S(4)-C(43)	103.7(13)
F(11)-C(43)-F(10)	108(3)
F(11)-C(43)-F(12)	109(3)
F(10)-C(43)-F(12)	104(3)
F(11)-C(43)-S(4)	117(2)
F(10)-C(43)-S(4)	112(2)
F(12)-C(43)-S(4)	106(2)

O(18)#2-O(15)-O(18)	43(3)
O(18)#2-O(15)-O(18)#1	43(3)
O(18)-O(15)-O(18)#1	43(3)
O(18)#2-O(18)-O(18)#1	60.000(16)
O(18)#2-O(18)-O(15)	68.3(13)
O(18)#1-O(18)-O(15)	68.3(13)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-y+1, x-y+1, z$ #2 $-x+y, -x+1, z$

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Zr(1)	69(1)	68(1)	46(1)	0(1)	-2(1)	35(1)
Zr(2)	64(1)	64(1)	55(2)	0	0	32(1)
O(13)	75(6)	75(6)	31(7)	0	0	37(3)
O(14)	67(7)	74(7)	43(6)	-2(5)	5(4)	37(6)
O(1)	87(10)	60(8)	46(6)	10(6)	2(7)	27(7)
C(1)	76(11)	77(11)	35(7)	5(7)	1(7)	37(7)
C(2)	53(8)	86(10)	36(6)	6(6)	-3(6)	40(7)
C(3)	69(11)	83(11)	34(7)	6(7)	5(7)	37(7)
C(4)	79(13)	97(12)	47(8)	9(8)	-9(9)	32(8)
C(5)	69(12)	101(13)	55(8)	-1(8)	-2(8)	44(9)
C(6)	69(13)	130(14)	48(7)	10(8)	-6(7)	46(9)
C(7)	70(12)	122(13)	40(7)	14(8)	3(8)	47(9)
C(8)	52(10)	107(11)	36(7)	18(7)	1(7)	47(7)
C(9)	51(11)	115(13)	40(7)	23(8)	8(8)	35(8)
C(10)	76(11)	76(11)	50(7)	18(8)	4(8)	36(8)
O(2)	78(8)	196(16)	64(9)	-27(9)	-16(8)	47(8)
O(3)	113(11)	186(14)	45(7)	-7(8)	18(8)	75(10)
S(1)	78(4)	159(6)	61(4)	-10(4)	-13(3)	59(4)
C(11)	232(16)	300(20)	64(13)	-44(11)	-65(17)	210(17)
F(1)	280(20)	290(20)	114(11)	-62(12)	-20(14)	201(18)
F(2)	350(20)	290(20)	114(11)	-17(12)	-31(15)	251(18)
F(3)	209(13)	380(20)	140(14)	-73(13)	-59(11)	239(15)
O(4)	67(6)	62(8)	68(7)	0(6)	-1(5)	29(6)
C(12)	62(8)	67(11)	30(8)	-13(7)	-3(7)	23(9)
C(13)	61(9)	93(12)	35(7)	4(8)	-1(7)	31(8)
C(14)	64(10)	134(15)	45(10)	13(9)	10(8)	48(11)
C(15)	79(11)	156(18)	52(11)	21(11)	11(10)	62(13)
C(16)	95(12)	182(19)	75(13)	33(13)	18(10)	86(15)
C(17)	84(10)	210(20)	61(13)	22(13)	12(8)	79(13)
C(18)	65(11)	168(19)	64(11)	20(12)	15(9)	51(13)
C(19)	78(10)	143(16)	51(9)	12(10)	11(8)	58(11)
C(20)	65(11)	99(14)	43(10)	10(9)	11(8)	28(11)

