

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
28 décembre 2006 (28.12.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/136695 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07F 9/50 (2006.01) **B01J 27/14** (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001394

(22) Date de dépôt international : 20 juin 2006 (20.06.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0506226 20 juin 2005 (20.06.2005) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
PHOSPHOENIX SARL [FR/FR]; 115, rue de l'Abbé
Groult, F-75015 Paris (FR). **NATIONAL INSTITUTE
OF CHEMISTRY** [SI/SI]; Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana
(SI).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): **STEPHAN,
Michel** [FR/FR]; 21, rue Danton, F-92170 Vanves (FR).
MOHAR, Barbara [SI/SI]; Kadunceva 1B, 1290 Grosu-
plje (SI).

(74) Mandataire : **STEPHAN, Michel**; PhosPhoenix SARL,
115, rue de l'Abbé Groult, F-75015 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL P-CHIRAL FUNCTIONALISED ARYLPHOSPHINES AND DERIVATIVES, THE PREPARATION AND
USE THEREOF FOR ASYMMETRICAL CATALYSIS

(54) Titre : NOUVELLES ARYLPHOSPHINES P-CHIRALES ORTHO-FONCTIONNALISEES ET DERIVES: LEUR PREPA-
RATION ET UTILISATION EN CATALYSE ASYMETRIQUE

(57) Abstract: The invention relates to novel organo phosphorus P-chiral optically active compounds of formula (I) having a hy-
droxyl, mercapto, amino, carboxyl, sulfonyl group on aryl near a phosphorus atom, to the preparation and the use thereof in then
asymmetrical catalysis of unsaturated compounds. Novel acylphosphine optically pure ligands embodied in the form of transition
metal complexes exhibit an increased activity and enantioselectivity, in particular in asymmetrical hydrogenation, in comparison
with the same type ligands such as DiPAMP.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés organophosphorés P-chiraux optiquement actifs de formule générale
(I), possédant sur l'aryle à proximité de l'atome de phosphore un groupement hydroxyle, mercapto, amino, carboxyle, sulfonyle et
dérivés, leur préparation et leur utilisation en catalyse asymétrique de composés insaturés. Les nouveaux ligands arylphosphines
optiquement purs qui en dérivent, sous leur forme de complexes de métaux de transition, présentent par rapport à des ligands du
même type comme DiPAMP, une activité et une énantiosélectivité accrues en particulier en hydrogénation asymétrique.

WO 2006/136695 A2

Nouvelles arylphosphines P-chirales ortho-fonctionnalisées et dérivés:
leur préparation et utilisation en catalyse asymétrique

5 La présente invention a pour objet principal de nouvelles phosphines P-chirales optiquement actives, leurs précurseurs et leurs dérivés dont l'atome de phosphore est porteur de chiralité et d'un groupe (hétéro)aryle fonctionnalisé en position ortho ou 2 de celui-ci; leur préparation, la préparation de leurs complexes métalliques et leur application en catalyse asymétrique de composés insaturés. Cette technique permet un accès facilité aux énantio-
10 mères de molécules chirales intéressant en particulier les industries pharmaceutiques, agroalimentaires et cosmétiques.

Des séries de nouvelles arylphosphines P-chirales optiquement pures, leurs précurseurs et leurs dérivés possédant sur l'aryle à proximité de l'atome de phosphore un groupement hydroxyle, amino ou carboxyle ont été préparées sous leurs formes énantio-
15 mériquement pures avec de bons rendements. Elles ont été aisément modifiées en une étape conduisant à une large diversité d'analogues P-homochiraux. Les nouveaux ligands phosphines qui en dérivent sont manipulables sans précaution particulière grâce à leur stabilité relative vis-à-vis de l'air et de l'humidité. Sous leur forme de complexes de métaux de transition, une large variété d'entre eux présentent une activité et une énantiosélectivité
20 accrues en catalyse asymétrique, en particulier en hydrogénation, comparés à des ligands bien connus du même type comme la bis(o-anisylméthylphénylphosphino)éthane (DiPAMP); ce dernier a été inventé par Knowles, colauréat du Prix Nobel 2001 de chimie. Par exemple, l'hydrogénation asymétrique de l'acide itaconique sous 1 bar d'H₂ avec un complexe rhodium-DiPAMP conduit à un excès énantiomérique (ee) de 11% et à une conversion de 40% en 1
25 heure, tandis qu'avec les nouveaux ligands de l'invention, un ee de 98.5% et une conversion de 100% ont été atteints en 6 minutes. Par conséquent, l'accès à une si grande variété de ligands phosphorés P-chiraux très actifs à partir d'une structure commune, entraîne la possibilité d'un "réglage fin" du catalyseur pour une application particulière, une moindre quantité du catalyseur est requise et les molécules souhaitées sont obtenues plus rapidement avec une
30 meilleure pureté optique.

La catalyse par l'intermédiaire de complexes de métaux de transition renfermant des ligands phosphorés optiquement actifs est une technologie intéressante pour la synthèse et la production d'énantiomères de molécules chirales. Malgré les progrès, aucun ligand universel n'existe pour toutes les transformations recherchées des liaisons C=C, C=O et C=N. La
35 recherche actuelle vise à trouver des catalyseurs peu chers, très actifs et qui permettent

-2-

d'atteindre 100% d'énantiosélectivité. Cependant, les synthèses actuelles des ligands efficaces sont restreintes à l'accès d'un antipode (ex. ^tBuBisP*, MiniPHOS, TangPHOS), difficiles d'accès (ex. ligands type DuPHOS, NORPHOS, PhanePHOS), ou une synthèse multiétape est nécessaire pour la préparation d'une nouvelle "diphosphine mère modifiée" avec des

5 substituants différents sur l'atome de phosphore ou bien sur la chaîne latérale.

Il a été trouvé qu'un centre de chiralité du ligand très proche du centre métallique du catalyseur accroît la stéréosélectivité. Parmi les phosphines existantes, celles dont la chiralité se situe au niveau de l'atome de phosphore sont rares et peu de chercheurs se sont penchés sur leur préparation (Mislow et al, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90(18), 4842-4846; Knowles, 10 Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1998-2007; Imamoto et al, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 5244-5252; Eur. J. Org. Chem. 2002, 2535-2546; Jugé et al, Tetrahedron Lett. 1990, 31(44), 6357-6360; FR 91/01674; WO 91/00286; Brown et al, Tetrahedron 1990, 46(13/14), 4877-4886; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1993, 831-839). En général, les phosphines P-chirales optiquement pures peuvent être préparées selon Mislow ou selon Imamoto par séparation des 15 diastéréoisomères intermédiaires de phosphinates ou de phosphinite-boranes. En particulier, la stratégie de synthèse basée sur l'emploi d'un inducteur chiral dérivé d'un aminoalcool tel la (+)- ou (-)-éphédrine développée par Jugé et al et par Brown, est attrayante pour l'accès aisé aux deux énantiomères de plusieurs phosphines P-chirales. Cependant, là encore, une synthèse multiétape est nécessaire pour accéder à une nouvelle "phosphine mère modifiée".

20 Suite aux résultats de ses tests d'évaluation d'une variété de mono et de di- arylphosphines ortho-fonctionnalisées, Knowles a rapporté l'importance du groupe o-anisyle de la DiPAMP pour atteindre une énantiosélectivité élevée (Advances in Chemistry 1982, 196, Catalysis Aspects Met. Phosphine Complexes, 325-336). Cependant, peu de travaux concluants basés sur une modification structurée de son groupement méthoxy ont été entrepris 25 depuis. Aussi, peu de modifications ont été apportées en remplaçant le groupe o-anisyle par d'autres groupes. Comme il est décrit dans cette invention, une amélioration spectaculaire du point de vue activité et stéréosélectivité a été obtenue en modifiant judicieusement le méthyle du méthoxy. Ce résultat montre que l'induction chirale est non seulement influencée par le groupement méthoxy, mais davantage par l'encombrement stérique et peut-être par la 30 structure électronique du substituant de son atome d'oxygène.

En 1982, Knowles a préparé la (R,R)-bis(o-hydroxyphényl-phénylphosphino)éthane par déméthylation de la (R,R)-DiPAMP avec Ph₂PLi. Les résultats de son emploi ainsi que de son dérivé acylé en hydrogénation asymétrique n'ont pas été meilleurs que le résultat obtenu avec le ligand mère DiPAMP. Par ailleurs, en 2001 Pizzano et Suarez ont préparé le (S)-o- 35 (méthylphénylphosphino)phénol par déméthylation avec BBr₃ de la (S)-phényl-o-anisylméth-

-3-

ylphosphine (PAMP) commercialement accessible. Des phosphine-phosphites ont été préparés en le couplant avec des chlorophosphites (Tetrahedron: Asymm. 2001, 12, 2501-2504).

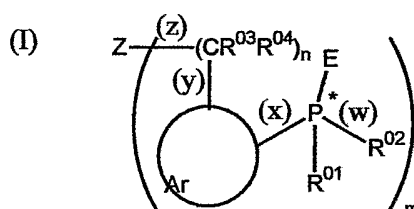
Cependant, les tentatives des présents inventeurs en vue de fonctionnaliser le groupement hydroxyle de la PAMP déméthylée par des alkyles (ajout d'1 équivalent de ⁱPrI) ont échoué,

- 5 conduisant à un mélange de sels de phosphonium comme l'ont montré les RMN ¹H et ³¹P. Egalement, Jugé et al ont préparé des phosphine-boranes chirales substituées par le 2-hydroxyphényle ou le 2-hydroxynapht-1-yle par réarrangement de type Fries des 2-(1-bromoaryl) phosphinite-boranes correspondants (Tetrahedron: Asymm. 2000, 11(19), 3939-3956). Cependant, cette voie n'est pas générale pour l'obtention d'arylphosphines P-chirales
- 10 ortho-fonctionnalisées optiquement pures et présente un inconvénient majeur pour l'accès à des diphosphines ortho-fonctionnalisées type DiPAMP dû à la décroissance de la pureté optique lors de la synthèse de l'intermédiaire o-(méthylphénylphosphino-borane)phénol.

Notre invention concerne la synthèse d'arylphosphines P-chirales optiquement actives

- 15 - plus particulièrement ayant une pureté optique ≥ 95% - fonctionnalisées en position ortho ou 2, de leurs précurseurs et dérivés qui répondent à la formule générale (I). Notre invention concerne aussi la préparation et l'utilisation de leurs complexes métalliques en catalyse asymétrique.

20



dans laquelle :

- 25 - m est un nombre entier supérieur ou égal à 1, n est un entier égal à zéro ou 1,
 - P* symbolise un atome de phosphore asymétrique; avec m > 1, les atomes P* ont préférentiellement la même configuration absolue,
 - E désigne un doublet d'électron (2e⁻), un borane (BH₃), ou un acide tel que HBF₄, TfOH, HClO₄, HPF₆, HBr, HI, HCl, HF, AcOH, CF₃CO₂H, MsOH,
- 30 - R⁰³ et R⁰⁴ représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₄ ou alkoxy en C₁₋₄ éventuellement substitués par des atomes de fluor et/ou par d'autres alkyles ou alkoxys en C₁₋₄ éventuellement substitués; ou peuvent être liés de manière à former un cycle, par exemple un cycloalcane en C₅₋₆, un dioxolane, un dioxane, ou être liés avec Ar pour former par exemple un napht-1,8-diyle éventuellement substitué,
- 35 - (z) repère la liaison établie entre le groupement (CR⁰³R⁰⁴)_n et Z, et lorsque n = 0, alors

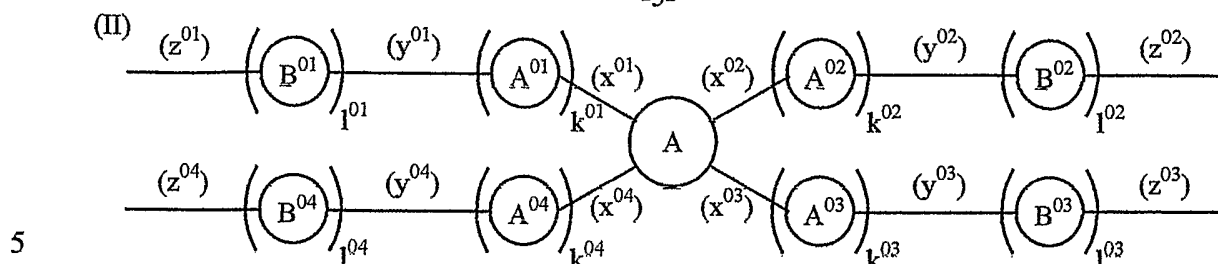
(y) repère la liaison établie entre Ar et Z,

- Ar symbolise un groupement aromatique ou polyaromatique en C₄₋₁₄ lié à l'atome P* par la liaison (x) et au groupement Z-(CR⁰³R⁰⁴)_n par la liaison (y) de façon telle que le groupement Z-(CR⁰³R⁰⁴)_n soit en position ortho ou 2 de l'atome P*; Ar inclut ou non un ou plusieurs hétéroatomes tels que N, O, S, ou peut éventuellement porter un ou plusieurs hétéroatomes tels que N, O, Si, halogène, et/ou Ar peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles et/ou alkoxy en C₁₋₁₀ aussi éventuellement substitués ou qui peuvent former un cycle entre eux; tel que le phosphino-Ar peut représenter un phosphinobenzène, 1-phosphinonaphtalène, 2-phosphinonaphtalène, N-(R⁰⁵)-2-méthyl-7-phosphinoindole, N-(R⁰⁵)-7-phosphinoindoline, ou Z-(CR⁰³R⁰⁴)_n-Ar-phosphino peut représenter un N-(R⁰⁵)-2-phosphinopyrrole ou N-(R⁰⁵)-2-phosphinoindole, dans lesquels N-(R⁰⁵) représente un atome d'azote lié à un hydrogène, un groupe aryle en C₆₋₁₄ tel 1-naphtyle éventuellement substitué, alkyle en C₁₋₁₈, aryl-alkyle ou alkoxy-carbonyl tel tert-butoxy-carbonyl, éventuellement substitués par des alkyles, alkoxy et/ou des hétéroatomes tels que N, P ou F; par exemple, Z-(CR⁰³R⁰⁴)_n-Ar peut représenter un radical 2-hydroxyphényle, 1-naphtol-2-yle, 2-naphtol-1-yle, 2-R⁰⁵O-phényle, 1-R⁰⁵O-napht-2-yle, 2-R⁰⁵O-napht-1-yle, thiophénol-2-yle, 2-(thioisopropoxy)phényle, 2-(thio-tert-butoxy)phényle, 2-(2'-propanesulfonyl)phényle, 2-(tert-butylsulfonyl)phényle, 2-(hydroxyméthyl)phényle, 2-(R⁰⁵O-méthyl)phényle, 2-(N,N-diisopropylaminométhyl)phényle, 2-(N,N-dicyclohexylaminométhyl)phényle, 2-(N,N-diisopropylamido)phényle, N-(R⁰⁵)-2-méthyl-indol-7-yle, N-(R⁰⁵)-indolin-7-yle, N-(R⁰⁵)-pyrrol-2-yle, N-(R⁰⁵)-indol-2-yle, où R⁰⁵ est défini ci-dessous,

- Z représente un groupe OR⁰⁵, SR⁰⁵, SO₂R⁰⁵, N(R⁰⁶R⁰⁷), C(O)N(R⁰⁶R⁰⁷), N-(R⁰⁵), et avec m= 1, (CR⁰³R⁰⁴)_n= CH₂, Z peut représenter aussi un alkyle ramifié ou un cycloalkyle en C₅₋₇ éventuellement substitués par des alkyles en C₁₋₁₀ ou aryles en C₅₋₁₄; ou encore peut représenter un groupe trialkylsilyle en C₁₋₁₀, triphénylsilyle, un (hétéro) aryle en C₅₋₁₄, substitués éventuellement par des atomes de fluor ou des alkyles en C₁₋₁₀,

- avec m≥ 2, Z peut représenter un groupement R⁰⁵ lié en fin de chaîne(s) à des O-, S-, N-, NC(O)-terminaux, interrompu éventuellement par des hétéroatomes tels que N, O, S, Si, P; ou encore R⁰⁵ peut représenter une chaîne hydrocarbonée chirale, un polymère, une résine, un gel, un siloxane, ou un bras espaceur (spacer) entre ceux-ci et les O-, S-, N-, NC(O)-terminaux; à titre d'exemple R⁰⁵ peut représenter un squelette de formule (II),

-5-



dans laquelle :

- A symbolise un atome de carbone, O, S, ou un groupement Ts-N, CH, CH₂, (-Si(R⁰⁵¹)₂O-Si(R⁰⁵¹)₂)_{m'}, un aromatique tel que benzène, pyridine, où R⁰⁵¹ représente un radical alkyle en C₁₋₁₀ et m' un entier supérieur ou égal à 1,
- A⁰¹, A⁰², A⁰³, A⁰⁴ symbolisent indépendamment l'un de l'autre un CH₂, (R⁰⁵¹)CH où R⁰⁵¹ représente un radical alkyle en C₁₋₁₀,
- B⁰¹, B⁰², B⁰³, B⁰⁴ symbolisent indépendamment l'un de l'autre un CH₂, C(O), SO₂, (R⁰⁸R⁰⁹)Si, C(O)N, C(O)O, où R⁰⁸ et R⁰⁹ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C₁₋₁₈, cycloalkyle en C₅₋₈ ou aryle en C₆₋₁₀ substitués le cas échéant par des alkyles, alcényles ou aryles, et/ou renferment des hétéroatomes tels O, N, Si, P, halogène,
- k⁰¹, k⁰², k⁰³, k⁰⁴ sont indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers variant de zéro à 10, et l⁰¹, l⁰², l⁰³, l⁰⁴ sont indépendamment l'un de l'autre des entiers variant de zéro à 1,
- (x⁰¹), (x⁰²), (x⁰³), (x⁰⁴) repèrent respectivement les liaisons établies entre A et A⁰¹, A⁰², A⁰³, A⁰⁴, et lorsque k⁰¹, k⁰², k⁰³ ou k⁰⁴ est égal à zéro, alors (x⁰¹), (x⁰²), (x⁰³), (x⁰⁴) repèrent respectivement les liaisons établies entre A et B⁰¹, B⁰², B⁰³, B⁰⁴,
- (y⁰¹), (y⁰²), (y⁰³), (y⁰⁴) repèrent respectivement les liaisons établies entre A⁰¹, A⁰², A⁰³, A⁰⁴ et B⁰¹, B⁰², B⁰³, B⁰⁴,
- (z⁰¹), (z⁰²), (z⁰³), (z⁰⁴) repèrent respectivement les liaisons établies entre B⁰¹, B⁰², B⁰³, B⁰⁴ et les O-, S-, N-, NC(O)-terminaux, et lorsque l⁰¹, l⁰², l⁰³ ou l⁰⁴ est égal à zéro, alors (y⁰¹), (y⁰²), (y⁰³), (y⁰⁴) repèrent respectivement les liaisons établies entre A⁰¹, A⁰², A⁰³, A⁰⁴ et les O-, S-, N-, NC(O)-terminaux, et lorsque k⁰¹ et l⁰¹, k⁰² et l⁰², k⁰³ et l⁰³, ou k⁰⁴ et l⁰⁴ sont égaux à zéro, alors (x⁰¹), (x⁰²), (x⁰³), (x⁰⁴) repèrent les liaisons entre A et les O-, S-, N-, NC(O)-terminaux; par exemple, avec m ≥ 2, R⁰⁵ peut être une résine Merrifield ou Wang, un (CH₂)₂, (CH₂)₃, (-CH₂CH₂)₂O, (-CH₂CH₂)₂NTs, α,α'-o-xylène, 2,6-bis(méthylène)pyridine, 1,2,4,5-(tétraméthylène)benzène, diglycolyle, phthaloyl, trimésyle, 2,6-(pyridine)dicarbonyl, (benzène)-disulfonyl, 1,2-bis(dialkylsilyl)éthane, bis(dialkylsilyl)oxy,
- avec m = 1: - OR⁰⁵ représente un atome d'oxygène chargé négativement, un hydroxyle, un alkoxy en C₁₋₁₈, linéaire ou ramifié, cyclique ou polycyclique, saturé ou insaturé, éventuellement substitués par un ou plusieurs (hétéro) aryles en C₄₋₁₄ - tous ces

radicaux possèdent ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C*; ou encore OR⁰⁵ représente un radical (hétéro) aryloxy en C₅₋₁₄ qui renferme éventuellement des atomes de fluor, un ou plusieurs groupements nitro, cyano, trifluorométhyle et similaires; R⁰⁵ renferme éventuellement des hétéroatomes tels que O, N, Si, halogène tel