C(21)	72(11)	93(13)	28(9)	1(8)	0(7)	33(11)
O(5)	92(11)	330(20)	119(12)	43(14)	22(9)	119(15)
O(6)	121(16)	480(30)	126(11)	49(15)	-9(11)	160(20)
S(2)	98(6)	318(12)	110(6)	38(7)	13(5)	122(8)
C(22)	250(30)	364(19)	190(20)	68(17)	50(20)	240(20)
F(4)	230(20)	450(30)	380(30)	-30(30)	30(20)	240(30)
F(5)	370(30)	380(30)	223(19)	-27(16)	-30(20)	250(30)
F(6)	340(30)	362(17)	300(20)	120(20)	130(20)	240(20)
O(7)	87(9)	65(6)	52(7)	3(5)	0(6)	40(6)
C(23)	42(10)	50(10)	48(7)	-11(7)	-8(7)	11(8)
C(24)	44(8)	53(10)	59(8)	12(8)	11(8)	16(7)
C(25)	63(11)	77(12)	64(8)	11(9)	5(8)	37(9)
C(26)	73(13)	110(15)	63(9)	18(11)	11(10)	41(11)
C(27)	99(16)	155(18)	79(12)	43(13)	15(11)	63(13)
C(28)	85(15)	162(15)	102(12)	60(12)	12(9)	62(12)
C(29)	102(16)	166(18)	110(11)	57(13)	18(11)	91(13)
C(30)	74(12)	103(13)	80(10)	29(10)	14(9)	53(10)
C(31)	80(13)	82(13)	83(10)	13(11)	19(10)	50(10)
C(32)	77(12)	58(12)	49(9)	-14(8)	2(9)	37(9)
O(8)	197(16)	239(16)	120(11)	102(11)	46(10)	111(13)
O(9)	160(12)	222(16)	152(14)	58(13)	-3(11)	131(12)
S(3)	133(12)	193(12)	118(11)	74(10)	9(10)	88(10)
C(33)	172(19)	171(14)	290(40)	60(20)	0(30)	120(20)
F(7)	260(40)	110(20)	300(30)	47(18)	20(30)	60(30)
F(8)	140(19)	170(30)	400(50)	130(30)	20(30)	67(15)
F(9)	190(30)	210(18)	350(40)	140(30)	30(30)	110(30)
S(3')	97(11)	219(14)	115(10)	50(10)	0(7)	85(10)
C(33')	60(30)	330(30)	160(30)	-49(17)	-13(15)	112(14)
F(7')	150(30)	330(40)	170(30)	-60(20)	-44(18)	160(30)
F(8')	150(30)	320(40)	180(30)	-20(30)	10(20)	150(30)
F(9')	69(17)	240(20)	170(20)	-90(20)	-43(15)	81(14)
O(10)	72(7)	59(7)	57(6)	3(6)	3(7)	25(5)
C(33)	59(7)	73(7)	45(9)	-4(9)	1(9)	32(6)
C(34)	48(7)	66(7)	52(9)	12(9)	8(8)	25(5)
C(35)	49(7)	68(7)	101(13)	11(11)	12(11)	32(6)
C(36)	63(8)	68(8)	157(18)	-1(14)	10(14)	30(7)
C(37)	71(8)	84(11)	220(20)	-31(16)	7(18)	26(7)
C(38)	61(7)	120(10)	184(19)	-57(15)	-34(13)	38(7)

Annexe

C(39)	55(7)	120(10)	154(18)	-27(16)	12(14)	45(7)
C(40)	57(7)	96(8)	120(14)	-16(13)	27(12)	40(7)
C(41)	72(8)	94(9)	113(15)	-1(14)	6(13)	55(8)
C(42)	76(8)	86(10)	75(12)	9(11)	11(12)	48(7)
O(11)	95(12)	97(11)	237(19)	-27(12)	-14(14)	10(9)
O(12)	58(9)	182(18)	400(30)	-92(18)	25(17)	31(11)
S(4)	72(5)	151(8)	322(12)	-72(8)	12(7)	22(5)
C(43)	110(30)	150(30)	277(17)	-92(15)	50(30)	-10(20)
F(10)	106(19)	180(30)	230(30)	-133(17)	10(20)	-16(17)
F(11)	100(20)	190(30)	240(30)	-20(20)	60(20)	-19(18)
F(12)	140(30)	170(30)	346(19)	-130(30)	110(30)	-63(19)
F(10')	150(30)	330(60)	190(40)	-120(40)	-90(30)	120(40)
F(11')	80(20)	330(60)	220(40)	60(40)	-20(30)	80(30)
F(12')	320(70)	1100(200)	390(80)	-580(120)	-290(70)	510(120)
O(15)	210(30)	210(30)	270(50)	0	0	106(14)
O(18)	260(80)	240(60)	250(40)	-110(60)	130(50)	-100(50)
O(19)	550(170)	490(150)	800(300)	-270(180)	-200(190)	410(150)
O(20)	690(150)	20(20)	330(80)	-20(30)	-260(90)	-80(40)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U (eq)
H(4)	684	5047	-832	96
H(5)	537	4604	-1749	89
H(7)	2123	6228	-2325	94
H(9)	2808	7100	-1618	85
H(10)	3034	7482	-692	82
H(15)	667	6324	-673	113
H(16)	-352	6210	-682	132
H(18)	-797	5246	848	123
H(20)	82	5112	1348	89
H(21)	997	5037	1278	82
H(26)	1935	4301	3440	101
H(27)	2212	3756	4095	134
H(29)	3492	3713	2980	138
H(31)	3536	4092	1955	93
H(32)	3273	4618	1282	72
H(36)	1228	3504	2317	117
H(37)	135	2757	2340	156
H(39)	-303	4179	2571	131
H(41)	610	5327	2724	105
H(42)	1684	6080	2649	91

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- 1) J. Seyden-Penne *Synthèse et catalyse asymétriques, Auxiliaires et ligands chiraux*, CNRS Édition et EDP Sciences, Paris, 1994.
- 2) a) H. B. Kagan *Pour la Science* **1992**, 172, 42. b) R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994.
- 3) a) K. Narasaka *Synthesis* **1991**, 1. b) M. Santelli, J.-M. Pons *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press: Boca Raton, FL, 1995.
- 4) V. Von Richter *Chem Ber* **1873**, 6, 1252.
- 5) R. Pummerer, E. Prell, A. Rieche *Chem. Ber.* **1926**, 59, 2159.
- 6) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3129 – 3131.
- 7) a) G. Krow *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 31. b) E. L. Eliel, S. H. Wilen *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, **1994**, Chapter 14.
- 8) a) G. Büchi, D. H. Klaubert, R. C. Shank, S. M. Weinreb, G. N. Wogan *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1143 – 1147. b) G. Bringmann, R. Zagst, M. Schäffer, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina, M. R. Boyd *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1190. c) K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina, J. B. McMahon, L. P. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3402. d) G. Lin, M. Zhong *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1369.
- 9) K. Mislow *Angew. Chem.* **1958**, 70, 683.
- 10) R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 385.
- 11) A. K. Yudin, L. P. J. Martyn, S. Pandiaraju, J. Zheng, A. Lough *Org. Lett.* **2000**, 2, 41 – 44.
- 12) E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. DeJong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4173 – 4184.
- 13) a) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3007. b) R. Pummerer, A. Rieche, E. Prell *Chem. Ber.* **1926**, 59, 2159. c) D. Villemin, F. Sauvaget *Synlett* **1994**, 435. d) M. O. Rasmussen, O. Axelsson, D. Tanner *Synth. Commun.* **1997**, 27, 4027.
- 14) J. M. Brunel *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857 – 897.
- 15) a) D. Villemin, F. Sauvaget *Synlett* **1994**, 435. b) B. E. Love, R. A. Bills *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2067. c) S. J. Ji, J. Lu, X. Zhu, J. Yang, J. P. Lang, L. Wu *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3069.