5 le fluor, et/ou un groupement fonctionnel tel une insaturation, un hydroxyle, un amino, un (di)alkylamino, un carboxyle, un ester, un amide, un ammonium, un sulfonate, un sulfate, un phosphite, un phosphonate, un phosphate, une phosphine ou leurs dérivés; OR⁰⁵ représente aussi un acyloxy en C₁₋₃₆, un (hétéro) aroyloxy en C₄₋₁₄, éventuellement chiraux et/ou substitués par des hétéroatomes et/ou des alkyles; ou OR⁰⁵ représente un groupement silyl-

10 oxy, un groupe sulfate ou sulfonate renfermant un alkyle, aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par des atomes de fluor, O, N, des alkyles et/ou des aryles; ou encore OR⁰⁵ (chiral ou non) représente un phosphinite, phosphonite, phosphate, phosphite, phosphinate, phosphonate, borate, uréthane ou ester sulfamique; par exemple, R⁰⁵ peut être un isopropyle, iso-sec- ou tert-butyle, 3-pentyle, néopentyle, 2-méthyl-but-3-yle, (cycloalkyle)méthyle ou cyclo-

15 alkyle en C₃₋₉, 7-norbornadiényle, 7-norbornényle, 7-norbornyle, allyle, méthylallyle, 2-(alkoxycarbonyl)allyle, cyclohexène-3-yle, propargyle, méthoxyméthyle (MOM), (2-méthoxyéthoxy)méthyle (MEM), 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM), 2-méthoxyéthyle, α-tétrahydropyranyle, arabino- gluco- ou galacto- pyranosyle et dérivés acylés, glycidyle, (triméthylsilyl)méthyle, bis(triméthylsilyl)méthyle, 1-(trifluorométhyl)éthyle, un radical -

20 (CH₂)_m-R_f (où m=1, 2 ou 3, R_f est un perfluoroalkyle en C₁₋₁₀), 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthylène, alanine-β-yle diprotégé, benzyle, pentafluorobenzyle, 9-anthrylméthyle, 2-cyanobenzyle, 2-méthoxybenzyle, 2-nitrobenzyle, 1-naphtylméthyle, diméthoxybenzyle, 2-phénylbenzyle, α-(méthyl)benzyle, α-(alkoxycarbonyl)benzyle, 2-pyridylméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-aminoéthyle, sodium 2-(sulfonate)éthyle, phényle, pentafluorophényle, 2-

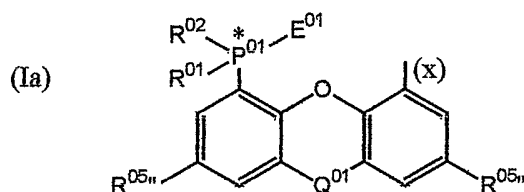
25 cyanophényle, 2-(trifluorométhyl)phényle, 1-phényl-1H-tétrazol-5-yle, isopropylcarbonyle, cycloalkanoyle en C₃₋₉, pivaloyle, triisopropylacétyle, α-alkoxy-, α-aryloxy- ou α-N-tosyl-aminoacétyle éventuellement α-substitués par un alkyle ou aryle, N-(trifluoroacétyle)proyle, α-méthoxy-α-(trifluorométhyl)phénylacétyle, O-acétyllactyle, α-acétoxyisobutyryle, α-(acétyle)acétyle, α-(alkoxycarbonyl)acétyle, camphanoyle, benzoyle, 2,4,6-triméthylbenzoyle,

30 2,4,6-triisopropylbenzoyle, 1-naphtoyle, 2-naphtoyle, 2-bromobenzoyle, 2-iodobenzoyle, 2-cyanobenzoyle, 2-trifluorométhylbenzoyle, 2-nitrobenzoyle, O-acétylsalicyloyle, diméthoxybenzoyle, 2-phénoxybenzoyle, 2-furoyle, 2-thiophénecarbonyle, 2-pyridinecarbonyle, quinaldyle, triméllitoyle, (alkoxycarbonyl)méthyle, (tert-butoxycarbonyl)méthyle, α-(alkoxycarbonyl)éthyle, α-(alkoxycarbonyl)-α-méthyl-éthyle, aroylméthyle en C₄₋₁₀, tert-butoxy-

35 carbonyle (Boc), 9-fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc), (iso) menthoxycarbonyle, (di)alkyl-

-7-

- carbamoyle, N,N-alkylèncarbamoyle, N-pyrrolidinecarbonyle, carbazole-9-carbonyle, (N,N-dialkylcarbamoyl)méthyle, (N,N-alkylèncarbamoyl)méthyle, mésyle, trésyle, perfluoroalcanesulfonyle en C₁₋₉, benzènesulfonyle, pentafluorobenzènesulfonyle, p-toluènesulfonyle, 2-mésitylènesulfonyle, pentaméthylbenzènesulfonyle, 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyle, 1-naphtalènesulfonyle, 2-naphtalènesulfonyle, 2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonyle, 8-quinolinesulfonyle, 2-thiophènesulfonyle, 4-méthoxy-2,3,6-triméthylbenzènesulfonyle, α-toluènesulfonyle, o-anisolesulfonyle, 10-camphosulfonyle, (di)alkylsulfamoyle, N,N-alkylènesulfamoyle, triéthylsilyle, triisopropylsilyle, triphénylsilyle, tert-butyl(diméthyl)silyle, diméthyl(isopropyl)silyle, cyclohexyl(diméthyl)silyle, diméthyl(phényle)silyle, diisopropyl(méthyl)silyle, 1,3,2-benzodioxaphosphole, 1,3,2-benzodioxaphosphole-2-oxyde, 2,2'-éthylidène-bis(4,6-di-tert-butylphénoxy)phosphino, (1,1'-binapht-2,2'-dioxy)phosphino, (1,1'-binapht-2,2'-dioxy)phosphino-oxyde, (3,3'-di(méthylsilyl)-1,1'-binapht-2,2'-dioxy)phosphino, di(menthoxy)phosphino, diisopropoxyphosphino, 4,5-diphényl-1,3,2-dioxaphospholidine, diisopropylphosphino-oxyde, diphénoxphosphino, diphénylphosphino-oxyde;
- OR⁰⁵ peut former également un cycle avec Ar pour former par exemple un 2,3-dihydro-2,2-diméthyl-7-benzofuranyle ou un radical de formule (Ia) :



dans laquelle :

- P^{01*} symbolise un atome de phosphore asymétrique avec les atomes P* et P^{01*} ayant la même configuration absolue,
- (x) repère la liaison établie entre le radical et P*,
- E⁰¹ désigne indépendamment de E ce qui est défini précédemment pour E,
- Q⁰¹ symbolise un groupe C(Me)₂ ou Si(Me)₂,
- R^{05''} représente un atome d'hydrogène, un radical en C₁₋₁₀ tel méthyle ou tert-butyle,
- R⁰¹ et R⁰² ont les mêmes significations que dans la formule (I) et sont définis ci-après,
 - dans SR⁰⁵, R⁰⁵ est tel que défini précédemment et notamment un hydrogène, un radical isopropyle, tert-butyle ou aryle en C₆₋₁₀ éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁₋₁₀, aryle en C₅₋₁₀, ou par des hétéroatomes tels que O, N, Si, halogène,
 - dans SO₂R⁰⁵, R⁰⁵ représente un radical isopropyle, tert-butyle ou cycloalkyle en C₅₋₆, un dialkylamino,
 - dans N(R⁰⁶R⁰⁷), R⁰⁶ et R⁰⁷ représentent indépendamment l'un de l'autre ce qui est défini précédemment pour R⁰⁵ et en particulier un hydrogène, une chaîne linéaire ou ramifiée

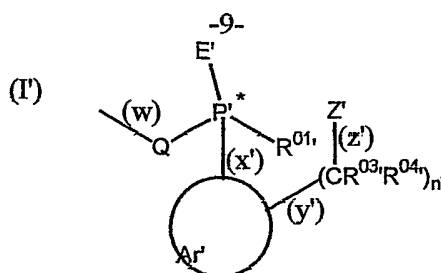
-8-

en C₁₋₁₀, un radical cycloalkyle en C₅₋₈, ou aussi R⁰⁶ et/ou R⁰⁷ peuvent être liés avec Ar (n= 0) pour former un cycle (par exemple pour former 2-méthylindol-7-yle, carbazol-1-yle), ou être liés entre eux (n= 0 ou 1) pour former un cycle en C₄₋₇; ou encore R⁰⁶ ou R⁰⁷ représentent un acyle en C₁₋₃₆, un aroyle en C₄₋₁₄, un alkoxy-carbonyl en C₁₋₁₀, un sulfonyle éventuellement substitués; tous ces radicaux possèdent ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C*; ou encore N(R⁰⁶R⁰⁷) peut former un sel avec un acide minéral ou organique, un ammonium quaternaire avec des alkyles C₁₋₁₀ activés, ou former un complexe de borane,

- dans C(O)N(R⁰⁶R⁰⁷), R⁰⁶ et R⁰⁷ représentent indépendamment l'un de l'autre ce qui est défini précédemment pour R⁰⁵ et en particulier un hydrogène, une chaîne linéaire ou ramifiée en C₁₋₁₀, un radical cycloalkyle en C₅₋₈; ou R⁰⁶ et R⁰⁷ peuvent être liés entre eux pour former un cycle en C₄₋₇ éventuellement substitué; ou encore C(O)N(R⁰⁶R⁰⁷) représente une oxazoline substituée en position 4 par un ou deux groupements alkyle ou aryle en C₁₋₆,

- R⁰¹ représente un hydrogène, un halogène tel que Cl, Br, I ou F, particulièrement un Cl, un radical alkyle en C₁₋₁₈, un cycloalkyle en C₅₋₇, un aryle ou hétéroaryle en C₄₋₁₄, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle, alkoxy ou aryle et/ou par des hétéroatomes tels que O, N, Si, P, halogène; ou encore R⁰¹ représente un groupe aryloxy en C₅₋₁₄, alkoxy en C₁₋₁₈ - possédant ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C* ou substitué par un ou plusieurs halogènes -, un groupement azoté faisant partie d'un cycle aliphatique en C₄₋₆, ou un (di)alkylamino en C₁₋₁₈ - où les alkyles, différents ou identiques, possèdent ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C* et éventuellement substitués par des hétéroatomes -; R⁰¹ représente encore un groupement Z'-(CR⁰³R⁰⁴)_n-Ar' comme défini ci-après et différent de Z-(CR⁰³R⁰⁴)_n-Ar; par exemple, R⁰¹ peut être un méthoxy, 2,2,2,-trifluoroéthoxy, N- ou O-éphédrino, N- ou O-prolinolo, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, tert-butyle, cyclohexyle, phényle, 1-naphtyle, 2-naphtyle, 2,3-diméthylphényle, 3,5-diméthylphényle, 5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtyle, m- ou p-anisyle, (trifluorométhyl)phényle, 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, pentafluorophényle, triméthylsilylméthyle,

- R⁰² est différent de R⁰¹ et représente un alkyle en C₁₋₁₈, un cycloalkyle en C₅₋₇, un aryle ou hétéroaryle en C₄₋₁₄, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle, alkoxy, aryle et/ou par des hétéroatomes tels que O, N, Si, P, halogène; R⁰² représente aussi un vinyle; dans le cas particulier où R⁰² peut représenter un groupement alkoxy, R⁰¹ et R⁰² sont liés entre eux et forment une chaîne hydrocarbonée aminoalkoxy en C₂₋₃ renfermant un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques C*; ou encore R⁰² représente un squelette de formule générale (I') lié à l'atome P* de (I) par la liaison (w),



5

dans laquelle :

- n' est un nombre entier égal à zéro ou 1,
- P^* symbolise un atome de phosphore asymétrique; avec $m \geq 1$, les atomes P^* et P'^* ont préférentiellement la même configuration absolue,
- 10 - E' désigne indépendamment de E ce qui est défini précédemment pour E , et E' désigne également un atome d'oxygène,
- R^{03} et R^{04} représentent indépendamment l'un de l'autre et de R^3 et R^4 ce qui est défini précédemment pour R^3 et R^4 , et particulièrement $(CR^{03}R^{04})_{n'}$ et $(CR^{03}R^{04})_n$ sont identiques,
- Ar' symbolise un groupement aromatique ou polyaromatique en C_{4-14} lié à l'atome P^* par la
- 15 liaison (x') et au groupement $Z'-(CR^{03}R^{04})_{n'}$ par la liaison (y') de façon telle que le groupement $Z'-(CR^{03}R^{04})_{n'}$ soit en position ortho ou 2 de l'atome P^* , et Ar' représente indépendamment de Ar ce qui est défini précédemment pour Ar , et plus particulièrement Ar' et Ar sont identiques,
- (z') repère la liaison établie entre le groupement $(CR^{03}R^{04})_{n'}$ et Z' , et lorsque $n' = 0$, alors (y')
- 20 repère la liaison établie entre Ar' et Z' ,
- Z' représente indépendamment de Z ce qui est défini précédemment pour Z ,
- R^{01} représente indépendamment de R^1 ce qui est défini précédemment pour R^1 , et plus particulièrement R^{01} et R^1 sont identiques,
- Q représente une chaîne hydrocarbonée interrompue éventuellement par des hétéroatomes
- 25 telle $-C(R^{08}R^{09})-$, $(-CH(R^{08}))_2$ (dans ce cas, les radicaux R^{08} peuvent être liés pour former un cycle éventuellement substitué), $(-CH(R^{08}))_2CH_2$, $(-CH_2)_2Si(R^{08}R^{09})$, $(-CH_2)_2P(E'')(R^{08})$, $-CH(R^{08})CH_2CH_2CH(R^{08})-$, $(-CH(R^{08})CH_2)_2O$, $(-CH(R^{08})CH_2O)_2P(E'')(R^{08})$, ou encore un 1,2-phénylène, ferrocène-1,1'-diyle, 2,6-bis(diméthylène)pyridine, $N-(R^{05})$ -pyrrolidine-3,4-diyle; où $N-(R^{05})-$, R^{08} et R^{09} représentent comme décrit précédemment, et E'' désigne
- 30 indépendamment de E et de E' ce qui est défini précédemment pour E et également un atome d'oxygène; Q représente plus particulièrement un CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, $(-CH_2)_2-SiMe_2$, $(-CH_2)_2SiBn_2$, $(-CH_2)_2SiPh_2$, 1,2-phénylène, ferrocène-1,1'-diyle,
- à l'exclusion des composés de formule (I) où $m = 1$ avec les significations suivantes:
 - avec E désignant $2e^-$ ou BH_3 ; $Z'-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un ortho-anisyle ; R^{01} désigne
 - 35 un phényle ou méthyle,

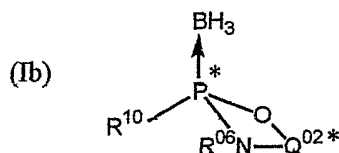
-10-

- R^{02} désigne un méthyle, cyclohexyle, cyclopentadiényle, phényle, 1-naphtyle, 2-naphtyle, halogène, 1-(2-hydroxy)éthyle, 1-(2-amino-2-phényl)éthyle, alkoxy, aryloxy, (di)alkylamino, un groupe (alcanesulfonyl)méthyle ou (N,N-dialkylaminosulfonyl)méthyle,
- avec E désignant $2e^-$ ou BH_3 : R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un o-anisyle,
- 5 $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un 2-(hydroxy)-1-naphtyle, 2-(O-acétyllactoxy)-1-naphtyle, 2-(O-diphénylphosphino- E^{02})oxy-1-naphtyle où E^{02} désigne $2e^-$ ou BH_3 ,
- avec E désignant $2e^-$: R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un méthyle,
- $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un 2-méthoxy-1-naphtyle, 2-acétoxy-1-naphtyle,
- avec E désignant $2e^-$ ou HBr : R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un méthyle,
- 10 $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un 2-hydroxyphényle, 2-(3,3',5,5'-tétra-tert-butyl-1,1'-bisphényl-2,2'-phosphite)phényle, 2-(3,3'-di-tert-butyl-5,5',6,6'-tétraméthyl-1,1'-bisphényl-2,2'-phosphite)phényle, 2,7-di-tert-butyl-9,9-diméthyl-5-(méthylphénylphosphino- E^{02})xanth-4-yle où E^{02} désigne $2e^-$, BH_3 ou O,
- avec E désignant $2e^-$: $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ est un 2-camphanoxy-5-méthylphén-1-yle,
- 15 R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un isopropyle,
- avec E désignant $2e^-$:
- $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne une oxazoline substituée en position 4 par méthyle, isopropyle, tert-butyle, phényle,
- R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne 1-naphtyle, 2-naphtyle, 2-biphénylyle,
- 20 • avec E et E' identiques désignant $2e^-$ ou BH_3 : Q désigne CH_2CH_2 , $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ et $Z'-(CR^{03}R^{04})_n-Ar'$ identiques désignent un ortho-anisyle, R^{01} et $R^{01'}$ identiques et désignent un éthyle, cyclohexyle, phényle, 2-naphtyle, anisyle, chlorophényle, (méthanesulfonyl)phényle, p-(N,N-diméthylamino)phényle, thioanisyle,
- avec E et E' identiques désignant $2e^-$: Q désigne CH_2CH_2 ,
- 25 R^{01} et $R^{01'}$ identiques et désignent un phényle, $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ et $Z'-(CR^{03}R^{04})_n-Ar'$ identiques désignent un o-hydroxyphényle, o-thio-anisyle, o-(méthanesulfonyl)phényle, o-acétyl-phényle, 2-méthoxy-4-(sodium sulfonyl)-phényle, 2-méthoxy-4-(N,N-diméthylaminosulfonyl)phényle,
- avec E et E' identiques désignant $2e^-$ ou BH_3 :
- 30 $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ et $Z'-(CR^{03}R^{04})_n-Ar'$ identiques désignent un ortho-anisyle, R^{01} et $R^{01'}$ identiques et désignent un phényle,
- Q désigne $CH_2SiMe_2CH_2$, $CH_2SiPh_2CH_2$, $CH_2SiBn_2CH_2$, 1,1'-ferrocényle, 2,6-bis(diméthylène)pyridine, N-(R^{05})-pyrrolidine-3,4-diyle.

-11-

Notre invention est illustrée par la préparation d'ortho- hydroxy-, amino-, carboxy-arylphosphines, de leurs précurseurs et dérivés P-chiraux de formule générale (I), à partir d'un oxazaphosphacycloalcane-borane optiquement actif de formule générale (Ib) dérivé d'un aminoalcool optiquement actif $\text{HN}(\text{R}^{06})\text{-Q}^{02*}\text{-OH}$,

5



dans laquelle :

- 10 - R¹⁰ représente un méthyle, (triméthylsilyl)méthyle, isopropyle, tert-butyle, adamantyle, cycloalkyle en C₅₋₇, un aryle en C₄₋₁₄ éventuellement substitué, un ortho-Z(CR⁰³R⁰⁴)_n-Ar comme défini précédemment et en particulier un ortho-(R⁰⁵O(CH₂)_n)-Ar où n est égal à 0 ou 1, R⁰⁵ représente un atome d'hydrogène, un isopropyle, tert-butyle ou cyclohexyle, et Ar représente un phényle ou naphthyle éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyles et/ou
- 15 alkoxys en C₁₋₁₀, aussi éventuellement substitués ou peuvent former un cycle entre eux,
- Q^{02*} symbolise une chaîne alkyle en C₂₋₃ renfermant un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques, et qui peut être aussi liée à N par R⁰⁶, R⁰⁶ étant comme défini précédemment; par exemple, R⁰⁶N-Q^{02*}-O peut dériver de l'éphédrine ou du prolinol optiquement purs.

Cette stratégie de synthèse - Figure 1, schéma 1a-, exemplifiée utilisant l'éphédrine optiquement pure et R¹⁰= phényle - Figure 2, schéma 1b-, permet l'introduction des différentes fonctionnalités désirées à proximité de l'atome de phosphore. Il est sous-entendu que quand un énantiomère est représenté, l'autre énantiomère est également similairement préparé. Par la suite, des complexes métalliques des composés phosphorés synthétisés ont été préparés et utilisés en catalyse asymétrique.

25 Les conditions opératoires retenues pour réaliser la synthèse des composés de formule générale (I) selon le procédé revendiqué sont généralement dictées par la nature chimique des composés de départ. La mise en œuvre de ce type de réaction relève en fait des compétences de l'homme de l'art. L'oxazaphosphacycloalcane-borane optiquement pur de formule générale (Ib) peut être préparé comme décrit par Jugé et al ou par Brown.

30 Ainsi, par exemple le cycle du complexe d'oxazaphospholidine-borane 1 dérivé de l'éphédrine optiquement pure a été ouvert avec une large variété d'organo(di)métalliques fonctionnalisés, préparés à partir d'ortho-Z(CR⁰³R⁰⁴)_n-ArBr ou Z(CR⁰³R⁰⁴)_n-ArH (n= 0 ou 1) par transmétallation avec par exemple le butyllithium (1-2 équivalents) ou par action d'une base telle que MH (M= Li, Na, K) (~1 équivalent) suivie de butyllithium (1 équivalent),

35 conduisant après hydrolyse aux ortho-Z(CR⁰³R⁰⁴)_n-Ar-aminophosphine-boranes 2 fonction-

-12-

nalisées avec des rendements élevés. La RMN ^1H a montré la formation d'un seul diastéréo-
isomère et l'analyse par diffraction des rayons-X a révélé les structures des aminophosphine-
boranes **2a** et **2b**, dérivées respectivement de l'o-bromophénol et du 2-bromo-1-naphtol. Ces
aminophosphine-boranes (**Ic**) constituent des précurseurs de divers phosphinite-boranes et
5 halogénophosphine-boranes (**Id**).

L'alcoolyse acide, avec par exemple le méthanol et l'acide sulfurique, ou la rupture de
la liaison P-N de **2** par l'alcool, par exemple le méthanol, assisté par le BF_3 a conduit au
méthyl phosphinite-borane **3** correspondant avec un rendement élevé et un ee >99% selon
l'analyse par HPLC. L'analyse par diffraction des rayons-X de l'ester de l'acide (S)-Mosher
10 de l'o-(méthyl phénylphosphinito-borane)phénol **3an** a révélé la configuration absolue de
l'atome de phosphore. Les RMN ^1H et ^{19}F ont montré la formation d'un seul diastéréo-
isomère. De plus, la rupture de la liaison P-N de **1** par le méthanol assisté par le BF_3 a conduit
à un seul diastéréoisomère phosphonite-borane comme l'ont montré les RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P .
Aussi, la rupture de la liaison P-N de **2** dans un solvant aprotique par un halogénure d'acide
15 tel que le HCl, conduit à la chlorophosphine-borane **3'** correspondante avec un rendement
élevé. Ces phosphinite-boranes et chlorophosphine-boranes (**Id**) constituent des précurseurs de
diverses phosphine-boranes (**Ie**).

Le déplacement du substituant méthoxy de **3** a eu lieu sous l'action d'un alkyl- ou
aryllithien (1-2 équivalents), ou par le traitement préalable avec une base telle que MH (M=
20 Li, Na, K) (~1 équivalent) suivie d'un alkyl- ou aryllithien (1 équivalent). La phosphine-
borane **4** correspondante a été obtenue avec un rendement élevé. L'ee >99% a été confirmé
par les RMN ^1H et ^{19}F de l'ester de l'acide (S)-Mosher de l'o-(méthylphénylphosphino-
borane)phénol **4an** et par la méthylation de **4a** en $\text{PAMP}\cdot\text{BH}_3$ (**4aa**) puis son dosage par
HPLC. Aussi, la chlorophosphine-borane **3'** réagit avec un organométallique pour conduire à
25 la phosphine-borane **4** correspondante ou réagit avec un hydroxyarène pour conduire à l'aryl
phosphinite-borane correspondant. Ces phosphine-boranes (**Ie**) peuvent être également
préparées par réaction de l'organométallique fonctionnalisé avec des phosphinite-boranes ou
chlorophosphine-boranes préparés selon la méthode de Jugé et al.

Comme exemple de fonctionnalisation en α de l'atome de phosphore (préparation de
30 (**If**), (**Ig**), (**Ih**) et (**Ii**), le méthyle de la méthylphosphine-borane **4** a été déprotonné par l'action
d'une base forte comme le sec-butyllithium (addition de 1-2 équivalents de l'organolithien) ou
par le traitement préalable avec une base telle que MH (M= Li, Na, K) (~1 équivalent) suivie
de sec-butyllithium (1 équivalent). Cet anion **4-Li** a été dimérisé en **5** en présence d'un sel
anhydre de Cu(II) ou bien condensé sur un $(\text{R}'\text{R}'')\text{SiCl}_2$ (ex. Me_2SiCl_2 , Ph_2SiCl_2) fournissant
35 une diphosphine-borane pontée avec $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{R}'\text{R}'')\text{CH}_2-$ **6**, **7** avec de bons rendements. Aussi,

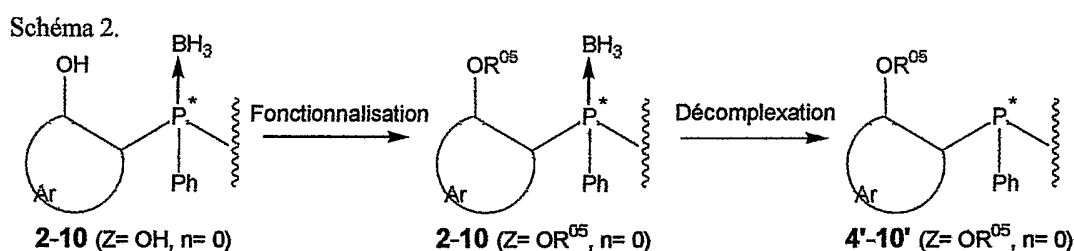
-13-

cet anion **4-Li** a été réagi avec un électrophile (selon Imamoto et al, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 5244-5252; Jugé et al, Tetrahedron: Asymm. 2004, 15, 2061-2065) pour conduire à une phosphine-borane possédant un bras avec R^{05} , ex. $R^{05} = CH_2OH$ **8**, ou pour conduire à une diphosphine-borane pontée avec $-CH_2-$, ex. $R^{05} = P(BH_3)Ph_2$ **9**.

5 En particulier, l'(o-hydroxyaryl)phénylphosphine-borane **4**, ses précurseurs et dérivés sont cristallins et sont obtenus avec des puretés chimique et optique élevées.

Sous l'action éventuelle d'une base (carbonate, hydruure, organométallique -métal choisi parmi Li, Na, K, Cs-, amine éventuellement sur support solide), la fonction Z des phosphines, de leurs précurseurs et dérivés, peut être modifiée - de même que le bras fonctionnalisé R^{05} en α de P^* tel CH_2OH - avec divers groupes possédant des propriétés différentes tels des alkyles, aryles activés, fluoroalkyles, fluorobenzyles, silyles, acyles, aroyles, acétates, phosphates, phosphites, triflate, sulfonates, alkyles d'ammonium, les rendant ainsi que leur complexe métallique, plus solubles dans le milieu réactionnel (eau, alcools, liquides ioniques, solvants perfluorés, etc) ou recyclables par séparation des phases solide-liquide ou

10 15 liquide-liquide (schéma 2: exemple avec (o-hydroxyaryl)phénylphosphino-borane).



Par exemple, l'hydroxyle aromatique de l'(o-hydroxyaryl)-N-éphédrinophosphine-borane **2** (Z= OH, n= 0), du méthyl (o-hydroxyaryl)phosphinite-borane **3** (Z= OH, n= 0), de l'(o-hydroxyaryl)phénylphosphine-borane **4** (Z= OH, n= 0) et du bis((o-hydroxyaryl)phénylphosphino-borane)alcane **5-7** (Z= OH, n= 0), a été facilement modifié sous des conditions

25 standard avec des rendements élevés. De la même façon, des di ou poly(o-O-aryl)phénylphosphine-boranes (Z= OR⁰⁵, n= 0, R^{05} = lien (linker) à multisites d'ancrage) ont été préparées avec des rendements élevés par condensation de l'(o-hydroxyaryl)phénylphosphine -borane **4** (Z= OH, n= 0) sur un alcane ou un hétéroalcane bifonctionnalisé (ex. éthylène glycol ditosylate, diéthylène glycol ditosylate) ou sur un arylalcane polyfonctionnalisé (ex. 2,4,6-

30 tris(bromométhyl)mésitylène).

Les (o- R^{05} O-aryl)phosphine-boranes **4** (Z= OR⁰⁵, n= 0) et les bis((o- R^{05} O-aryl)-phosphino-borane)alcanes **5-7** (Z= OR⁰⁵, n= 0) ont été décomplexées entre 0° et 75°C - par exemple avec une amine ou un acide tel que HBF₄ suivi d'une base selon des protocoles standard (Imamoto et al, ibid; Livinghouse et al, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9319)-

35 conduisant aux phosphines **4'-7'** correspondantes avec des rendements très élevés. Cette

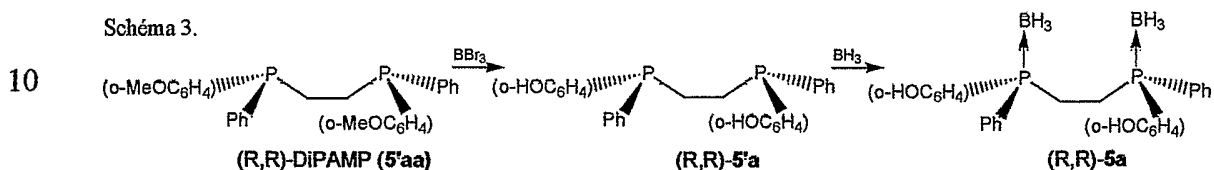
-14-

décomplexation peut être également appliquée sur les autres phosphine-boranes préparées.

Les inventeurs ont également trouvé d'autres voies d'accès à **5a** à partir de la DiPAMP (**5'aa**) ou à partir de son complexe de BH_3 **5aa** par déméthylation du groupe o-anisyle à l'aide de BBr_3 suivie de complexation avec BH_3 (schéma 3). Cette voie s'applique aussi à la

5 synthèse de l'o-(méthylphénylphosphino-borane)phénol **4a** via l'o-(méthylphénylphosphino)phénol **4'a**. Par ailleurs, la déméthylation du groupe o-anisyle peut être aussi réalisée selon des conditions décrites par Greene et Wuts (Protective Groups in Organic

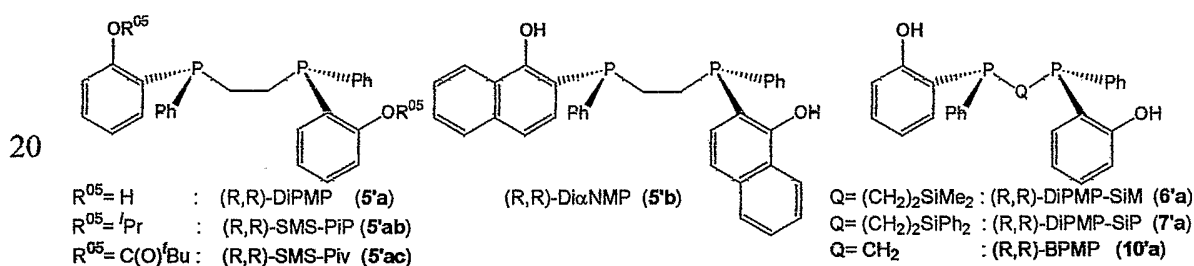
Synthesis, John Wiley & Sons 1999).



Par ailleurs, les arylphosphines P-chirales ortho-fonctionnalisées peuvent être modifiées sur l'atome de phosphore par d'autres groupes que le BH_3 tels oxygène ou acide par

15 exemple HBF_4 , TfOH , HClO_4 , HPF_6 , HBr , HI .

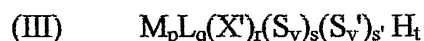
Les nouvelles structures chirales faisant partie de l'invention, **5'a**, **5'ab**, **5'ac**, **5'b**, **6'a**, **7'a** et **10'a** peuvent être nommées par les acronymes mentionnés ci-dessous.



La présente invention vise également l'utilisation de composés optiquement actifs de formule générale (I) pour la préparation de coordinats de complexes métalliques catalytiques

25 utiles pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique. Lesdits complexes métalliques préparés dans un solvant approprié sont à base d'un métal de transition et à titre de ligand dudit métal, au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale (I) dans laquelle E et/ou E' représentent $2e^-$; et comme exemple de complexes métalliques neutres, cationiques ou anioniques, on peut citer particulièrement ceux répondant

30 à la formule générale (III),



dans laquelle

- M représente un métal de transition choisi parmi le rhodium, le ruthénium, l'iridium, le cobalt, le palladium, le platine, le nickel ou le cuivre,

- L représente un composé optiquement actif de formule générale (I) comme définie

35 précédemment dans laquelle E et/ou E' représentent $2e^-$, et E et/ou E'⁰¹ représentent $2e^-$,

-15-

- lorsque le complexe est cationique, X' représente un ligand anionique coordinant tel que les ions halogénures Cl, Br ou I, un groupement anionique tel que OTf, BF₄, ClO₄, PF₆, SbF₆, BPh₄, B(C₆F₅)₄, B(3,5-di-CF₃-C₆H₃)₄, p-TsO, OAc, ou CF₃CO₂ ou même π -allyle, 2-méthylallyle, et lorsque le complexe est anionique, X' représente un cation tel que Li, Na, K, ammonium substitué ou non par des alkyles,

- S_v et S_{v'} représentent indépendamment l'un de l'autre, une molécule ligand telle que H₂O, MeOH, EtOH, amine, 1,2-diamine (chirale ou non), pyridine, une cétone telle acétone, un éther tel THF, un sulfoxide tel diméthylsulfoxide, un amide tel diméthylformamide ou N-méthylpyrrolidinone, une oléfine telle éthylène, 1,3-butadiène, cyclohexadiène, 1,5-cyclo-octadiène, 2,5-norbornadiène, 1,3,5-cyclooctatriène, ou un substrat insaturé, un nitrile tel acétonitrile, benzonitrile, un arène ou η -aryle en C₅₋₁₂ éventuellement substitués par un ou plusieurs C₁₋₅ alkyles, iso- ou tertioalkyles, tels benzène, p-cymène, hexaméthylbenzène, pentaméthylcyclopentadiényle,

- H représente un atome d'hydrogène,

- p est un nombre entier égal à 1 ou 2; q est un nombre entier variant de 1 à 4; r est un nombre entier variant de 0 à 4; s et s' indépendamment l'un de l'autre sont des nombres entiers variant de 0 à 2; t est un nombre entier variant de 0 à 2.

Le catalyseur peut être préparé à partir de composés P-chiraux optiquement actifs de formule générale (I) en association avec un composé donneur de métaux (précurseur du catalyseur) dans un solvant approprié selon des protocoles connus dans la littérature (Osborn et al, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2397; Genêt, Acros Organics Acta 1994, 1(1), 1-8). Selon l'invention, le catalyseur peut consister en un complexe métallique préformé comme défini précédemment, peut être généré in situ dans le milieu réactionnel éventuellement en présence du substrat, ou même activé avant utilisation. La proportion optimale du ligand optiquement actif par rapport au métal peut varier en fonction du ligand et du métal et peut être facilement déterminée expérimentalement; par exemple, la quantité du ligand optiquement actif à ajouter peut varier de 1 à 4 équivalents par rapport au métal. Il est sous-entendu que quand un énantiomère est utilisé, l'autre énantiomère est similairement applicable. La présente invention propose également un procédé de préparation de catalyseurs de rhodium à partir d'un composé P-chiral optiquement actif de formule générale (I) et un précurseur tel [(diène)₂Rh]X où le diène peut être le 2,5-norbornadiène, le 1,5-cyclooctadiène et X peut être le BF₄, OTf et également un procédé de préparation de catalyseurs de ruthénium par ajout d'un composé P-chiral optiquement actif de formule générale (I) à un précurseur tel [(diène)RuX₂]_x ou [(diène)(1,3,5-cyclooctatriène)RuH]X où le diène peut être le 1,5-cyclo-octadiène, le 2,5-norbornadiène et X peut être le Cl, Br, I, BF₄, OTf, PF₆ et x un entier égal à 1

-16-

ou 2. Ces derniers précurseurs ont été préparés à partir de [(diène)ruthénium(2-méthyl-allyl)] et de l'acide correspondant en présence ou non d'un diène.

Un autre objet de la présente invention réside dans l'utilisation desdits complexes pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique. En effet, la transformation

5 asymétrique telle que l'hydrogénation, le transfert d'hydrogène, l'hydrosilylation, l'hydroboration, l'hydroformylation, l'isomérisation d'oléfines, l'hydrocyanation, l'hydrocarboxylation, l'allylation électrophile, impliquant des molécules prochirales possédant une ou plusieurs liaisons C=C, C=O et/ou C=N, peut être réalisée avec des catalyseurs renfermant au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale (I) (E et/ou $E' = 2e^-$),

10 en association avec un dérivé d'un métal de transition comme décrit précédemment. Ces transformations asymétriques peuvent être conduites sous des conditions bien connues, ou qui peuvent être déterminées, par l'homme de l'art selon des procédés bien décrits avec d'autres phosphines (Pfaltz et al, Comprehensive Asymmetric Catalysis, Springer Verlag 1999, vol. I-III; Noyori, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, John Wiley & Sons 1994). La

15 réduction asymétrique s'effectue généralement dans un solvant organique à une température comprise entre -10°C et 100°C , en présence soit d'hydrogène sous 1 à 150 bars, un donneur d'hydrogène, un autre agent réducteur tel un borane, un silane, soit en présence d'une combinaison choisie parmi tout ce qui précède. Le catalyseur peut être utilisé à raison de 0.00001 à 5% par rapport au substrat et cette quantité peut être facilement déterminée

20 expérimentalement. Les substrats prochiraux convenables à la réduction asymétrique à l'aide de complexes métalliques conformes à l'invention, et qui renferment des liaisons C=C, C=O et/ou C=N, incluent, mais ne sont pas limités à des oléfines prochirales telles les dérivés de l'alkylidène glycine éventuellement substitués, dérivés de l'acide maléique α - et/ou β -substitué, dérivés de l'alkylidène de l'acide succinique, dérivés des acides cinnamique ou

25 acrylique α - et/ou β - substitués, dérivés de l'éthylène, énammides, énamines, énols, éthers d'énols, esters d'énols, alcools allyliques, cétones prochirales éventuellement substituées et/ou α -insaturées, dérivés de α - ou β -cétoacides, dicétones et dérivés, dérivés d'imines prochirales, oximes, aussi les sels, mono/di -esters ou -amides, et dérivés substitués des substrats mentionnés. Cette transformation peut être conduite également avec des substrats racémiques

30 possédant des liaisons C=C, C=O ou C=N selon le principe de la résolution dynamique cinétique. Le résultat de ces transformations est la préparation de produits énantiomériquement enrichis suite à la modification ou saturation des liaisons C=C, C=O ou C=N, par exemple préparation de dérivés optiquement actifs d'acides α - ou β -aminés, d'acides ou de diacides, d'amines, d'alcools, d'alcanes. La réduction asymétrique a été

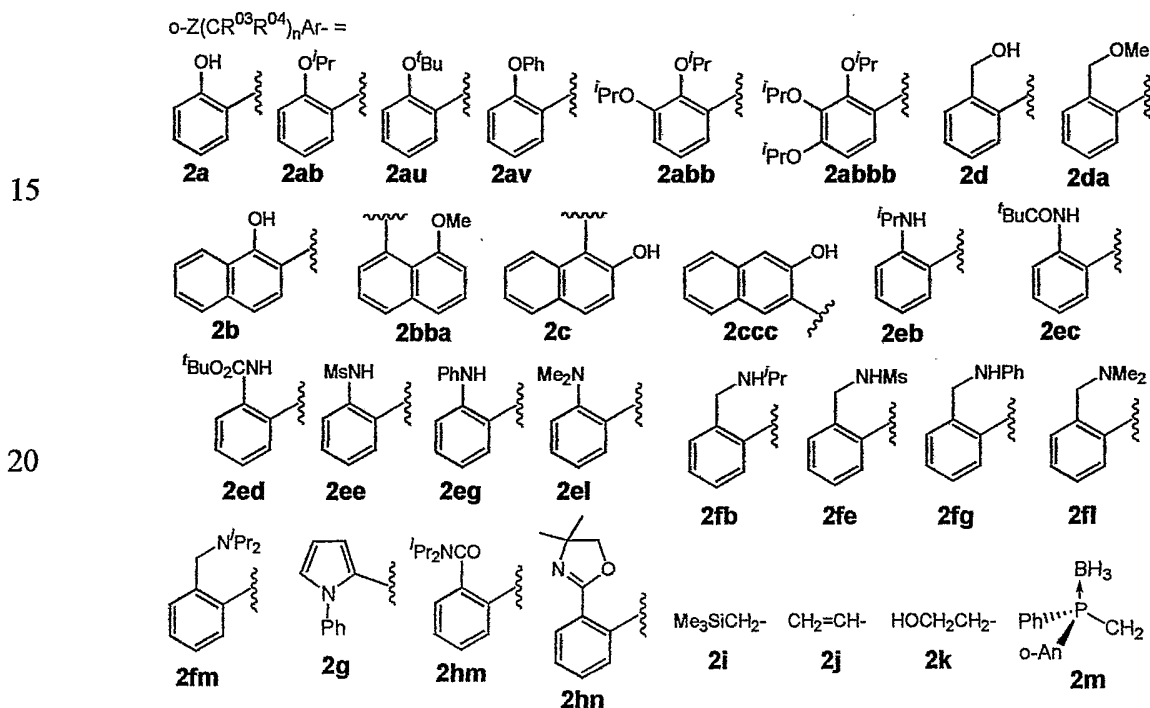
35 réalisée, à titre illustratif et non limitatif, sur des substrats prochiraux modèle.