- 16) a) T. S. Li, H. Y. Duan, B. Z. Li, B. B. Tewari, S. H. Li *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 291. b) E. Armengol, A. Corma, H. Garcia, J. Primo *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1915.
- 17) a) M. Hovorka, R. Scigel, J. Gunterova, M. Tichy, J. Zavada *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9503. b) M. Hovorka, J. Zavada *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9517. c) M. Noji, M. Nakajima, K. Koga *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983. d) M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Kocovsky *Synlett* **1991**, 231.
- 18) D. R. Hwang, C. P. Chen, B. J. Uang *Chem. Commun.* **1999**, 1207.
- 19) V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2655.
- 20) a) T. Sakamoto, H. Yonehara, C. Pac *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6859. b) T. Sakamoto, H. Yonehara, C. Pac *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3194. c) M. L. Kantam, P. L. Santhi *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3075.
- 21) G. M. S. R. O. Rocha, R. A. W. Johnstone, M. G. P. M. S. Neves *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *187*, 95.
- 22) M. R. Prasad, G. Kamalakar, S. J. Kulkarni, K. V. Raghavan *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *180*, 109.
- 23) a) R. J. Kazlauskas *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953. b) R. J. Kazlauskas *Org. Synth.* **1992**, 60.
- 24) a) G. Lin, S. Chen, H. Sun *J. Chin. Chem. Soc.* **1994**, *41*, 459. b) G. Lin, S. H. Liu, S. J. Chen, F. C. Wu, H. L. Sun *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6057.
- 25) M. Takemoto, Y. Suzuki, K. Tanaka *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8499.
- 26) a) M. Sridhar, S. K. Vadivel, U. T. Bhalerao *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5695. b) M. M. Schmitt, E. Schuler, M. Braun, D. Haring, P. Schreier *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2945.
- 27) a) J. Jacques, C. Fouquey *Org. Synth.* **1988**, *67*, 1. b) J. Jacques, C. Fouquey *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4617. c) L. K. Truesdale *Org. Synth.* **1989**, *67*, 13.
- 28) Y. Tamai, P. Heung-Cho, K. Iizuka, A. Okamura, S. Miyano *Synthesis* **1990**, 222.
- 29) a) M. Wang, S. Z. Liu, J. Liu, B. F. Hu *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7364. b) B. Gong, W. Chen, B. F. Hu *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 423.
- 30) a) D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1748. b) D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6599.
- 31) Q.-S. Hu, D. Vitharana, L. Pu *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2123 – 2126.
- 32) a) F. Toda, K. Tanaka, Z. Stein, I. Golderberg *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5748. b) K. Tanaka, T. Okada, F. Toda *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1147.
- 33) J. M. Brunel, G. Buono *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7313.

- 34) a) J. X. Cai, Z. H. Zhou, K. Y. Li, C. H. Yeung, C. C. Tang *Chin. J. Chem.* **2002**, *13*, 617. b) J. X. Cai, Z. H. Zhou, K. Y. Li, C. H. Yeung, C. C. Tang *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 189.
- 35) B. Feringa, H. Wynberg *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 397.
- 36) a) J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. Koppele, A. C. A. Jansen *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3313. b) J. Brussee, A. C. A. Jansen *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3261.
- 37) a) M. Smrcina, S. Vysocil, J. Polivkova, J. Polakova, J. Sejbál, V. Hanus, M. Polasek, H. Verrier, P. Kocovsky *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 537. b) M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917. c) M. Smrcina, J. Polakova, S. Vysocil, P. Kocovsky *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534.
- 38) B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z. Liu *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962.
- 39) a) T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535. b) T. Hamada, H. Ishida, S. Usui, Y. Watanabe, K. Tsumura, K. Ohkubo *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 909. c) T. Hamada, H. Ishida, S. Usui *J. Mol. Catal.* **1994**, *88*, L1. d) R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki *Synlett* **2000**, 1433.
- 40) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155 – 3211.
- 41) D. J. Cram, R. C. Helgeson, S. C. Peacock, L. J. Kaplan, L. H. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J. M. Mayer, Y. Chao, M. G. Siegel, D. H. Hoffman, G. D. Y. Sogah *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930 – 1946.
- 42) P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253 – 2256.
- 43) J. M. Chong, L. Shen, T. R. Wu *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.
- 44) Q. Chen, S. Wu *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705 – 706.
- 45) G. R. Cook, R. Kargbo, B. Maity *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2767 – 2770.
- 46) a) H. Kitajima, Y. Aoki, K. Ito, T. Katsuki *Chem. Lett.* **1995**, 1113 – 1114. b) H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207 – 217.
- 47) Q.-Y. Xu, H.-F. Yang, T.-X. Wu, X.-F. Pan *Journal of Lanzhou University* **2002**, *38*, 58 – 62.
- 48) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155 – 3211.
- 49) K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536 – 7538.
- 50) W. S. Huang, L. Pu *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145 – 149.
- 51) S. Kobayashi, K.-I. Kusakabe, H. Ishitani *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1225 – 1227.
- 52) H. L. Zhang, H. Liu, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong *Synlett* **2005**, *4*, 615 – 618.

- 53) T. Kano, T. Konishi, S. Konishi, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 873 – 875.
- 54) M. T. Reetz, C. Merk, G. Naberfeld, J. Rudolph, N. Griebnow, R. Goddard *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5273–5276.
- 55) G. D. Y. Sogah, D. J. Cram *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3035 – 3042.
- 56) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180 – 8186.
- 57) Y. Motoyama, M. Terada, K. Mikami *Synlett* **1995**, 967 – 968.
- 58) C. Qian, T. Huang *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6721 – 6724.
- 59) R. Chen, C. Qian, J. G. de Vries *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6919 – 6921.
- 60) H. Yamada, T. Kawate, M. Matsumizu, A. Nishida, K. Yamagushi, M. Nakagawa *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6348 – 6354.
- 61) K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Toda, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520 – 10524.
- 62) S. Kobayashi, H. Ishitani *Chirality* **2000**, *12*, 540 – 543.
- 63) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180 – 8186.
- 64) S. Kobayashi, J. Kobayashi, H. Ishiani, M. Ueno *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4185 – 4190.
- 65) Y. Yuan, X. Wang, X. Li, K. Ding *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 146 – 149.
- 66) R. F. Chen, C. T. Qian, G. V. Johannes, P. P. Sun, L. M. Wang *Chinese Journal Of Chemistry* **2001**, *19*, 1225–1231.
- 67) G. Kumaraswamy, M. N. V. Sastry, N. Jena, K. R. Kumar, M. Vairamani *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3797 – 3803.
- 68) H. Jiang, A. Hu, W. Lin *Chem. Commun.* **2003**, 96 – 97.
- 69) K. Funabashi, H. Ratni, M. Kanai, M. Shibazaki *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784 – 10785.
- 70) Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292 – 3302.
- 71) a) Y. Nakamura, S. Takeushi, K. Okumura, Y. Ohgo, D. P. Curran *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3963 – 3969. b) Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo *Journal of Fluorine Chemistry* **2003**, *120*, 121 – 129.
- 72) a) Y. Tian, K. S. Chan *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8813 – 8816. b) Y. Tian, Q. C. Yang, T. C. W. Mak, K. S. Chan *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3951 – 3961.

- 73) W. Chen, L. Xu, J. Xiao *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4275 – 4278.
- 74) Y. Y. Yin, G. Zhao, G. S. Yang, W. X. Yin *Chinese Journal of Chemistry* **2002**, *20*, 803 – 808.
- 75) J. B. Hendrickson, A. Giga, J. A. Wareing *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2275.
- 76) a) S. Répichet, C. Le Roux, P. Hernandez, J. Dubac *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6479 – 6482.
b) H. Gaspard-Iloughmane, C. Le Roux *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517 – 2532.
- 77) a) J. B. Hendrickson, K. W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3875 – 3878. b) J. B. Hendrickson, G. J. Boudreaux, P. S. Palumbo *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4617 – 4618. c) F. Eugene, B. Langlois, E. Laurent *Journal of Fluorine Chemistry* **1994**, *66*, 301–309. d) A. Mahadevan, P. L. Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3272–3273. e) R. Goumont, N. Faucher, G. Moutiers, M. Tordeux, C. Wakselman *Synthesis* **1997**, 691 – 695. f) T. Billard, B. R. Langlois *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8065 – 8074.
- 78) J. Burdon, I. Farazmand, M. Stacey, J. C. Tatlow *J. Chem. Soc.* **1957**, 2574.
- 79) G. Van Dyke Tiers *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1244.
- 80) J. B. Hendrickson, R. Bergeron *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4607.
- 81) J. B. Hendrickson, K.W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3875 – 3878.
- 82) a) L. M. Yagupol'skli, B. E. Gruz *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, *31*, 1219. b) D. C. Remy, K. E. Rittle, C. A. Hunt, M. B. Freedman *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1644.
- 83) a) A. Senning *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 385. b) W. A. Sheppard *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1314.
- 84) J. B. Hendrickson, K.W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3875 – 3878.
- 85) M. S. Oliver *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1914**, *33*, 244.
- 86) X. Creary *J. Org. Chem* **1980**, *45*, 2727 – 2729.
- 87) P. P. Wickham, K. H. Hazen, H. Guo, G. Jones, K. H. Reuter, W. J. Scott *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2045.
- 88) J. P. H. Charmant, A. M. Dyke, G. C. Lloyd-Jones *Chem. Commun.* **2003**, 380 – 381.
- 89) V. Pevere, B. Quiclet-SIRE, S. Z. Zard, F. Bertrand *PCT WO 00/00467*, 6 janvier **2000**.
- 90) V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskii *Journal of Fluorine Chemistry* **1995**, *70*, 255 – 257.
- 91) J. B. Hendrickson, K. W. Bair *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3875 – 3878.