La présente invention est décrite plus en détail, à titre illustratif et non limitatif, par les **EXEMPLES** qui figurent ci-après.

Synthèse des composés phosphorés P-chiraux

Toutes les opérations ont été conduites sous atmosphère d'azote ou d'argon avec des solvants anhydres et dégazés. Les divers produits chimiques non commerciaux tels o-bromophénols, o-bromoanilines, o-bromobenzylamines, o-bromobenzamides, etc, ont été préparés selon des modes opératoires connus. L* représente le ligand P-chiral. Les produits ont été caractérisés par les RMN ^1H (300 MHz, Me_4Si interne), ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 interne), ^{19}F (282 MHz, CFCl_3 externe), et ^{31}P (120 MHz, 85% H_3PO_4 externe) et les spectres ont été enregistrés dans le CDCl_3 sauf si c'est indiqué autrement (J en Hz).

Protocole général 1: Synthèse des aminophosphine-boranes 2



A une solution de bromoarène (ou d'arène substitué par un groupement ortho directeur) (1.2-1.3 éq.) dans l'éther, le cyclohexane ou le THF à 0°C, est ajouté sous agitation (A) du NaH exempt d'huile (1.3-1.5 éq.) suivi de n- ou sec-BuLi (1.2-1.3 éq.) ou (B) du n-, sec- ou tert-BuLi (1.2-1.3 éq. dans le cas où un monoanion est à générer et 2.4-2.6 éq. pour un dianion). Le mélange est ramené à température ambiante (ou à reflux) afin de compléter la transmétallation. Ensuite à ce mélange à -30°C, une solution d'oxazaphospholidine-borane 1 dans le THF ou l'éther est ajoutée et le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Le mélange est hydrolysé avec de l'eau après disparition du produit de départ 1 suivie par chromatographie sur couche mince (CCM). Le mélange est concentré, de l'eau (ou de l'eau acidulée jusqu'à pH neutre est atteint) est ajoutée et le résidu est extrait avec le CH_2Cl_2 . Après séchage sur Na_2SO_4 puis concentration et purification du résidu sur un gel de silice et/ou

séchage sur Na₂SO₄ puis concentration et purification du résidu sur un gel de silice et/ou cristallisation, le composé **2** est obtenu avec un rendement de 75-90%.

Exemple 1. **2a** est préparé selon 1(A) ou (B). RMN ¹H δ 0.35-1.80 (m, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.94 (l s, 1H), 2.56 (d, 3H), 4.11 (dq, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.26-7.49 (m, 11H), 8.1 (l s, 1H); RMN ³¹P δ +66.11 (m).

Exemple 2. L'énantiomère de **2a** est préparé à partir de l'énantiomère de **1**.

Exemple 3. **2ab** est préparé selon 1(B). RMN ¹H δ 0.30-1.80 (l m, 3H), 0.90 et 0.93 (2d, 6H), 1.22 (d, 3H), 1.81 (d, 1H), 2.61 (d, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.42 (sept, 1H), 4.89 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10-7.50 (m, 11H), 7.75 (m, 1H); RMN ³¹P δ +68.66 (m).

Exemple 4. **2b** est préparé selon 1(A) ou (B). RMN ¹H δ 0.66-2.00 (l m, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.82 (l s, 1H), 2.60 (d, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.23-7.62 (m, 13H), 7.75 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 9.09 (l s, 1H); RMN ³¹P δ +65.44 (m).

Exemple 5. **2bba** est préparé selon 1 (B). RMN ¹H δ 0.50-1.85 (m, 3H), 1.28 (d, 3H), 2.01 (l s, 1H), 2.36 (d, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.58 (l s, 1H), 5.00 (d, 1H), 6.54 (m, 1H), 7.10-7.57 (m, 13H), 7.77-7.91 (m, 2H); RMN ³¹P δ +77.90 (l s).

Exemple 6. **2c** est préparé selon 1(A) ou (B). RMN ¹H δ 1.29 (d, 3H), 0.90-1.93 (l m, 3H), 2.65 (d, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 7.27-7.55 (m, 12H), 7.59-7.73 (m, 4H), 7.92 (l s, 1H); RMN ³¹P δ +65.49 (m).

Exemple 7. **2d** est préparé selon 1(A) ou (B). RMN ¹H δ 0.50-1.70 (l m, 3H), 1.23 (d, 3H), 2.62 (d, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.55 et 4.64 (2d, 2H), 4.89 (d, 1H), 7.13-7.63 (m, 14H); RMN ³¹P δ +68.90 (m).

Exemple 8. **2da** est préparé selon 1(B). RMN ¹H δ 0.50-1.80 (l m, 3H), 1.25 (d, 3H), 2.64 (d, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.33 et 4.54 (2d, 2H), 4.87 (d, 1H), 7.20-7.69 (m, 14H); RMN ³¹P δ +68.88 (m).

Exemple 9. **2eb** est préparé selon 1(B). RMN ¹H δ 0.58-2.00 (l m, 3H), 1.18 (t', 6H), 1.26 (d, 3H), 2.64 (d, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.38 (l d, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.23-7.50 (m, 11H); RMN ³¹P δ +66.41 (m).

Exemple 10. **2ec** est préparé selon 1(B). RMN ¹H δ 0.60-1.70 (l m, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.18 (d, 3H), 2.50 (d, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.10, 7.30 et 7.53 (3m, 14H).

Exemple 11. **2ed** est préparé selon 1(B). RMN ¹H δ 0.70-1.73 (l m, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.90 (d, 1H), 2.63 (d, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.21-7.51 (m, 11H), 8.01 (dd, 1H), 8.06 (l s, 1H).

Exemple 12. **2ee** est préparé selon 1(A) ou (B). RMN ¹H δ 0.62-1.67 (l m, 3H), 1.26 (d, 3H), 2.69 (d, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 6.92 (l s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.16-7.45 (m, 11H), 7.60 (m, 2H).

-19-

Exemple 13. **2el** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 0.77-1.98 (l m, 3H), 1.22 (d, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.60 (d, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.96 (d, 1H), 7.12-7.58 (m, 14H); RMN ^{31}P δ +69.56 (m).

Exemple 14. **2fb** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 0.40-1.55 (l m, 3H), 0.93 et 1.09 (2d, 6H), 1.28 (d, 3H), 1.83 (d, 1H), 2.74 (d, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.48 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 7.21-7.58 (m, 14H); RMN ^{31}P δ +95.73 (m).

Exemple 15. **2fe** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 0.20-1.32 (l m, 3H), 0.95 (d, 3H), 2.53 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 10H), 7.63 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.88 (m, 1H).

Exemple 16. **2fl** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 0.81-1.80 (l m, 3H), 1.22 (d, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.74 (d, 3H), 3.39 et 3.89 (2d, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.45 (m, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.76 (m, 1H); RMN ^{31}P δ +70.41 (m).

Exemple 17. **2fm** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 0.72-1.90 (l m, 3H), 0.86 et 0.88 (2d, 12H), 1.26 (d, 3H), 2.66 (d, 3H), 2.91 (sept, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 6H), 7.35-7.49 (m, 5H), 7.62 (m, 2H), 8.06 (m, 1H); RMN ^{31}P δ +66.93 (m).

Exemple 18. **2g** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 0.33-1.38 (l m, 3H), 0.71 (d, 3H), 1.70 (d, 1H), 2.68 (d, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.18, 6.24 et 7.02 (3m, 3H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.33-7.47 (m, 8H), 7.70 (m, 2H); RMN ^{31}P δ +55.14 (m).

Exemple 19. **2hm** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 0.50-1.83 (l m, 3H), 1.08, 1.22, 1.42, 1.52, 1.72 (5d, 15H), 3.10 (d, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.59 (sept, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.93 (sept, 2H), 5.37 (l s, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 3H), 7.30-7.62 (m, 9H); RMN ^{31}P δ +69.67 (m).

Exemple 20. **2hn** est préparé selon 1(B). RMN ^1H δ 1.17 (d, 3H), 1.24 et 1.44 (2s, 6H), 0.40-1.70 (l s, 3H), 2.92 (d, 3H), 3.74 et 4.10 (2d, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 8H), 7.74 (m, 1H); RMN ^{31}P δ +71.37 (m).

Exemple 21. **2i** est préparé à partir de **1** utilisant 1.2 éq. de TMSCH_2Li ou par action de MeLi (2.2 éq.) suivi d'un excès de TMSCl . RMN ^1H δ 0.07 (s, 9H), 0.35-1.50 (l m, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.08 (dd, 1H), 1.39 (dd, 1H), 1.82 (d, 1H), 2.59 (d, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 7.28-7.46 (m, 7H), 7.57 (m, 3H); RMN ^{31}P δ +66.88 (m).

Exemple 22. **2j** est préparé à partir de **1** utilisant 2.2 éq. de TMSCH_2Li suivi d'un excès de paraformaldéhyde ou bien à partir de **2i** par action de sec-BuLi (2.2 éq.) suivi d'un excès de paraformaldéhyde. RMN ^1H δ 0.19-1.39 (l m, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.89 (d, 1H), 2.47 (d, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.09-6.46 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.47 (m, 2H); RMN ^{31}P δ +66.91 (m).

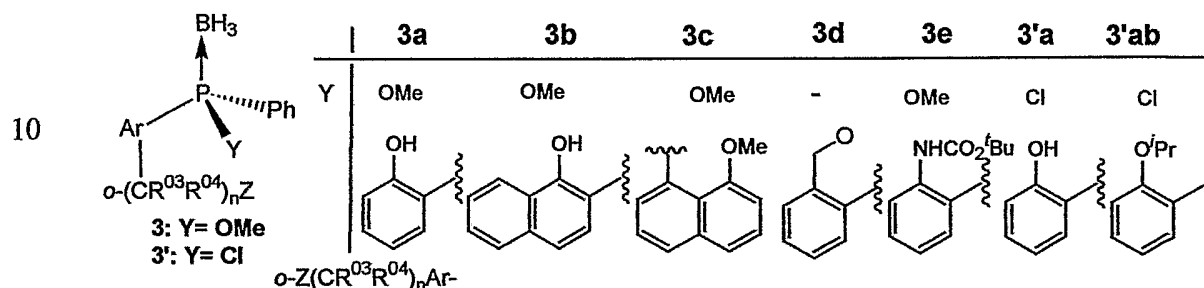
Exemple 23. **2k** est préparé à partir de **1** par action de MeLi (2.2 éq.) suivi d'un excès de paraformaldéhyde. RMN ^1H δ 0.16-1.46 (l m, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.09-2.37 (m, 3H), 2.53 (d,

-20-

3H), 3.70-4.00 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 7.25-7.42 (m, 10H); RMN ^{31}P δ +66.76 (m).

Exemple 24. **2m** est préparé à partir de l'anion de la (S)-PAMP.BH₃ et de **1**. RMN ^1H δ 0.05-1.60 (m, 6H), 1.17 (d, 3H), 1.90 (l s, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.07 (l s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.17-7.68 (m, 16H), 8.05 (ddd, 1H); RMN ^{31}P δ +11.49 (l s), +66.92 (l s).

Protocole général 2: Synthèse des méthyl phosphinite-boranes **3 et des chlorophosphine-boranes **3'****



Y= OMe : A l'aminophosphine-borane **2** dans le MeOH (ou MeOH/CH₂Cl₂) à température
15 ambiante, est ajouté sous agitation (A) du BF₃ étherate ou du BF₃ dans le MeOH (~1 éq.) ou
(B) de l'H₂SO₄ anhydre (≤1 éq.). Suite à la disparition de 95-98% du produit de départ (suivie
par CCM), le mélange est filtré sur un lit de gel de silice puis concentré. Le résidu est extrait
avec un mélange eau/CH₂Cl₂, et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée. Le
résidu est purifié sur un gel de silice et/ou cristallisé pour fournir le composé **3** avec un
20 rendement de 85-95%. L'analyse par HPLC de **3a** et de **3b** a montré un ee >99%.

Y= Cl : A l'aminophosphine-borane **2** diluée dans un solvant aprotique (tel le toluène, le
CH₂Cl₂, le THF) à 0°C, une solution d'HCl dans un solvant aprotique est ajoutée sous
agitation. Après 1 heure, le chlorhydrate d'éphédrine est éliminé par filtration sur un fritté de
porosité fine, et le filtrat concentré pour conduire à la chlorophosphine-borane sous forme
25 d'une huile épaisse avec un rendement de 90-95%.

Exemple 25. **3a** est préparé selon 2(A) ou (B). RMN ^1H δ 0.45-1.80 (l m, 3H), 3.79 (d, 3H),
6.97 (m, 2H), 7.41-7.57 (m, 5H), 7.70 (m, 2H); RMN ^{31}P δ +109.37 (m); Analyse HPLC sur
Daicel Chiralcel® OJ (Hexane/PrOH 70:30, 0.9 ml/min, λ = 282 nm): t(S)= 14.9 min, t(R)=
22.3 min ; [α]_D +23,5 (c 1, MeOH).

30 **Exemple 26.** L'énantiomère de **3a** est préparé à partir de l'énantiomère de **2a**.

Exemple 27. **3b** est préparé selon 2(A) ou (B). RMN ^1H δ 0.66-1.87 (l m, 3H), 3.79 (d, 3H),
7.25-7.80 (m, 10H), 8.39 (d, 1H), 8.60 (s, 1H); RMN ^{31}P δ +105.99 (m).

Exemple 28. **3c** est préparé selon 2 (B). RMN ^1H δ 0.45-1.85 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.65 (d,
3H), 6.66 (dd, 1H), 7.32-7.50 (m, 5H), 7.57-7.68 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 8.26 (ddd, 1H); RMN
35 ^{31}P δ +103.65 (m).

-21-

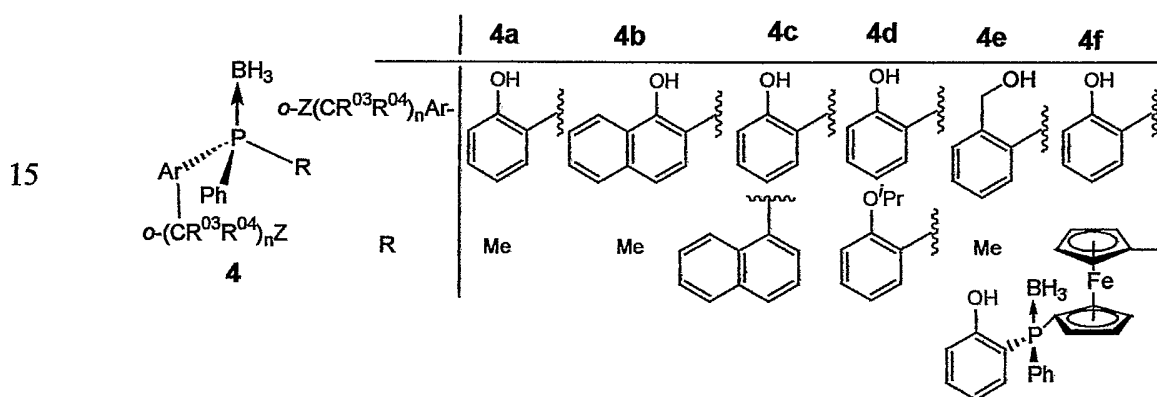
Exemple 29. **3d** est préparé selon 2 (B). RMN ^1H δ 0.45-1.80 (m, 3H), 5.55 (m, 2H), 7.38-7.68 (m, 9H); RMN ^{31}P δ +124.68 (m); $[\alpha]_{\text{D}} +55.1$ (c 1, CHCl_3).

Exemple 30. **3e** est préparé selon 2 (B). RMN ^1H δ 0.42-1.77 (l m, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.81 (d, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.40-7.66 (m, 7H), 7.80 (ddd, 1H), 7.93 (dd, 1H); RMN ^{31}P δ +110.33 (m).

Exemple 31. **3'a** est préparé dans le CH_2Cl_2 selon le protocole 2 avec l' HCl dans le toluène. RMN ^1H δ 0.45-1.75 (l m, 3H), 6.89 (dd, 1H), 6.96 (dt, 1H), 7.33-7.51 (m, 4H), 7.53-7.74 (m, 3H), 8.20 (l s, 1H); RMN ^{31}P δ +95.50 (m).

Exemple 32. **3'ab** est préparé dans le toluène selon le protocole 2 avec l' HCl dans le toluène. RMN ^1H δ 0.60-2.00 (l m, 3H), 1.00 ('t', 6H), 4.50 (sept, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.07 (dt, 1H), 7.41-7.58 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 8.01 (ddd, 1H); RMN ^{31}P δ +91.46 (m).

Protocole général 3: Synthèse des phosphine-boranes 4



20 A une solution de méthyl phosphinite-borane **3** dans le THF à -20°C est ajouté sous agitation (A) du NaH exempt d'huile (1.1-1.2 éq.) suivi de l'organolithien (1.0-1.1 éq.) ou (B) de l'organolithien (2.0-2.1 éq.). Le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante. Le mélange est hydrolysé avec de l'eau après disparition du produit de départ **3** (suivie par CCM). Le mélange est concentré, de l'eau (ou de l'eau acidulée jusqu'à pH neutre est atteint)

25 est ajoutée et le résidu est extrait avec le CH_2Cl_2 . Après séchage sur Na_2SO_4 puis concentration et purification du résidu sur un gel de silice et/ou cristallisation, le composé **4** est obtenu avec un rendement de 90-99%. Un protocole opératoire similaire est adopté pour la réaction avec les chlorophosphine-boranes **3'**.

Exemple 33. **4a** est préparé selon 3(A) ou (B) à partir de **3a** ou bien à partir de **3'a**. RMN ^1H δ 0.50-1.80 (l m, 3H), 1.92 (d, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 6.98 (tt, 1H), 7.34-7.50 (m, 5H), 7.61 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H); RMN ^{31}P δ +4.38 (m).

Exemple 34. L'énantiomère de **4a** est préparé à partir de l'énantiomère de **3a**.

Exemple 35. **4b** est préparé selon 3(A) ou (B). RMN ^1H δ 0.71-1.95 (l m, 3H), 1.96 (d, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.36-7.66 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.72 (s, 1H); RMN ^{31}P δ +2.66 (m).

Exemple 36. L'énantiomère de **4b** est préparé à partir de l'énantiomère de **3b**.

Exemple 37. **4c** est préparé selon 3(A) ou (B). RMN ^1H δ 1.04-2.28 (1 m, 3H), 6.84 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33-7.72 (m, 9H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.18 (m, 1H); RMN ^{31}P δ +13.96 (m).

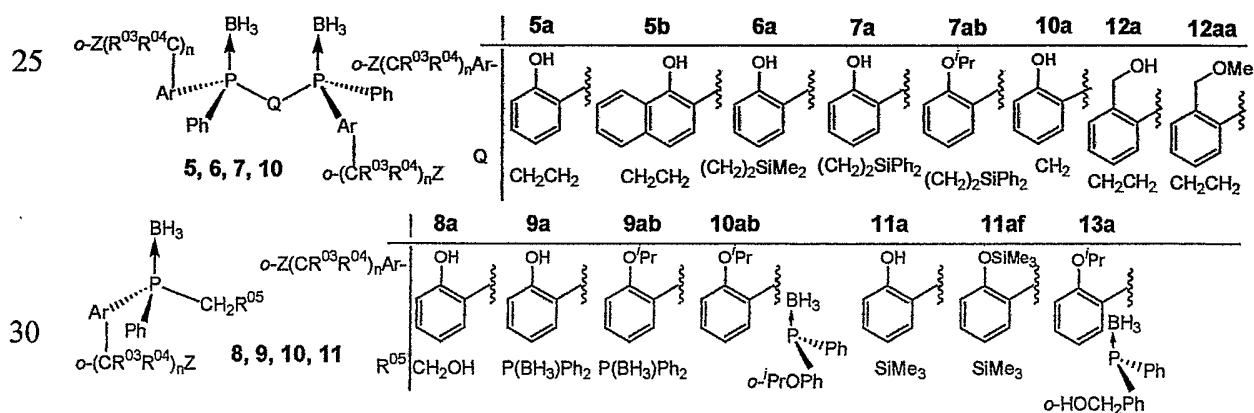
Exemple 38. **4d** est préparé selon 3(A) ou (B). RMN ^1H δ 0.81-2.08 (m, 3H), 0.93 et 1.02 (2d, 6H), 4.51 (sept, 1H), 6.83-7.02 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.32-7.64 (m, 8H), 7.66 (s, 1H); RMN ^{31}P δ +10.96 (m).

Exemple 39. **4e** est préparé selon 3(B). RMN ^1H δ 0.45-1.68 (m, 3H), 1.89 (d, 3H), 2.19 (t, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.71 (dd, 1H), 7.39-7.67 (m, 9H); RMN ^{31}P δ +10.70 (m).

Exemple 40. **4f** est préparé selon 3(A). RMN ^1H δ 0.67-2.05 (m, 6H), 4.13, 4.54, 4.57 et 4.67 (4m, 8H), 6.81-7.01 (m, 6H), 7.31-7.48 (m, 12H), 7.59 (l s, 2H); RMN ^{31}P δ +8.82 (l s).

Protocole général 4: Fonctionnalisation en α d'alkylphosphine-boranes ; Synthèse des phosphine-boranes 5-13

A une solution de phosphine-borane **4** ($\text{R} = \text{Me}$) dans le THF à 0°C est ajouté sous agitation (A) du NaH exempt d'huile (1.1-1.2 éq.) suivi de sec- ou tert-BuLi (1.0-1.05 éq.), (B) du sec- ou tert-BuLi (2.0-2.05 éq.) ou (C) du sec- ou tert-BuLi (1.0-1.05 éq.). Le mélange réactionnel est abandonné 1 heure à cette température, puis : du CuCl_2 anhydre (1.05 éq.) ou $(\text{R}'\text{R}'')\text{SiCl}_2$ (0.5 éq.) est ajouté à -30 à -40°C ; ou un électrophile (0.5-1.2 éq.) à -20 à 0°C . Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. De l'eau (ou de l'eau acidulée jusqu'à pH neutre est atteint) est ajoutée, puis le mélange est concentré et le résidu est extrait avec le CH_2Cl_2 , séché sur Na_2SO_4 puis concentré. Dans le cas avec le CuCl_2 , le résidu est filtré sur un lit de gel de silice éluant à l'AcOEt. Le produit pur **5-13** est obtenu avec un rendement de 65-90% après purification sur un gel de silice et/ou cristallisation.



Exemple 41. **5a** est préparé selon 4(A) ou (B) à partir de **4a**. RMN ^1H δ 0.43-1.78 (1 m, 6H), 2.51 (m, 4H), 6.88 (m, 2H), 6.94 (l s, 2H), 6.97 (tm, 2H), 7.32-7.53 (m, 10H), 7.64 (m, 4H); RMN ^{31}P δ +18.48 (m).

Exemple 42. **5b** est préparé selon 4(A) ou (B) à partir de **4b**. RMN ^1H δ 0.70-2.10 (1 m, 6H),

2.41 et 2.59 (2m, 4H), 6.98 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.38-7.65 (m, 12H), 7.75 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.60 (s, 2H); RMN³¹P δ +11.03 (m).

Exemple 43. 5ab (o-Z(R⁰³R⁰⁴C)_n=OⁱPr) est préparé selon 4(C) à partir de 4ab et aussi selon 6(B) à partir de 5a.

5 **Exemple 44.** 6a est préparé selon 4(A) ou (B) à partir de 4a. RMN¹H δ -0.02 (s, 6H), 0.65-1.77 (1 m, 3H), 1.68 (t, 2H), 1.91 (dd, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.40 (m, 10H), 7.61 (m, 4H); RMN³¹P δ +7.58 (m).

Exemple 45. 7ab (o-Z(R⁰³R⁰⁴C)_n=OⁱPr) est préparé selon 4(C) à partir de 4ab. RMN¹H δ 0.42-1.60 (m, 6H), 0.73 et 1.10 (2d, 12H), 2.97 (m, 4H), 4.34 (sept, 2H), 6.52 (m, 4H), 7.05
10 (m, 2H), 7.15 (m, 6H), 7.34 (m, 8H), 7.54 (m, 4H); RMN³¹P δ +14.06 (m).

Exemple 46. 8a est préparé selon 4(A) ou (B) à partir de 4a et de paraformaldéhyde. RMN¹H δ 0.40-1.72 (m, 3H), 2.56 et 2.89 (2m, 2H), 3.87 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.64 (m, 3H); RMN³¹P δ +8.13 (m).

Exemple 47. 9a est préparé selon 4(A) ou (B) à partir de 4a et de Ph₂PCl. Dans ce cas, après
15 12 heures à température ambiante, du BH₃·Me₂S (1 éq.) est ajouté à 0°C au mélange réactionnel. Après 1 heure, de l'eau est ajoutée et le mélange est concentré. Le résidu est extrait avec le CH₂Cl₂, séché sur Na₂SO₄ puis concentré. Le produit pur est obtenu avec un rendement de 68% après purification sur un gel de silice éluant avec un mélange toluène/AcOEt 20:1. RMN¹H δ 0.20-1.55 (1 m, 6H), 3.20 et 3.77 (2m, 2H), 6.74 (ddd, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.25 (m, 1H),
20 7.30-7.53 (m, 10H), 7.60-7.73 (m, 6H); RMN³¹P δ +11.01 (m), +14.62 (m).

Exemple 48. 9ab est préparé selon 4(C) à partir de 4ab, Ph₂PCl et BH₃·Me₂S comme décrit pour 9a. Le produit pur est obtenu avec un rendement de 75% après purification sur un gel de silice éluant avec le toluène. RMN¹H δ 0.15-1.50 (1 m, 6H), 0.86 et 1.28 (2d, 6H), 3.22 et 3.91 (2m, 2H), 4.52 (sept, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.89 (ddt, 1H), 7.27-7.55 (m, 14H), 7.68 (m,
25 3H); RMN³¹P δ +13.55(m), +14.45(m).

Exemple 49. 10ab est préparé selon 4(C) à partir de 4ab et de 3'ab. RMN³¹P δ +13.61 (m).

Exemple 50. 11af est préparé selon 4(A) ou (B) à partir de 4a et 3 équivalents de TMSCl. RMN¹H δ -0.03 (s, 9H), 0.05 (s, 9H), 0.47-1.30 (1 m, 3H), 1.51 ('t', 1H), 2.04 (dd, 1H), 6.76 (ddd, 1H), 7.08 (ddt, 1H), 7.31-7.51 (m, 6H), 8.02 (ddd, 1H); RMN³¹P δ +12.98 (m).

30 **Exemple 51.** 11a est préparé à partir de 11af en chauffant à 50°C pendant 1 heure une solution de 11a dans le MeOH en présence de gel de silice. RMN¹H δ 0.03 (s, 9H), 0.62-1.82 (1 m, 3H), 1.53 ('t', 1H), 1.74 (dd, 1H), 6.88-6.98 (m, 2H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.60-7.68 (m, 2H); RMN³¹P δ +6.90 (m).

Exemple 52. 12a est préparé selon 4(A) ou (B) à partir de 4e. RMN¹H δ 0.45-1.80 (m, 6H),
35 2.19-2.37 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 4.35 et 4.65 (2dd, 4H), 7.32-7.66 (m, 18H); RMN³¹P δ

+16.39 (m).

Exemple 53. 13a est préparé selon 4(A) à partir de 3d. RMN ^1H δ 0.44-1.55 (m, 6H), 0.76 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 2.07 (l s, 1H), 3.07 (ddd, 1H), 3.45 (dt, 1H), 4.30 (sept, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.85 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.99 (ddt, 1H), 7.09-7.62 (m, 15H), 7.94 (ddd, 1H); RMN ^{31}P δ +14.58 (m), +17.32 (m).

Protocole général 5: Autre voie d'accès aux phosphine-boranes 4a et 5a (Schéma 3)

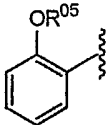
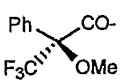
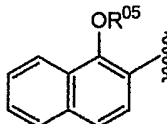
Exemple 54. A une solution de (R,R)-DiPAMP (5'aa) (50 mg, 0.11 mmol) dans le CH_2Cl_2 (2 ml) est ajouté à -20°C du BBr_3 (75 μl , 7 éq.) et le mélange est abandonné 1 heure à température ambiante. Ensuite, du MeOH (2 ml) est ajouté à 0°C et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures ; la réaction est suivie par RMN ^{31}P . Après concentration à sec et une basification contrôlée, (R,R)-5'a est extrait avec un mélange eau/ CH_2Cl_2 , séché et concentré. A une solution de (R,R)-5'a dans le THF est ajouté à 0°C du $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$ (2.1 éq.) et le mélange est abandonné à température ambiante; l'évolution de la réaction est suivie par CCM. Après concentration et recristallisation, (R,R)-5a est obtenu avec 90% de rendement. Les spectres RMN ^1H et ^{31}P sont identiques à ceux du produit préparé selon le protocole 4.

Exemple 55. Similairement comme précédemment, le (R)-o-(méthylphénylphosphino)phénol (4'a) (108 mg, 0.5 mmol) conduit au (R)-o-(méthylphénylphosphino-borane)phénol (4a) (109 mg) avec 95% de rendement sous l'action de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.1 éq.). Les spectres RMN ^1H et ^{31}P sont identiques à ceux du produit préparé selon le protocole 3.

Protocole général 6: Modification de la fonction Z= OH (n= 0, 1) des composés 2-13

(A) A une solution de 2, 3, 4, 5 ou 12 (Z= OH, n= 0) dans le THF ou l'éther à 0°C est ajouté du NaH exempt d'huile (1.0-1.3 éq./P*) et le réactif R^{05}X (1-5 éq./P* d'un réactif monofonctionnel et <0.5 éq./P* pour un réactif bifonctionnel). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (suivie par CCM). Le résidu est extrait avec le CH_2Cl_2 et séché sur Na_2SO_4 . Après concentration et purification du résidu sur un gel de silice et/ou cristallisation, le produit modifié est obtenu avec un rendement de 75-90%. (B) Un mélange de 2, 3, 4, 5 ou 6 (Z= OH, n= 0), de réactif R^{05}X (5 éq. d'un réactif monofonctionnel et <0.5 éq./P* pour un réactif bifonctionnel) et de K_2CO_3 (3 éq.) dans l'acétone (ou DMF) est porté à 50°C (ou reflux) jusqu'à la disparition du produit de départ. Les sels sont éliminés par filtration et le filtrat concentré. Après purification du résidu sur un gel de silice et/ou cristallisation, le produit est obtenu avec un rendement de 60-95% (Tableaux 1 et 2).

Tableau 1.

$o\text{-Z}(\text{CR}^{03}\text{R}^{04})_n\text{Ar-}$	R^{05}	R^{05}	R^{05}	R^{05}	R^{05}
	2a H	3a H	4f H	4d H	6a H
	2aa Me	3aa Me	4fb <i>i</i> Pr	4dc CO ^t Bu	6aa Me
	2ab <i>i</i> Pr	3ab <i>i</i> Pr	4fbd 3-Pentyle	4dy CH ₂ CONH ^t Bu	6ac CO ^t Bu
		3an Mosher: 			
	2b H	3b H			
	2ba Me	3bd SO ₂ CF ₃			
	2bc CO ^t Bu				
	2bd SO ₂ CF ₃				

Exemple 56. 2aa est préparé selon 6(B) à partir de 2a et de l'iodométhane. Les spectres RMN ¹H et ³¹P sont conformes à ceux de la littérature.

Exemple 57. 2ab est préparé selon 6(B) à partir de 2a et de l'iodure d'isopropyle. Les spectres RMN ¹H et ³¹P sont identiques à ceux du produit préparé à partir de 1 et de l'*o*-*i*PrOPhLi selon 1(A) ou (B).

Exemple 58. 3aa est préparé selon 6(B) à partir de 3a et de l'iodométhane. Les spectres RMN ¹H et ³¹P sont conformes à ceux de la littérature.

Exemple 59. L'énantiomère de 3aa est préparé à partir de l'énantiomère de 3a.

Exemple 60. 3ab est préparé selon 6(B) à partir de 3a et de l'iodure d'isopropyle. RMN ¹H δ 0.20-1.77 (1 m, 3H), 0.98 et 1.07 (2d, 6H), 3.71 (d, 3H), 4.47 (sept, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.02 (tdd, 1H), 7.34-7.51 (m, 4H), 7.74 (m, 2H), 7.84 (ddd, 1H); RMN ³¹P δ +106.30 (m).

Exemple 61. 3an est préparé selon 6(A) à partir de 3a et du (R)-chlorure d'acide de Moscher. RMN ¹H δ 0.28-1.78 (1 m, 3H), 3.32 (q, 3H), 3.47 (d, 3H), 7.19 (ddd, 1H), 7.31-7.70 (m, 12H), 8.04 (ddd, 1H); RMN ¹⁹F δ -71.96 (s); RMN ³¹P δ +110.25 (m).

Exemple 62. 3bd est préparé selon 6(A) à partir de 3b et de l'anhydride triflique (Tf₂O) dans l'éther. RMN ¹H δ 0.40-1.85 (1 m, 3H), 3.86 (d, 3H), 7.41-7.57 (m, 3H), 7.63-7.83 (m, 5H), 7.90 (m, 2H), 8.17 (m, 1H); RMN ¹⁹F δ -72.06 (s); RMN ³¹P δ +112.95 (m).

Exemple 63. 4aa est préparé selon 6(A) ou (B) à partir de 4a et de l'iodométhane. Les spectres RMN ¹H et ³¹P sont conformes à ceux de la littérature. Analyse HPLC sur Daicel Chiralcel® OJ (Hexane/*i*PrOH 70:30, 0.9 ml/min, λ= 282 nm): t(R)= 14.4 min, t(S)= 26.8min.

Exemple 64. 4ab est préparé selon 6(B) à partir de 4a et de l'iodure d'isopropyle. RMN ¹H δ 0.24-1.64 (1 m, 3H), 0.90 et 1.20 (2d, 6H), 1.95 (d, 3H), 4.52 (septd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.93 (ddd, 1H); RMN ³¹P δ +9.04 (m).

Exemple 65. 4ad est préparé selon 6(A) à partir de 4a et de l'anhydride triflique (Tf₂O). RMN ¹H δ 0.30-1.70 (1 m, 3H), 2.04 (d, 3H), 7.40-7.64 (m, 7H), 8.08 (ddd, 2H).

-26-

Exemple 66. 4al est préparé selon 6(A) à partir de 4a et de C₆F₆ dans le DMF. RMN ¹H δ 0.25-1.75 (l m, 3H), 2.05 (d, 3H), 6.57 (m, 1H), 7.29 (md, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.64 (m, 2H), 8.03 (ddd, 1H); RMN ¹⁹F δ -153.94 (d, 2F), -158.87 (t, 1F), -161.63 (m, 2F).

Exemple 67. 4an est préparé selon 6(A) à partir de 4a et du (R)-chlorure d'acide de Mosher.

5 RMN ¹H δ 0.25-1.50 (l m, 3H), 1.71 (d, 3H), 3.37 (q, 3H), 7.23-7.45 (m, 12H), 7.61 (m, 1H), 7.99 (ddd, 1H); RMN ¹⁹F δ -70.91 (s); RMN ³¹P δ +12.91 (m).

Exemple 68. 4at est préparé selon 6(B) à partir de 4a et du 2,4,6-tris(bromométhyl)-

mésitylène. RMN ¹H δ 0.40-1.30 (l m, 9H), 1.71 (d, 9H), 1.88 (s, 9H), 4.88 et 5.02 (2d, 6H), 7.13 (m, 12H), 7.37 (m, 9H), 7.58 (m, 3H), 7.79 (m, 3H); RMN ³¹P δ +9.14 (s).

10 **Exemple 69.** 4av est préparé selon 6(B) à partir de 4a et de α-bromo(diméthylacétate)

d'éthyle. RMN ¹H δ 0.50-1.80 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.28 et 1.36 (2s, 6H), 1.96 (d, 3H), 4.14 (q, 2H), 6.52 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.35-7.58 (m, 6H), 7.91 (ddd, 1H); RMN ³¹P δ +9.85 (m)

Exemple 70. 4ea est préparé selon 6(A) à partir de 4e et de l'iodométhane. RMN ¹H δ 0.42-1.73 (m, 3H), 1.89 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.20 et 4.47 (2d, 2H), 7.38-7.75 (m, 9H).

15 **Exemple 71.** 4ee est préparé selon 6(A) à partir de 4e et de chlorure de mésyle. RMN ¹H δ 0.15-1.65 (m, 3H), 1.92 (d, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.13 et 5.35 (2d, 2H), 7.42-7.75 (m, 9H).

Exemple 72. 5aa est préparé selon 6(B) à partir de 5a et de l'iodométhane. Les spectres RMN ¹H et ³¹P sont conformes à ceux de la littérature.

Exemple 73. 5ai est préparé selon 6(B) à partir de 5a et de 9-(chlorométhyl)anthracène. RMN

20 ¹H δ 0.05-1.50 (l m, 6H), 2.04-2.33 (m, 4H), 5.63 (s, 4H), 6.23 (tm, 4H), 6.53 (tm, 2H), 6.71-6.84 (m, 4H), 7.12 (m, 4H), 7.29-7.48 (m, 8H), 7.55 (dt, 2H), 7.78 (dm, 4H), 7.87 (m, 2H), 7.97 (dm, 4H), 8.44 (s, 2H); RMN ³¹P δ +17.48 (m).

Exemple 74. 5ak est préparé selon 6(A) à partir de 5a et de (PhO)₂P(O)Cl. RMN ¹H δ 0.25-1.75 (l m, 6H), 2.71 (m, 4H), 6.97 (m, 8H), 7.09-7.39 (m, 20H), 7.44 (td, 2H), 7.62 (m, 6H),

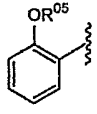
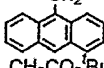
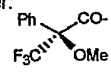
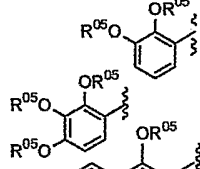
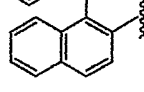
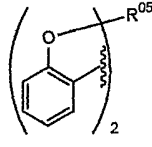
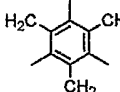
25 7.93 (m, 2H); RMN ³¹P δ +19.27 (m), -17.88 (s).

Exemple 75. 5abe est préparé selon 6(B) à partir de 5a et de 3-bromocyclohexène. RMN ¹H δ 0.30-2.11 (m, 18H), 2.62 (m, 4H), 4.64 (l s, 2H), 5.35-5.92 (m, 4H), 6.79 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.37 (m, 8H), 7.61 (m, 4H), 7.93 (m, 2H); RMN ³¹P δ +19.61 (m).