- 92) P. Bourgeois, N. Duffaut *Bulletin de la société chimique de France* **1980**, N° 3-4, 195 – 199.
- 93) C. Beaulieu, D. Guay, Z. Wang, D. A. Evans *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3233 – 3236.
- 94) D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937.
- 95) M. Peyronneau, N. Roques, S. Mazières, C. Le Roux *Synlett* **2003**, 5, 631 – 634.
- 96) T. Kojtscheff, F. Wolf, G. Wolter *Zeitschrift fuer Chemie* **1966**, 6(4), 148.
- 97) Q-S. Hu, D. Vitharana, G-Y. Liu, V. Jain, M. W. Wagaman, L. Zhang, T. R. Lee, L. Pu *Macromolecules* **1996**, 29, 1082 – 1084.
- 98) G. D. Y. Sogah, D. J. Cram *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3035.
- 99) M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5328 – 5331.
- 100) Nicolas Giuseppone, *Thèse de l'université Paris-XI*, 06 Juillet **2000**.
- 101) T. Hamada, O. Yonemitsu *Synthesis* **1986**, 852 – 854.
- 102) H. W. Pinnick, M. A. Reynolds *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 160.
- 103) V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskii *Journal of Fluorine Chemistry* **1995**, 70, 255 – 257.
- 104) R. Y. Garlyauskajte, S. V. Sereda, L. M. Yagupolskii *Tetrahedron* **1994**, 50, 6891 – 6906.
- 105) M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni *Synthesis* **1983**, 249 – 282.
- 106) O. Mouhtady, H. Gaspard-Iloughmane, A. Laporterie, C. Le Roux *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4125 – 4128.
- 107) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520 – 1543.
- 108) J. E. Carpenter, F. Weinhold *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1988**, 169, 41.
- 109) R. S. Mulliken *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833.
- 110) Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3292.
- 111) “Ab Initio Molecular Orbital Theory”, W. J. Hehre, L. Radom, P. von R. Schleyer, J. A. Pople, Wiley, 1986.
- 112) P. C. Hariharan, J. A. Pople *Theo. Chim. Acta* **1973**, 28, 213.

- 113) "A Chemist's Guide to Density Functional Theory", 2nd edition, W. Koch, M. C. Holthausen, Wiley-VCH, 2001.
- 114) Gaussian 2003, M. J. Frisch et al, Gaussian Inc., 2004.
- 115) R. Noyori *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187 – 208.
- 116) H. B. Kagan *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, **1985**; Vol. 5, 1 – 39.
- 117) J. Balsells, T. J. Davis, P. Carroll, P. J. Walsh *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336 – 10348.
- 118) M. Mori, T. Nakai *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233 – 6236.
- 119) F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, R. Cao, A. S. C. Chan *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585 – 589.
- 120) D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171.
- 121) a) H. Kodama, J. Ito, A. Nagaki, T. Ohta, I. Furukawa *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, *14*, 709 – 714. b) Q.-S. Guo, B. Liu, Y.-N. Lu, F.-Y. Jiang, H.-B. Song, J.-S. Li *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3667 – 3671. c) T. Harada, K. Kanda *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3817 – 3819. d) B. Liu, F.-Y. Jiang, H.-B. Song, J.-S. Li *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2149 – 2153. e) Y.-C. Qin, L. Liu, M. Sabat, L. Pu *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335 – 9348.
- 122) a) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1561–1568. b) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara *J. Org. Chem* **2006**, *71*, 6474 – 6484.
- 123) M. Arend, B. Westermann, N. Risch *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044 – 1070.
- 124) E. F. Kleinman in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 893.
- 125) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153 – 7154.
- 126) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180 – 8186.
- 127) a) E. J. Corey, J. J. Rohde, A. Fischer, M. D. Azimioara *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33. b) E. J. Corey, J. J. Rohde *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 38. c) E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699.
- 128) a) C. G. McCarty *The Chemistry of the Carbon–Nitrogen Double Bond*, S. Patai, Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1970; Chapter 9. b) J. Biørge, D. R. Boyd, C. G. Watson, W. B. Jennings *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 757.
- 129) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180 – 8186.
- 130) K. Mikami, M. Ueki, Y. Matsumoto, M. Terada *Chirality* **2001**, *13*, 541 – 544.