30

-27-

Tableau 2. Phosphine-boranes

$o-Z(CR^{03}R^{04})_nAr-$	R^{05} (R= Me)	R^{05}
	4a H	5a H
	4aa Me (PAMP.BH ₃)	5aa Me (DiPAMP.2BH ₃)
	4ab ⁱ Pr	5ab ⁱ Pr
	4ac CO ^t Bu	5ac CO ^t Bu
	4ad SO ₂ CF ₃	5ad Ac
	4ae Ts	5af Si ^t Pr ₃
	4af Si ^t Pr ₃	5ag CH ₂ SiMe ₃
	4ag CH ₂ SiMe ₃	5ah CH ₂ C ₆ F ₅
	4ah CH ₂ C ₆ F ₅	5ai 
	4ai 	5aj CH ₂ CO ₂ ^t Bu
	4aj CH ₂ CO ₂ ^t Bu	5ak P(O)(OPh) ₂
	4ak P(O)(OPh) ₂	5abc ^t Bu
	4al C ₆ F ₅	5abd 3-Pentyle
	4am o-CN-C ₆ H ₄	5abe Cyclohex ^e nyle
	4an Mosher: 	5abf Cyclohexyle
		5abg Cyclopentyle
	4av Me ₂ CCO ₂ Et	5ae Ts
	4ax MeC(CO ₂ Et) ₂	5acb Benzoyle
	4ay CH ₂ CONH ^t Bu	5abh ^t Bu
	4abb ^t Pr	5az Ph
	4abbb ^t Pr	5abb ^t Pr
	4b H	5abbb ^t Pr
	4ba Me	5b H
	4bc CO ^t Bu	5ba Me
		5bc CO ^t Bu
	4ao 	
	4ap CH ₂ CH ₂	
	4aq H ₂ C-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂	
	4ar H ₂ C-(O-CH ₂ -CH ₂) ₂	
	4as H ₂ C-(O-CH ₂ -CH ₂) ₃	
	4at 	

Protocole général 7: Préparation des phosphines 4'-12'

La phosphine-borane 4-12 conduit à la phosphine correspondante 4'-12' (suivie par CCM) au bout de 2-12 heures de reflux dans la Et₂NH sous atmosphère inerte. Après concentration et purification sous atmosphère inerte du résidu sur un gel de silice et/ou cristallisation, la phosphine est obtenue avec un rendement de 85-95% (Tableau 3).

Exemple 76. 4'ac est préparé selon le protocole 7 à partir de 4ac. RMN ¹H δ 1.27 (s, 9H), 1.55 (d, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 6H); RMN ³¹P δ -38.14 (s).

Exemple 77. 4'ak est préparé selon le protocole 7 à partir de 4ak. RMN ¹H δ 1.54 (d, 3H), 7.10-7.54 (m, 19H); RMN ³¹P δ -17.74 (s), -36.27 (s).

Exemple 78. 4'ao est préparé selon le protocole 7 à partir de 4ao. RMN ¹H δ 1.54 (d, 6H),

-28-

4.92 (m, 4H), 6.84 (m, 2H), 6.94 (t, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.21-7.40 (m, 16H); RMN³¹P δ -35.81 (s).

Exemple 79. 4'ap est préparé selon le protocole 7 à partir de 4ap. RMN¹H δ 1.58 (d, 6H), 3.85-4.15 (m, 4H), 6.77 (dd, 2H), 6.92 (t, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 8H), 7.46 (m, 4H);
5 RMN³¹P δ -34.02 (s).

Exemple 80. 4'aq est préparé selon le protocole 7 à partir de 4aq. RMN¹H δ 1.59 (d, 6H), 3.65 (t, 4H), 4.01 (m, 4H), 6.83 (dd, 2H), 6.92 (tt, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.31 (m, 8H), 7.44 (m, 4H); RMN³¹P δ -35.81 (s).

Exemple 81. 4'dc est préparé selon le protocole 7 à partir de 4dc. RMN¹H δ 1.07 et 1.10 (2d, 6H), 1.13 (s, 9H), 4.48 (sept, 1H), 6.70-6.86 (m, 4H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H);
10 RMN³¹P δ -24.89 (s).

Exemple 82. 4'dy est préparé selon le protocole 7 à partir de 4dy. RMN¹H δ 0.93 et 1.11 (2d, 6H), 1.24 (s, 9H), 4.37 (m, 2H), 4.46 (sept, 1H), 6.68 (l s, 1H), 6.70-6.95 (m, 6H), 7.25-7.39 (m, 7H); RMN³¹P δ -25.04 (s).

Exemple 83. 4'fb est préparé selon le protocole 7 à partir de 4fb. RMN¹H δ 0.71 et 1.19 (2d, 12H), 2.35, 3.47 et 4.12 (3m, 6H), 4.31-4.43 (m, 4H), 6.65-6.83 (m, 6H), 7.14-7.30 (m, 8H), 7.35-7.44 (m, 4H); RMN³¹P δ -26.13 (s).
15

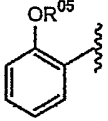
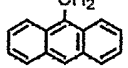
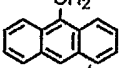
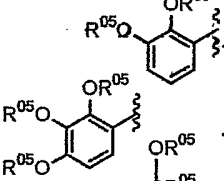
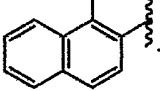
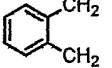
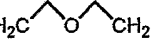
Exemple 84. 4'fbd est préparé selon le protocole 7 à partir de 4fbd. RMN¹H δ 0.36 et 0.90 (2t, 12H), 1.22 et 1.56 (2m, 8H), 4.01 (quin, 2H), 3.43, 4.10, 4.38 et 4.42 (4m, 8H), 6.67 (dd, 2H), 6.75 (m, 4H), 7.14-7.29 (m, 8H), 7.40 (m, 4H); RMN³¹P δ -26.67 (s).
20

25

30

35

Tableau 3. Phosphines

$\sigma\text{-Z}(\text{CR}^{03}\text{R}^{04})_n\text{Ar-}$	R^{05} (R= Me)	R^{05}
	4'a H	5'a H
	4'aa Me (PAMP)	5'aa Me (DIPAMP)
	4'ab ⁱ Pr	5'ab ⁱ Pr
	4'ac CO ^t Bu	5'ac CO ^t Bu
	4'ae Ts	5'af Si ⁱ Pr ₃
	4'af Si ⁱ Pr ₃	5'ag CH ₂ SiMe ₃
	4'ag CH ₂ SiMe ₃	5'ah CH ₂ C ₆ F ₅
	4'ah CH ₂ C ₆ F ₅	5'ai 
	4'ai 	5'aj CH ₂ CO ₂ ^t Bu
	4'aj CH ₂ CO ₂ ^t Bu	5'ap CH ₂ CH ₂ OMe
	4'ak P(O)(OPh) ₂	5'abc ^t Bu
		5'abd 3-Pentyle
		5'abh ^t Bu
		5'abf Cyclohexyle
		5'abg Cyclopentyle
		5'ae Ts
		5'acb Benzoyle
		5'ag CH ₂ SiMe ₃
		5'akb P(O)Ph ₂
		5'ay CH ₂ CONH ^t Bu
		5'az Ph
		5'abb ⁱ Pr
		5'abbb ⁱ Pr
		5'ba Me
		5'bb ⁱ Pr
		5'bc CO ^t Bu
	4'bc CO ^t Bu	
	4'ao 	
	4'ap CH ₂ CH ₂	
	4'aq 	

Exemple 85. DiPMP (5'a) est préparé selon le protocole 7 à partir de 5a. Dans ce cas, un composé d'addition avec une molécule de Et₂NH précipite. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1.00 (t, 6H), 1.83 et 2.18 (2m, 4H), 2.53 (q, 4H), 6.79 (m, 6H), 7.14 (m, 2H), 7.21-7.39 (m, 10H); RMN ³¹P (DMSO-d₆) δ -21.17 (s). La diphosphine libre est obtenue quantitativement après capture de la Et₂NH par une résine faiblement acide telle Amberlite® IRC-50 H, dans le MeOH. RMN ¹H δ 2.15 (m, 4H), 6.46 (l s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 7.30 (m, 12H); RMN ³¹P δ -39.23 (s).

Exemple 86. SMS-PiP (5'ab) est préparé selon le protocole 7 à partir de 5ab. RMN ¹H δ 1.03 et 1.17 (2d, 12H), 1.95 et 2.28 (2m, 4H), 4.47 (sept, 2H), 6.75 (dm, 2H), 6.97 (td, 2H), 7.05-

7.39 (m, 14H); RMN³¹P δ -19.13(s).

Exemple 87. SMS-Piv (**5'ac**) est préparé selon le protocole 7 à partir de **5ac**. RMN¹H δ 1.25 (s, 18H), 2.02 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 12H); RMN³¹P δ -25.30 (s).

Exemple 88. **5'af** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5af**. RMN¹H δ 1.01 et 1.02 (2d, 36H), 1.22 (sept, 6H), 1.87 et 2.15 (2m, 4H), 6.75 (dm, 2H), 6.82 (td, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.23 (m, 10H); RMN³¹P δ -23.86 (s).

Exemple 89. **5'ag** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5ag**. RMN¹H δ 0.28 (s, 18H), 2.19 et 2.54 (2m, 4H), 3.78 (s, 4H), 7.13 (dt, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 12H); RMN³¹P δ -21.25 (s).

Exemple 90. **5'ah** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5ah**. RMN¹H δ 1.83 et 2.08 (2m, 4H), 4.98 (m, 4H), 6.94 (m, 4H), 7.05-7.40 (m, 14H); RMN¹⁹F δ -142.22 (m, 4F), -153.57 (m, 2F), -162.21 (m, 4F); RMN³¹P δ -20.90 (s).

Exemple 91. **5'aj** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5aj**. RMN¹H δ 1.42 (s, 18H), 1.99 et 2.38 (2m, 4H), 4.42 (s, 4H), 6.65 (dm, 2H), 6.86 (td, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.16-7.43 (m, 12H); RMN³¹P δ -20.96 (s).

Exemple 92. **5'ap** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5ap**. RMN¹H δ 1.94 et 2.27 (2m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.30 (t, 4H), 3.99 (m, 4H), 6.81 (d, 2H), 6.87 (td, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.22-7.40 (m, 12H); RMN³¹P δ -20.24 (s).

Exemple 93. **5'bb** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5bb**. RMN¹H δ 1.30 et 1.36 (2d, 12H), 2.19 (m, 4H), 4.79 (m, 2H), 7.06 (dt, 2H), 7.22-7.56 (m, 16 H), 7.75 (m, 2H), 8.16 (m, 2H); RMN³¹P δ -23.31 (s).

Exemple 94. **5'bc** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5bc**. RMN¹H δ 1.48 (l s, 18H), 2.14 (m, 4H), 6.83-7.85 (m, 22H); RMN³¹P δ -27.98 (m).

Exemple 95. **5'az** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5az**. RMN¹H δ 2.06 et 2.34 (2m, 4H), 6.75 (m, 4H), 6.94-7.42 (m, 24H); RMN³¹P δ -22.53 (s).

Exemple 96. **5'abc** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5abc**. RMN¹H δ 0.85 et 0.87 (2d, 12H), 1.88 (m, 2H), 1.96 et 2.31 (2m, 4H), 3.61 (m, 4H), 6.76 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.19-7.35 (m, 12H); RMN³¹P δ -20.29 (s).

Exemple 97. **5'abf** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5abf**. RMN¹H δ 1.08-2.46 (m, 24H), 4.20 (m, 2H), 6.73-6.83 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 12H); RMN³¹P δ -19.28 (s).

Exemple 98. **5'abb** est préparé selon le protocole 7 à partir de **5abb**. RMN¹H δ 1.16-1.34 (m, 24H), 1.89 et 2.31 (2m, 4H), 4.49 et 4.76 (2sept, 4H), 6.49 (m, 2H), 6.79-6.89 (m, 4H), 7.22-7.38 (m, 10H); RMN³¹P δ -21.43 (s).

-31-

Exemple 99. 5'abbb est préparé selon le protocole 7 à partir de 5abbb. RMN ^1H δ 1.10 (d, 6H), 1.22 (m, 18H), 1.32 (d, 6H), 1.34 (d, 6H), 1.91 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 4.30 (sept, 2H), 4.49 (sept, 2H), 4.87 (sept, 2H), 6.48-6.60 (m, 4H), 7.23-7.37 (m, 10H); RMN ^{31}P δ -22.56 (s).

5 **Exemple 100.** 5'ae est préparé selon le protocole 7 à partir de 5ae. RMN ^1H δ 1.88 (m, 4H), 2.38 (s, 6H), 6.98 (m, 2H), 7.06-7.35 (m, 20H), 7.76 (m, 4H); RMN ^{31}P δ -24.72 (s).

Exemple 101. 5'acb est préparé selon le protocole 7 à partir de 5acb. RMN ^1H δ 1.89-2.24 (m, 4H), 7.11-7.29 (m, 16H), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.55 (m, 2H), 7.96 (m, 4H); RMN ^{31}P δ -23.48 (s).

10 **Exemple 102.** 5'akb est préparé selon le protocole 7 à partir de 5akb. RMN ^1H δ 1.86-2.22 (m, 4H), 6.96 (m, 4H), 7.11-7.58 (m, 26H), 7.69 (m, 4H), 7.96 (m, 4H); RMN ^{31}P δ -24.43 (s), +31.20 (s).

15 **Exemple 103.** 5'abd est préparé selon le protocole 7 à partir de 5abd. RMN ^1H δ 0.67 et 0.85 (2t, 12H), 1.44 et 1.55 (2m, 8H), 1.95 et 2.31 (2m, 4H), 4.10 (quin, 2H), 6.74 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 12H); RMN ^{31}P δ -20.16 (s).

Exemple 104. 5'abh est préparé selon le protocole 7 à partir de 5abh. RMN ^1H δ 1.36 (s, 18H), 1.86 et 2.28 (2m, 4H), 6.82-7.02 (m, 6H), 7.17 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 10H); RMN ^{31}P δ -19.85 (s).

20 **Exemple 105.** 5'ay est préparé selon le protocole 7 à partir de 5ay. RMN ^1H δ 1.33 (s, 18H), 2.02 et 2.19 (2m, 4H), 4.27 et 4.35 (2d, 4H), 6.70 (l s, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.31 (m, 12H); RMN ^{31}P δ -24.44 (s).

25 **Exemple 106.** 7'ab est préparé selon le protocole 7 à partir de 7ab. RMN ^1H δ 0.89 et 1.03 (2d, 12H), 1.63 (d, 2H), 1.97 (d, 2H), 4.32 (sept, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.04-7.27 (m, 20 H), 7.37 (m, 4H); RMN ^{31}P δ -29.14 (s).

Exemple 107. 12'aa est préparé selon le protocole 7 à partir de 12aa. RMN ^1H δ 2.09 (m, 4H), 3.29 (s, 6H), 4.53 et 4.75 (2d, 4H), 7.16-7.47 (m, 18H); RMN ^{31}P δ -24.77 (s).

Exemples de modifications de l'atome de phosphore P*

(voir aussi les produits préparés selon le protocole 5)

30 **Exemple 108.** Préparation du sel DiPAMP-2HBF₄ (5'aa-2HBF₄)

A la DiPAMP (5'aa) (50 mg) dans l'éther est ajouté une solution 50% HBF₄ (2.2 équ.) dans l'éther. Le précipité blanc est filtré, rincé avec de l'éther et séché sous vide. RMN ^1H δ 3.25 (m, 4H), 3.99 (s, 6H), 7.06 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.57-7.78 (m, 8H), 7.96 (m, 6H); RMN ^{19}F δ -149.49 (1F, s), -149.54 (3F, s); RMN ^{31}P δ +8.39 (m).

35 **Exemple 109.** Préparation du sel (SMS-PiP)-2HBF₄ (5'ab-2HBF₄)

-32-

Le composé est préparé comme dans l'exemple précédent à partir de la SMS-PiP (**5'ab**) (50 mg). RMN ^1H δ 1.23 et 1.30 (2d, 2 $\times$ 6H) 3.25 (m, 4H), 4.68 (sept, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.63 (m, 4H), 7.71 (m, 4H), 7.93 (m, 6H); RMN ^{19}F δ -149.10 (1F, s), -149.16 (3F, s); ^{31}P NMR δ +2.41 (m).

5 **Exemple 110.** Préparation de l'o-(méthylphénylphosphino-oxyde)phénol (**4'a-oxyde**)

A une solution d'o-(méthylphénylphosphino)phénol (**4'a**) (25 mg) dans le THF, est ajouté à température ambiante une solution aqueuse de 30% H_2O_2 (200 μl). Après 10 min, le mélange est concentré à sec fournissant quantitativement le **4'a-oxyde** sous forme d'un solide blanc.

10 RMN ^1H δ 2.10 (d, 3H), 6.86 (ddt, 1H), 6.94 (ddd, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 11.10 (1 s, 1H); RMN ^{31}P δ +43.38 (1 s); $[\alpha]_{\text{D}}$ 58 (*c* 1, MeOH).

Synthèse des précurseurs métalliques et catalyseurs

Toutes les opérations ont été conduites sous atmosphère d'argon avec des solvants anhydres et dégazés. Les précurseurs métalliques, bis(2,5-norbornadiène)rhodium tétrafluoroborate

15 $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$, (2,5-norbornadiène)ruthénium dichlorure polymère $[(\text{nbd})\text{RuCl}_2]_n$, et bis(2-méthylallyl)(1,5-cyclooctadiène)ruthénium $[(\text{cod})\text{Ru}(\text{C}_4\text{H}_7)_2]$ sont commerciaux.

Exemple 111. Préparation des catalyseurs au Rhodium Rh-L*

A une solution de $[(\text{nbd})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ (2.8 mg, 1% Rh) dans le MeOH (0.5 ml), une solution du ligand L* (2 éq. dans le cas de monophosphines; 0.75 éq. avec des diphosphines) dans le MeOH (0.5 ml) ou le CH_2Cl_2 (0.5 ml) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante. Le

20 mélange est hydrogéné sous 1 atm d' H_2 pendant 15 min, filtré à travers un fritté et le filtrat renfermant le catalyseur Rh-L* est utilisé directement dans les essais. Par exemple, le complexe Rh-(**5'ab**) avant hydrogénation: RMN ^{31}P (MeOH) δ +52.99 (d; J 158.08).

Préparation des catalyseurs au Ruthénium

Exemples 112. Préparation du (1,5-cyclooctadiène)ruthénium dihalogénure $[(\text{cod})\text{RuX}_2]_x$

25 A une solution de $[(\text{cod})\text{Ru}(\text{C}_4\text{H}_7)_2]$ (160 mg, 0.5 mmol) dans l'acétone (3 ml), une solution 0.2 M HX (X= Cl, Br, I) dans l'acétone (5 ml, 1 mmol) est ajoutée à température ambiante.

Les complexes $[(\text{cod})\text{RuX}_2]_x$ correspondants précipités sont filtrés, rincés avec de l'acétone et séchés sous vide. Rendement de 75-85%.

Exemple 113. Préparation du (1,5-cyclooctadiène)(1,3,5-cyclooctatriène)ruthénium hydrure
30 trifluorométhanesulfonate $[(\text{cod})(\text{cot})\text{RuH}]\text{OTf}$

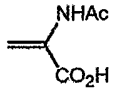
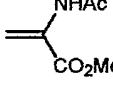
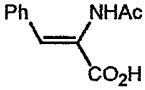
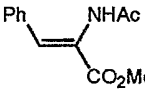
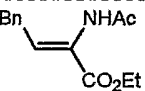
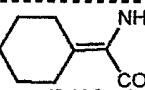
A une solution de $[(\text{cod})\text{Ru}(\text{C}_4\text{H}_7)_2]$ (160 mg, 0.5 mmol) et de 1,5-cyclooctadiène (185 μl , 1.5 mmol) dans l'éther (3 ml) à 0°C est lentement ajouté de l'acide triflique (44 μl , 0.5 mmol). Le complexe $[(\text{cod})(\text{cot})\text{RuH}]\text{OTf}$ précipité est filtré, rincé avec de l'éther et séché sous vide (185 mg, rendement 80%).

35 **Essais des ligands L* et catalyseurs préparés en catalyse asymétrique**

Exemples 114-162. Protocole général d'hydrogénation d'oléfines

A une solution du substrat (0.5 mmol) dans le MeOH (7 ml), une solution du catalyseur Rh-L* dans le MeOH (préparé ci-dessus) est ajoutée sous argon puis, un cycle vide/H₂ est appliqué. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante sous 1 bar d'H₂ (10 bars avec l'acide atropique) jusqu'à l'arrêt de consommation d'H₂. La solution est analysée par CG sur une colonne Lipodex E, Chiralsil-L-Val ou CP-Chiralsil DEX CB. Les acides sont estérifiés dans le CH₂Cl₂ avec TMSCH₂N₂ (hexanes) avant analyse ; Tableaux 4, 5 et 6.

Il ressort des exemples qu'il est possible, en utilisant des ligands de la présente invention, d'accélérer significativement la cinétique de la réaction et d'améliorer l'ee.

Tableau 4.	Exemple	Substrat	Ligand	Cat. (%)	Temps (min)	Conv. (%)	Ee (%)
	Témoin		DiPAMP	0.1	11	100	90.7
	114		5'ab	0.1	5	100	98.6
	115		5'ac	0.1	5	100	99.0
	116		5'abh	0.1	5	100	99.0
	117		5'bc	0.1	5	100	97.9
	Témoin		DiPAMP	0.1	15	100	93.6
	118		5'ab	0.1	7	100	99.4
	119		5'ac	0.1	5	100	99.6
	120		5'af	1	5	100	99.3
	121		5'ah	0.1	6	100	99.0
	122		5'bc	0.1	5	100	98.5
	123		5'abd	0.1	5	100	99.9
Tableau 5.	Exemple	Substrat	Ligand	Cat. (%)	Temps (min)	Conv. (%)	Ee (%)
	Témoin		DiPAMP	1	20	100	92.9
	124		5'ab	1	5	100	99.6
	125		5'ac	1	10	100	99.6
	126		5'ah	1	7	100	99.2
	127		5'bc	1	9	100	99.3
	128		4'fb	1	3	100	99.4
	Témoin		PAMP	1	15	100	22.6
	129		4'ab	1	3	100	35.0
	Témoin		DiPAMP	1	20	100	94.9
	130		5'a	1	150	99	94.7
	131		5'ab	1	5	100	99.7
	132		5'ac	1	9	100	99.7
	133		5'ah	1	7	100	99.4
	134		5'bc	1	9	100	99.2
	135		5'abc	1	4	100	99.7
	136		5ag	1	5	100	99.7
	137		4'fb	1	4	100	99.2
	138		5'abb	1	3	100	99.2
	Témoin		DiPAMP	1	15	100	96.1
	139		5'ab	1	4	100	98.8
	140		5'ab	0.1	40	100	98.5
	141		5'abh	1	4	100	98.5
	142		5'abb	1	3	100	99.1
	Témoin		DiPAMP	1	60	100	95.5
	143	 (5-10 bars)	5'ab	1	60	100	99.2

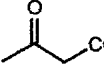
-34-

Tableau 6.

Exemple	Substrat	Ligand	Cat. (%)	Temps (min)	Conv. (%)	Ee (%)
Témoin		DiPAMP	1	60	40	11.0
144		5'ab	1	5	100	98.2
145		5'ac	1	6	100	98.5
146		5'abh	1	20	100	99.3
Témoin		DiPAMP	1	10	100	85.3
147		5'ab	1	8	100	97.4
148		5'abf	1	8	100	98.1
149		5'abb	1	7	100	96.7
Témoin		DiPAMP	1	180	100	6.8
150		5'ab	1	120	100	79.3
151		5'abf	1	120	100	87.1
152		5'abb	1	120	100	90.3
Témoin		DiPAMP	1	330	>99	65.8
153		5'ab	1	30	100	82.1
154		5'ah	1	45	97	72.7
Témoin		DiPAMP	1	330	>99	87.0
155		5'ab	1	120	95	90.4
156		5'ah	1	120	95	90.3
Témoin		DiPAMP	1	60	>99	59.1
157		5'ab	1	45	100	92.8
158		5'bb	1	120	>99	82.4
Témoin		DiPAMP	1	13	100	84.0
159		5'ab	1	5	100	99.0
160		4'fb	1	20	100	96.6
161		5'abb	1	3	100	99.7
162		5'abc	1	10	100	97.7

Exemples 163-166. Protocole d'hydrogénation de cétones avec des catalyseurs Ru-L*

Tableau 7. Exemple	Substrat	Ligand	Précurseur Métallique	Méthode	p (bar)	T (°C)	Temps (h)	Conv. (%)	Ee (%)
Témoin		DiPAMP	[(cod)RuBr ₂] ₂	A	60	35	16	9	6.9
163		5'ab	[(cod)RuBr ₂] ₂	A	60	35	16	45	47.5
164		5'ab	[(cod)RuBr ₂] ₂	A	90	40	16	87	53.6
165		5'af	[(cod)RuBr ₂] ₂	A	90	40	16	96	45.7

Témoin		DiPAMP	[(cod)RuCl ₂] ₂	A	60	50	16	22	0.9
Témoin		DiPAMP	[(cod)RuCl ₂] ₂	B	60	50	16	54	23.1
Témoin		DiPAMP	[(cod)RuI ₂] ₂	B	60	50	16	49	45.0
Témoin		DiPAMP	[(cod)Ru(OTf) ₂] ₂	A	20	20	16	95	28.3
Témoin		DiPAMP	[(cod)RuBr ₂] ₂	A	20	20	16	19	40.7
166		5'ab	[(cod)Ru(OTf) ₂] ₂	A	20	20	16	100	26.2

(A) Une solution de [(cod)RuX₂]_x (10 µmol) et du ligand L* (10 µmol) dans l'acétone (1 ml) est agitée pendant 30 min à température ambiante puis concentrée. Au résidu est ajouté une solution du substrat (1 mmol) dans le MeOH (2 ml) et la solution homogène est hydrogénée à la température et à la pression indiquées.

(B) A un mélange de [(cod)Ru(C₄H₇)₂] (3.2 mg, 10 µmol) et du ligand L* (10 µmol) dans l'acétone (1 ml), une solution de 0.22 M HX (22 µmol, 2.2 éq.) (X= Cl, Br, I) dans le MeOH

-35-

(100 μ l) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante. Au bout de 30 min d'agitation, le mélange est concentré. Au résidu est ajouté une solution du substrat (1 mmol) dans le MeOH (2 ml). Le mélange est hydrogéné à la température et à la pression indiquées. Le brut est analysé par CG sur une colonne CP-Chiralsil DEX CB ; Tableau 7.

5 Exemple 167. Protocole général d'hydrogénation de cétones avec des catalyseurs type Noyori DPEN-Ru-L*

Une solution de [(cod)RuCl₂]₂ (2.8 mg, 5 μ mol, préparé comme décrit ci-dessus) et du ligand L* (10 μ mol) dans l'acétone (0.5 ml) est agitée à 40°C pendant 30 min puis concentrée. Le résidu est transféré dans le DMF (0.5 ml) à de la 1,2-diphényléthylène-diamine (DPEN) (2.1 mg, 10 μ mol) et le mélange est agité pendant 1 h puis concentré. Au résidu est ajoutée une solution d'acétophénone (120 mg, 1 mmol) et du ^tBuOK (3.4 mg, 30 μ mol) dans l'ⁱPrOH (1 ml). Le mélange est hydrogéné à température ambiante pendant 3 h sous 10 bars H₂. Le brut est analysé par CG sur colonne CP-Chiralsil DEX CB à 120°C: t(R)= 6.5 min, t(S)= 7.0 min.

Tableau 8.

Exemple	Substrat	Ligand	DPEN	Conv. (%)	Ee (%)
Témoin		(R,R)-DiPAMP	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	99	29.7 (R)
167		(R,R)-5'ab	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>	100	34.0 (R)

Exemple 168. Protocole d'hydrosilylation de cétones

A une solution de [(nbd)₂Rh]BF₄ (1.9 mg, 5 μ mol) dans le THF (0.5 ml), une solution du ligand L* (1.1 éq. par atome de Rh) dans le THF (0.5 ml) est ajoutée à température ambiante et le mélange est agité pendant 15 min. Ensuite, le mélange est refroidi à 0°C et l'acétophénone (58 μ l, 0.5 mmol) est ajoutée suivie de Ph₂SiH₂ (138 μ l, 0.75 mmol). Après 2.5 h, une solution de K₂CO₃ (0.5 mg) dans le MeOH (0.5 ml) est ajoutée et le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h, puis concentré. Le brut est analysé par CG sur une colonne CP-Chiralsil DEX CB comme indiqué ci-dessus.

Tableau 9.

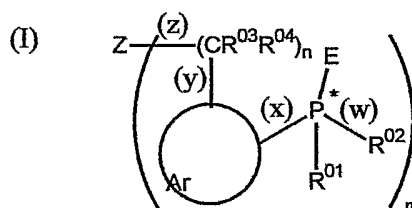
Exemple	Substrat	Ligand	Temps (min)	Conv. (%)	Ee (%)
Témoin		DiPAMP	150	93	17.3
168		5'ab	150	82	30.3

30

35

-36-
REVENDICATIONS

1) Nouveaux composés organiques du phosphore optiquement actifs dont l'atome de phosphore est porteur de chiralité et d'un groupe (hétéro)aryle fonctionnalisé en position ortho ou 2 de celui-ci, caractérisés par la formule générale (I),

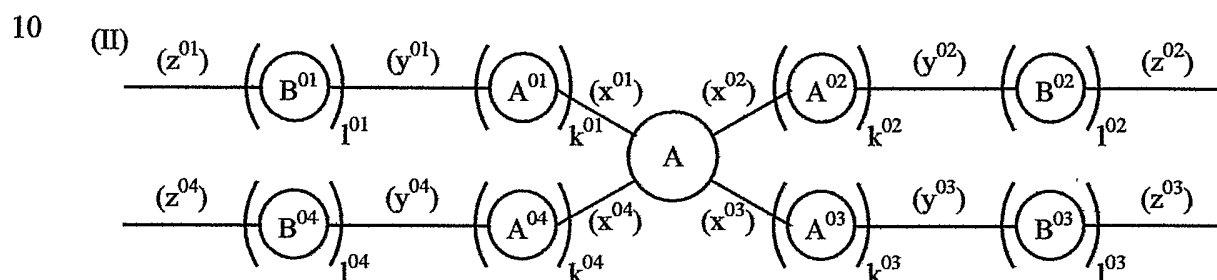


10 dans laquelle :

- m est un nombre entier supérieur ou égal à 1, n est un entier égal à zéro ou 1,
- P* symbolise un atome de phosphore asymétrique,
- E désigne un doublet d'électron ($2e^-$), un borane (BH_3), ou un acide tel que HBF_4 , $TfOH$, $HClO_4$, HPF_6 , HBr , HI , HCl , HF , $AcOH$, CF_3CO_2H , $MsOH$,
- R^{03} et R^{04} représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-4} ou alkoxy en C_{1-4} éventuellement substitués par des atomes de fluor et/ou par d'autres alkyles ou alkoxys en C_{1-4} éventuellement substitués; ou peuvent être liés de manière à former un cycle, par exemple un cycloalcane en C_{5-6} , un dioxolane, un dioxane, ou être liés avec Ar pour former par exemple un naphth-1,8-diyle éventuellement substitué,
- (z) repère la liaison établie entre le groupement $(CR^{03}R^{04})_n$ et Z, et lorsque $n=0$, alors (y) repère la liaison établie entre Ar et Z,
- Ar symbolise un groupement aromatique ou polyaromatique en C_{4-14} lié à l'atome P* par la liaison (x) et au groupement $Z-(CR^{03}R^{04})_n$ par la liaison (y) de façon telle que le groupement $Z-(CR^{03}R^{04})_n$ soit en position ortho ou 2 de l'atome P*; Ar inclut ou non un ou plusieurs hétéroatomes tels que N, O, S, ou peut éventuellement porter un ou plusieurs hétéroatomes tels que N, O, Si, halogène, et/ou Ar peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles et/ou alkoxys en C_{1-10} aussi éventuellement substitués ou qui peuvent former un cycle entre eux; tel que le phosphino-Ar peut représenter un phosphinobenzène, 1-phosphinonaphtalène, 2-phosphinonaphtalène, N-(R^{05})-2-méthyl-7-phosphinoindole, N-(R^{05})-7-phosphinoindoline, ou $Z-(CR^{03}R^{04})_n$ -Ar-phosphino peut représenter un N-(R^{05})-2-phosphinopyrrole ou N-(R^{05})-2-phosphinoindole, dans lesquels N-(R^{05}) représente un atome d'azote lié à un hydrogène, un groupe aryle en C_{6-14} tel 1-naphtyle éventuellement substitué, alkyle en C_{1-18} , aryl-alkyle ou alkoxycarbonyle tel tert-butoxycarbonyle, éventuellement substitués par des alkyles, alkoxys et/ou des hétéroatomes tels que N, P ou F,
- Z représente un groupe OR^{05} , SR^{05} , SO_2R^{05} , $N(R^{06}R^{07})$, $C(O)N(R^{06}R^{07})$, $N-(R^{05})$,

et avec $m=1$, $(CR^{03}R^{04})_n=CH_2$, Z peut représenter aussi un alkyle ramifié ou un cycloalkyle en C_{5-7} éventuellement substitués par des alkyles en C_{1-10} ou aryles en C_{5-14} ; ou encore peut représenter un groupe trialkylsilyle en C_{1-10} , triphénylsilyle, un (hétéro) aryle en C_{5-14} , substitués éventuellement par des atomes de fluor ou des alkyles en C_{1-10} ,

- 5 - avec $m \geq 2$, Z peut représenter un groupement R^{05} lié en fin de chaîne(s) à des O-, S-, N-, NC(O)-terminaux, interrompu éventuellement par des hétéroatomes tels que N, O, S, Si, P; ou encore R^{05} peut représenter une chaîne hydrocarbonée chirale, un polymère, une résine, un gel, un siloxane, ou un bras espaceur (spacer) entre ceux-ci et les O-, S-, N-, NC(O)-terminaux; à titre d'exemple R^{05} peut représenter un squelette de formule (II),



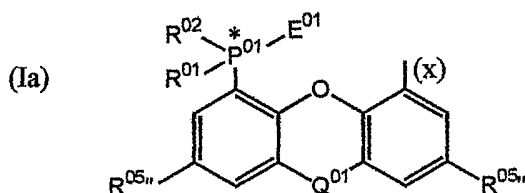
dans laquelle :

- A symbolise un atome de carbone, O, S, ou un groupement Ts-N, CH , CH_2 , $(-Si(R^{05'})_2O-Si(R^{05'})_2)_{m'}$, un aromatique tel que benzène, pyridine, où $R^{05'}$ représente un radical alkyle en C_{1-10} et m' un entier supérieur ou égal à 1,
- 20 - A^{01} , A^{02} , A^{03} , A^{04} symbolisent indépendamment l'un de l'autre un CH_2 , $(R^{05'})CH$ où $R^{05'}$ représente un radical alkyle en C_{1-10} ,
- B^{01} , B^{02} , B^{03} , B^{04} symbolisent indépendamment l'un de l'autre un CH_2 , $C(O)$, SO_2 , $(R^{08}R^{09})Si$, $C(O)N$, $C(O)O$, où R^{08} et R^{09} représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C_{1-18} , cycloalkyle en C_{5-8} ou aryle en C_{6-10} substitués le cas échéant par des
- 25 alkyles, alcényles ou aryles, et/ou renferment des hétéroatomes tels O, N, Si, P, halogène,
- k^{01} , k^{02} , k^{03} , k^{04} sont indépendamment l'un de l'autre des nombres entiers variant de zéro à 10, et l^{01} , l^{02} , l^{03} , l^{04} sont indépendamment l'un de l'autre des entiers variant de zéro à 1,
- (x^{01}) , (x^{02}) , (x^{03}) , (x^{04}) repèrent respectivement les liaisons établies entre A et A^{01} , A^{02} , A^{03} , A^{04} , et lorsque k^{01} , k^{02} , k^{03} ou k^{04} est égal à zéro, alors (x^{01}) , (x^{02}) , (x^{03}) , (x^{04}) repèrent
- 30 respectivement les liaisons établies entre A et B^{01} , B^{02} , B^{03} , B^{04} ,
- (y^{01}) , (y^{02}) , (y^{03}) , (y^{04}) repèrent respectivement les liaisons établies entre A^{01} , A^{02} , A^{03} , A^{04} et B^{01} , B^{02} , B^{03} , B^{04} ,
- (z^{01}) , (z^{02}) , (z^{03}) , (z^{04}) repèrent respectivement les liaisons établies entre B^{01} , B^{02} , B^{03} , B^{04} et les O-, S-, N-, NC(O)-terminaux, et lorsque l^{01} , l^{02} , l^{03} ou l^{04} est égal à zéro, alors (y^{01}) , (y^{02}) ,
- 35 (y^{03}) , (y^{04}) repèrent respectivement les liaisons établies entre A^{01} , A^{02} , A^{03} , A^{04} et les O-, S-,

-38-
N-, NC(O)-terminaux, et lorsque k^{01} et l^{01} , k^{02} et l^{02} , k^{03} et l^{03} , ou k^{04} et l^{04} sont égaux à zéro, alors (x^{01}) , (x^{02}) , (x^{03}) , (x^{04}) repèrent les liaisons entre A et les O-, S-, N-, NC(O)-terminaux; par exemple, avec $m \geq 2$, R^{05} peut être une résine Merrifield ou Wang, un $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(-CH_2CH_2)_2O$, $(-CH_2CH_2)_2NTs$, α, α' -o-xylène, 2,6-bis(méthylène)pyridine, 1,2,4,5-(tétraméthylène)benzène, diglycolyle, phthaloyle, trimésyle, 2,6-(pyridine)dicarbonyle, (benzène)-disulfonyle, 1,2-bis(dialkylsilyl)éthane, bis(dialkylsilyl)oxy,
5 - avec $m = 1$:

- OR^{05} représente un atome d'oxygène chargé négativement, un hydroxyle, un alkoxy en C_{1-18} , linéaire ou ramifié, cyclique ou polycyclique, saturé ou insaturé, éventuellement
10 substitués par un ou plusieurs (hétéro) aryles en C_{4-14} - tous ces radicaux possèdent ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C^* ; ou encore OR^{05} représente un radical (hétéro) aryloxy en C_{5-14} qui renferme éventuellement des atomes de fluor, un ou plusieurs groupements nitro, cyano, trifluorométhyle et similaires; R^{05} renferme éventuellement des hétéroatomes tels que O, N, Si, halogène tel le fluor, et/ou un groupement
15 fonctionnel tel une insaturation, un hydroxyle, un amino, un (di)alkylamino, un carboxyle, un ester, un amide, un ammonium, un sulfonate, un sulfate, un phosphite, un phosphonate, un phosphate, une phosphine ou leurs dérivés; OR^{05} représente aussi un acyl-oxy en C_{1-36} , un (hétéro) aryloxy en C_{4-14} , éventuellement chiraux et/ou substitués par des hétéroatomes et/ou des alkyles; ou OR^{05} représente un groupement silyloxy, un groupe sulfate ou sulfonate
20 renfermant un alkyle, aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués par des atomes de fluor, O, N, des alkyles et/ou des aryles; ou encore OR^{05} (chiral ou non) représente un phosphinite, phosphonite, phosphate, phosphite, phosphinate, phosphonate, borate, uréthane ou ester sulfamique; OR^{05} peut former également un cycle avec Ar pour former par exemple un 2,3-dihydro-2,2-diméthyl-7-benzofuranyle ou un radical de formule (Ia) :

25



dans laquelle :

- 30 - P^{01*} symbolise un atome de phosphore asymétrique avec les atomes P^* et P^{01*} ayant la même configuration absolue,
- (x) repère la liaison établie entre le radical et P^* ,
- E^{01} désigne indépendamment de E ce qui est défini précédemment pour E,
- Q^{01} symbolise un groupe $C(Me)_2$ ou $Si(Me)_2$,
35 - $R^{05''}$ représente un atome d'hydrogène, un radical en C_{1-10} tel méthyle ou tert-butyle,

-39-

- R^{01} et R^{02} ont les mêmes significations que dans la formule (I) et sont définis ci-après,

- dans SR^{05} , R^{05} est tel que défini précédemment et notamment un hydrogène, un radical isopropyle, tert-butyle ou aryle en C_{6-10} éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes alkyle en C_{1-10} , aryle en C_{5-10} , ou par des hétéroatomes tels que O, N, Si, halogène,

5 - dans SO_2R^{05} , R^{05} représente un radical isopropyle, tert-butyle ou cycloalkyle en C_{5-6} , un dialkylamino,

- dans $N(R^{06}R^{07})$, R^{06} et R^{07} représentent indépendamment l'un de l'autre ce qui est défini précédemment pour R^{05} et en particulier un hydrogène, une chaîne linéaire ou ramifiée en C_{1-10} , un radical cycloalkyle en C_{5-8} , ou aussi R^{06} et/ou R^{07} peuvent être liés avec Ar ($n=0$)
 10 pour former un cycle (par exemple pour former 2-méthyl-indol-7-yle, carbazol-1-yle), ou être liés entre eux ($n=0$ ou 1) pour former un cycle en C_{4-7} ; ou encore R^{06} ou R^{07} représentent un acyle en C_{1-36} , un aroyle en C_{4-14} , un alkoxy-carbonyl en C_{1-10} , un sulfonyl éventuellement substitués; tous ces radicaux possèdent ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C^* ; ou encore $N(R^{06}R^{07})$ peut former un sel avec un acide
 15 minéral ou organique, un ammonium quaternaire avec des alkyles C_{1-10} activés, ou former un complexe de borane,