- 131) K. Saruhashi, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11232 – 11235.
- 132) a) P. O'Brien *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 326 – 329. b) G. Li, H.-H. Chang, K. B. Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451 – 454.
- 133) L. R. Reddy, M. A. Reddy, N. Bhanumati, K. R. Rao *Synlett* **2000**, 339 – 340.
- 134) S. Sagawa, H. Abe, Y. Hase, T. Inaba *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4962 – 4965.
- 135) X.-L. Fu, S.-H. Wu *Synthetic Commun.* **1997**, *27*, 1677 – 1683.
- 136) X.-L. Hou, J. Wu, L.-X. Dai, L.-J. Xia, M.-H. Tang *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1747 – 1752.
- 137) A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki *Tetrahedron* **2002**, *58*, 75 – 82.
- 138) F. Carrée, R. Gil, J. Collin *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1023 – 1026.
- 139) F. Carrée, R. Gil, J. Collin *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7749 – 7751.
- 140) Fabien Carrée, *Thèse de l'université Paris-XI*, 03 Novembre **2004**.
- 141) a) H. B. Kagan, T. Lukaas In *Transition Metals for Organic Synthesis*; M. Beller, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; Vol. 2, p 361. b) M. C. Carreño *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717 – 1760. c) S. G. Pyne, P. Bloem, S. L. Chapman, C. E. Dixon, R. Griffith *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1086 – 1093.
- 142) N. Komatsu, Y. Nishibayashi, T. Sugita, S. Uemura *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5391 – 5394.
- 143) S. H. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135.
- 144) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529 – 4533.
- 145) a) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155 – 3211. b) L. J. P. Martyn, S. Pandiaraju, A. K. Yudin *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, *603*, 98 – 104.
- 146) A. K. Yudin, L. J. P. Martyn, S. Pandiaraju, J. Zheng, A. Lough *Org. Lett.* **2000**, *2*, 41 – 44.
- 147) J. E. Hofmann, A. Schriesheim, in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, ed. G. A. Olah, John Wiley & Sons, New York, **1964**, vol. 2, p. 597.
- 148) a) C.-S. Ge, Y.-J. Chen, D. Wang *Synlett* **2002**, 37 – 42. b) S. Madan, A. K. Sharma, S. S. Bari *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2267. c) F. Bigi, G. Bocelli, R. Maggi, G. Sartori *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5004.
- 149) a) A. Ishii, J. Kojima, K. Mikami *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2013. b) A. Ishii, V. A. Soloshonok, K. Mikami *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1597.

- 150) N. Gathergood, W. Zhuang, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517.
- 151) Y. Yuan, X. wang, X. Li, K. Ding *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 146 – 149.
- 152) Revues: a) J. Seayad, B. List *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719 – 724. b) P. I. Dalko, L. Moisan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726 – 3748.
- 153) a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174.
- 154) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811 – 891.
- 155) K.-S. Yang, W.-D. Lee, J.-F. Pan, K. Chen *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915 – 919.
- 156) a) N. T. McDougal, W. L. Trevellini, S. A. Rodgen, L. T. Kliman, S. E. Schaus *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231 – 1240. b) N. T. McDougal, S. E. Schaus *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094 – 12095.
- 157) W. E. Kowtoniuk, M. E. Rueffer, D. K. MacFarland *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 151 – 154.