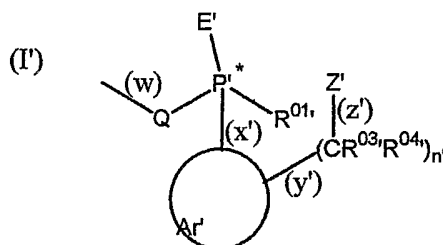
- dans $C(O)N(R^{06}R^{07})$, R^{06} et R^{07} représentent indépendamment l'un de l'autre ce qui est défini précédemment pour R^{05} et en particulier un hydrogène, une chaîne linéaire ou ramifiée en C_{1-10} , un radical cycloalkyle en C_{5-8} ; ou R^{06} et R^{07} peuvent être liés entre eux pour
 20 former un cycle en C_{4-7} éventuellement substitué; ou encore $C(O)N(R^{06}R^{07})$ représente une oxazoline substituée en position 4 par un ou deux groupements alkyle ou aryle en C_{1-6} ,

- R^{01} représente un hydrogène, un halogène tel que Cl, Br, I ou F, un radical alkyle en C_{1-18} , un cycloalkyle en C_{5-7} , un aryle ou hétéroaryle en C_{4-14} , substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle, alkoxy ou aryle et/ou par des hétéroatomes tels que O, N, Si, P,
 25 halogène; ou encore R^{01} représente un groupe aryloxy en C_{5-14} , alkoxy en C_{1-18} - possédant ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C^* ou substitué par un ou plusieurs halogènes -, un groupement azoté faisant partie d'un cycle aliphatique en C_{4-6} , ou un (di)alkylamino en C_{1-18} - où les alkyles, différents ou identiques, possèdent ou non un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques symbolisés chacun par C^* et éventuellement
 30 substitués par des hétéroatomes -; R^{01} représente encore un groupement $Z'-(CR^{03}R^{04})_n-Ar'$ comme défini ci-après et différent de $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$,

- R^{02} est différent de R^{01} et représente un alkyle en C_{1-18} , un cycloalkyle en C_{5-7} , un aryle ou hétéroaryle en C_{4-14} , substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle, alkoxy, aryle et/ou par des hétéroatomes tels que O, N, Si, P, halogène; R^{02} représente aussi
 35 un vinyle; dans le cas particulier où R^{02} peut représenter un groupement alkoxy, R^{01} et R^{02}

-40-

sont liés entre eux et forment une chaîne hydrocarbonée aminoalkoxy en C_{2-3} renfermant un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques C^* ; ou encore R^{02} représente un squelette de formule générale (I') lié à l'atome P^* de (I) par la liaison (w),



dans laquelle :

- 10 - n' est un nombre entier égal à zéro ou 1,
- P^* symbolise un atome de phosphore asymétrique,
- E' désigne indépendamment de E ce qui est défini précédemment pour E , et E' désigne également un atome d'oxygène,
- R^{03} et R^{04} représentent indépendamment l'un de l'autre et de R^{03} et R^{04} ce qui est défini précédemment pour R^{03} et R^{04} ,
- 15 - Ar' symbolise un groupement aromatique ou polyaromatique en C_{4-14} lié à l'atome P^* par la liaison (x') et au groupement $Z'-(CR^{03}R^{04})_{n'}$ par la liaison (y') de façon telle que le groupement $Z'-(CR^{03}R^{04})_{n'}$ soit en position ortho ou 2 de l'atome P^* , et Ar' représente indépendamment de Ar ce qui est défini précédemment pour Ar ,
- 20 - (z') repère la liaison établie entre le groupement $(CR^{03}R^{04})_{n'}$ et Z' , et lorsque $n'=0$, alors (y') repère la liaison établie entre Ar' et Z' ,
- Z' représente indépendamment de Z ce qui est défini précédemment pour Z ,
- R^{01} représente indépendamment de R^{01} ce qui est défini précédemment pour R^{01} ,
- Q représente une chaîne hydrocarbonée interrompue éventuellement par des hétéroatomes
- 25 telle $-C(R^{08}R^{09})-$, $(-CH(R^{08}))_2$ (dans ce cas, les radicaux R^{08} peuvent être liés pour former un cycle éventuellement substitué), $(-CH(R^{08}))_2CH_2$, $(-CH_2)_2Si(R^{08}R^{09})$, $(-CH_2)_2P(E'')(R^{08})$, $-CH(R^{08})CH_2CH_2CH(R^{08})-$, $(-CH(R^{08})CH_2)_2O$, $(-CH(R^{08})CH_2O)_2P(E'')(R^{08})$, ou encore un 1,2-phénylène, ferrocène-1,1'-diyle, 2,6-bis(diméthylène)pyridine, $N-(R^{05})$ -pyrrolidine-3,4-diyle; où $N-(R^{05})-$, R^{08} et R^{09} représentent comme décrit précédemment, et E'' désigne indépendam-
- 30 ment de E et de E' ce qui est défini précédemment pour E et également un atome d'oxygène;
- à l'exclusion des composés de formule (I) où $m=1$ avec les significations suivantes:
 - avec E désignant $2e^-$ ou BH_3 : $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un ortho-anisyle ; R^{01} désigne un phényle ou méthyle,
 - R^{02} désigne un méthyle, cyclohexyle, cyclopentadiényle, phényle, 1-naphtyle, 2-naphtyle,
 - 35 halogène, 1-(2-hydroxy)éthyle, 1-(2-amino-2-phényl)éthyle, alkoxy, aryloxy, (di)alkylamino,

-41-

un groupe (alcanesulfonyl)méthyle ou (N,N-dialkylaminosulfonyl)méthyle,

- avec E désignant $2e^-$ ou BH_3 : R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un o-anisyle, $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un 2-(hydroxy)-1-naphtyle, 2-(O-acétyllactoxy)-1-naphtyle, 2-(O-diphénylphosphino- E^{02})oxy-1-naphtyle où E^{02} désigne $2e^-$ ou BH_3 ,

5 • avec E désignant $2e^-$: R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un méthyle,

$Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un 2-méthoxy-1-naphtyle, 2-acétoxy-1-naphtyle,

- avec E désignant $2e^-$ ou HBr : R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un méthyle, $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne un 2-hydroxyphényle, 2-(3,3',5,5'-tétra-tert-butyl-1,1'-bisphényl-2,2'-phosphite)phényle, 2-(3,3'-di-tert-butyl-5,5',6,6'-tétraméthyl-1,1'-bisphényl-2,2'-phosphite)phényle, 2,7-di-tert-butyl-9,9-diméthyl-5-(méthylphénylphosphino- E^{02})xanth-4-yle où E^{02} désigne $2e^-$, BH_3 ou O,

- avec E désignant $2e^-$: $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ est un 2-camphanoxy-5-méthylphén-1-yle, R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne un isopropyle,

- avec E désignant $2e^-$:

15 $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ désigne une oxazoline substituée en position 4 par méthyle, isopropyle, tert-butyle, phényle,

R^{01} désigne un phényle ; R^{02} désigne 1-naphtyle, 2-naphtyle, 2-biphénylyle,

- avec E et E' identiques désignant $2e^-$ ou BH_3 : Q désigne CH_2CH_2 ,

$Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ et $Z'-(CR^{03}R^{04'})_n-Ar'$ identiques désignent un ortho-anisyle,

20 R^{01} et $R^{01'}$ identiques et désignent un éthyle, cyclohexyle, phényle, 2-naphtyle, anisyle, chlorophényle, (méthanesulfonyl)phényle, p-(N,N-diméthylamino)phényle, thioanisyle,

- avec E et E' identiques désignant $2e^-$: Q désigne CH_2CH_2 ,

R^{01} et $R^{01'}$ identiques et désignent un phényle,

$Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ et $Z'-(CR^{03}R^{04'})_n-Ar'$ identiques désignent un o-hydroxyphényle, o-thio-

25 anisyle, o-(méthanesulfonyl)phényle, o-acétyl-phényle, 2-méthoxy-4-(sodium sulfonyl)-phényle, 2-méthoxy-4-(N,N-diméthylaminosulfonyl)phényle,

- avec E et E' identiques désignant $2e^-$ ou BH_3 :

$Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ et $Z'-(CR^{03}R^{04'})_n-Ar'$ identiques désignent un ortho-anisyle,

R^{01} et $R^{01'}$ identiques et désignent un phényle,

30 Q désigne $CH_2SiMe_2CH_2$, $CH_2SiPh_2CH_2$, $CH_2SiBn_2CH_2$, 1,1'-ferrocényle, 2,6-bis(diméthylène)pyridine, N-(R^{05})-pyrrolidine-3,4-diyle.

2) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils possèdent:

- un excès énantiomérique (ee) d'au moins 95%,

- m égal à 1, et n égal à zéro ou 1,

35 - les atomes P* et P'* ont la même configuration absolue,

-42-

- R^{03} et R^{04} représentent un atome d'hydrogène ou sont liés avec Ar de manière à former un cycle pour former par exemple un napht-1,8-diyle éventuellement substitué,

- Ar un groupement aromatique tel que $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ représente un radical 2-(néopentyl)phényle, 2-(isobutyl)phényle, 2-(cyclohexylméthyl)phényle, 2- $R^{05}O$ -phényle ou 2-hydroxyphényle éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyles et/ou alkoxy en C_{1-10} éventuellement substitués, 1- $R^{05}O$ -napht-2-yle, 1-naphtol-2-yle, 2- $R^{05}O$ -napht-1-yle, 2-naphtol-1-yle, thiophénol-2-yle, 2-(thio-isopropoxy)phényle, 2-(thio-tert-butoxy)phényle, 2-(2'-propanesulfonyl)phényle, 2-(tert-butylsulfonyl)phényle, 2-(hydroxyméthyl)phényle, 2-($R^{05}O$ -méthyl)phényle, 2-($R^{06}R^{07}$)N-phényle, 2-(N,N-diisopropylaminométhyl)phényle, 2-(N,N-dicyclohexylaminométhyl)phényle, 2-(N,N-diisopropylamido)phényle, 2-(4',4'-diméthylloxazoline)phényle, N-(R^{05})-2-méthylindol-7-yle, N-(R^{05})-indolin-7-yle, N-(R^{05})-pyrrol-2-yle, N-(R^{05})-indol-2-yle, dans lesquelles R^{05} , R^{06} , R^{07} et N-(R^{05}) sont tels que définis précédemment,

- dans OR^{05} , R^{05} représente une charge négative, un atome d'hydrogène, un isopropyle, iso- sec- ou tert-butyle, 3-pentyle, néopentyle, 2-méthyl-but-3-yle, (cycloalkyle)méthyle ou cycloalkyle en C_{3-9} , 7-norbornadiényle, 7-norbornényle, 7-norbornyle, allyle, méthylallyle, 2-(alkoxycarbonyl)allyle, cyclohexène-3-yle, propargyle, méthoxyméthyle (MOM), (2-méthoxyéthoxy)méthyle (MEM), 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM), 2-méthoxyéthyle, α -tétrahydropyranyle, arabino- gluco- ou galacto- pyranosyle et dérivés acylés, glycidyle, (triméthylsilyl)méthyle, bis(triméthylsilyl)méthyle, 1-(trifluorométhyl)éthyle, un radical - $(CH_2)_m-R_f$ (où $m=1, 2$ ou 3 , R_f est un perfluoroalkyle en C_{1-10}), 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-méthylène, alanine- β -yle diprotégé, benzyle, pentafluorobenzyle, 9-anthrylméthyle, 2-cyanobenzyle, 2-méthoxybenzyle, 2-nitrobenzyle, 1-naphtylméthyle, diméthoxybenzyle, 2-phénylbenzyle, α -(méthyl)benzyle, α -(alkoxycarbonyl)benzyle, 2-pyridylméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-aminoéthyle, sodium 2-(sulfonate)éthyle, phényle, pentafluorophényle, 2-cyanophényle, 2-(trifluorométhyl)phényle, 1-phényl-1H-tétrazol-5-yle, isopropylcarbonyle, cycloalkanoyle en C_{3-9} , pivaloyle, triisopropylacétyle, α -alkoxy-, α -aryloxy- ou α -N-tosyl-aminoacétyle éventuellement α -substitués par un alkyle ou aryle, N-(trifluoroacétyl)prolyle, α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétyle, O-acétyllactyle, α -acétoxyisobutyryle, α -(acétyl)acétyle, α -(alkoxycarbonyl)acétyle, camphanoyle, benzoyle, 2,4,6-triméthylbenzoyle, 2,4,6-triisopropylbenzoyle, 1-naphtoyle, 2-naphtoyle, 2-bromobenzoyle, 2-iodobenzoyle, 2-cyanobenzoyle, 2-trifluorométhylbenzoyle, 2-nitrobenzoyle, O-acétylsalicyloyle, diméthoxybenzoyle, 2-phénoxybenzoyle, 2-furoyle, 2-thiophénecarbonyle, 2-pyridine-carbonyle, quinaldyle, triméllitoyle, (alkoxycarbonyl)méthyle, (tert-butoxycarbonyl)méthyle, α -(alkoxycarbonyl)éthyle, α -(alkoxycarbonyl)- α -méthyl-éthyle, aroylméthyle en C_{4-10} , tert-butoxy-

-43-

carbonyle (Boc), 9-fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc), (iso) menthoxycarbonyle, (di)alkyl-carbamoyle, N,N-alkylèncarbamoyle, N-pyrrolidinecarbonyle, carbazole-9-carbonyle, (N,N-dialkylcarbamoyl)méthyle, (N,N-alkylèncarbamoyl)méthyle, mésyle, trésyle, perfluoro-alcanesulfonyle en C₁₋₉, benzènesulfonyle, pentafluorobenzènesulfonyle, p-toluènesulfonyle, 2-mésitylènesulfonyle, pentaméthylbenzènesulfonyle, 2,4,6-triisopropyl-benzènesulfonyle, 1-naphtalènesulfonyle, 2-naphtalènesulfonyle, 2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonyle, 8-quinolinesulfonyle, 2-thiophènesulfonyle, 4-méthoxy-2,3,6-triméthylbenzènesulfonyle, α -toluènesulfonyle, o-anisolesulfonyle, 10-camphosulfonyle, (di)alkylsulfamoyle, N,N-alkylènesulfamoyle, triéthylsilyle, triisopropylsilyle, triphénylsilyle, tert-butyl(diméthyl)silyle, diméthyl(isopropyl)silyle, cyclohexyl(diméthyl)silyle, diméthyl(phényle)silyle, diisopropyl(méthyl)silyle, 1,3,2-benzodioxaphosphole, 1,3,2-benzodioxaphosphole-2-oxyde, 2,2'-éthylidène-bis(4,6-di-tert-butylphénoxy)phosphino, (1,1'-binapht-2,2'-dioxy)phosphino, (1,1'-binapht-2,2'-dioxy)phosphino-oxide, (3,3'-di(méthylsilyl)-1,1'-binapht-2,2'-dioxy)phosphino, di(menthoxy)phosphino, diisopropoxyphosphino, 4,5-diphényl-1,3,2-dioxaphospholidine, diisopropylphosphino-oxyde, diphénoxphosphino, diphénylphosphino-oxyde; OR⁰⁵ représente également un radical de formule (Ia) comme défini en revendication 1,

- R⁰¹ représente un Cl, un groupement méthoxy, 2,2,2,-trifluoroéthoxy, N- ou O-éphédrino, N- ou O-prolinolo, aryloxy en C₅₋₁₄, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, tert-butyle, cyclohexyle, phényle, 1-naphtyle, 2-naphtyle, 2,3-diméthyl-phényle, 3,5-diméthyl-phényle, 5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtyle, m- ou p-anisyle, (trifluorométhyl)-phényle, 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle, pentafluorophényle, triméthylsilylméthyle,

- R⁰² représente un alkyle en C₁₋₁₈, un cycloalkyle en C₅₋₇, un aryle ou hétéroaryle en C₄₋₁₀, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle, alkoxy, aryle et/ou par des hétéroatomes tels que O, N, Si, P, halogène; R⁰² représente aussi un vinyle; dans le cas particulier où R⁰² représente un groupement alkoxy, R⁰¹ et R⁰² sont liés entre eux et forment une chaîne aminoalkoxy telle que éphédrino, prolinolo, ou encore R⁰² représente un squelette de formule générale (I') comme définie précédemment dans laquelle :

- P^{1*} et P^{*} ont la même configuration absolue; R^{01'} et R⁰¹ sont identiques,
 - (CR^{03'}R^{04'})_n et (CR⁰³R⁰⁴)_n sont identiques; Z' et Z sont identiques; Ar' et Ar sont identiques,
 - Q représente un CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, (-CH₂)₂SiMe₂, (-CH₂)₂SiBn₂, (-CH₂)₂SiPh₂, 1,2-phénylène, ferrocène-1,1'-diyle.

3) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils possèdent:

- un excès énantiomérique (ee) d'au moins 95%,
 - m $\geq$ 2, les atomes P^{*} et P^{1*} ont la même configuration absolue,
 - Ar représente un noyau benzène, naphthalène, pyrrole, indole, indoline, 2-méthyl-

indole, éventuellement substitués comme défini en revendication 1,

- R^{01} , R^{02} , $R^{01'}$, $(CR^{03}R^{04})_n$, $(CR^{03}R^{04})_n$, Ar' , et Q sont comme définis en revendication

2.

4) Composés selon la revendication 2 caractérisés en ce qu'ils possèdent:

5 - E et E' sont identiques,

- $Z-(CR^{03}R^{04})_n-Ar$ représente un 2- $R^{05}O$ -phényle, 1- $R^{05}O$ -napht-2-yle, 2- $R^{05}O$ -napht-1-yle, 8- $R^{05}O$ -napht-1-yle,

- Q représente un CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, $(-CH_2)_2SiMe_2$, ferrocène-1,1'-diyle.

5) Composés selon l'une des revendications 1, 2 et 4, caractérisés en ce qu'ils

10 possèdent $m=1$, $n=0$ et OR^{05} représente comme défini en revendications 1 ou 2.

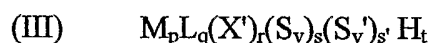
6) Composés selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que les radicaux R^{05} , R^{06} ou/et R^{07} de OR^{05} , SR^{05} , SO_2R^{05} , $N(R^{06}R^{07})$ et $C(O)N(R^{06}R^{07})$, possèdent 2 à 3 atomes de carbone soit sur l'atome de carbone directement lié à O , S ou N , soit sur l'atome de carbone directement lié à la fonction qui sert à modifier O , S ou N , et en ce que $N-(R^{05})$ est un
15 1-naphtyle éventuellement substitué ou un tert-butoxycarbonyle.

7) Composés selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que les liaisons (z) , (z') , (z^{01}) , (z^{02}) , (z^{03}) et (z^{04}) , sont terminées par un atome d'oxygène ou d'azote.

8) Composés selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisés en ce que R^{02} représente un radical vinyle ou un alkylène en C_{1-2} terminé par un atome de O , N , P ou Si .

20 9) Composés selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisés en ce que R^{01} représente un radical comme défini en revendication 2, lié à l'atome P^* ou P'^* par un atome de carbone.

10) Complexes phosphine-métalliques utiles pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique à base d'un métal de transition et à titre de ligand dudit métal, au moins une forme optiquement active d'un composé de formule générale (I) tel que défini dans l'une
25 des revendications 1 à 9, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (III),



dans laquelle

- M représente un métal de transition choisi parmi le rhodium, le ruthénium, l'iridium, le cobalt, le palladium, le platine, le nickel ou le cuivre,

30 - L représente un composé optiquement actif de formule générale (I) tel que définie précédemment dans l'une des revendications 1 à 9, dans lesquelles E et/ou E' représentent $2e^-$ et E et/ou E^{01} représentent $2e^-$,

- lorsque le complexe est cationique, X' représente un ligand anionique coordonnant tel que les ions halogénures Cl , Br ou I , un groupement anionique tel que OTf , BF_4 , ClO_4 , PF_6 ,

35 SbF_6 , BPh_4 , $B(C_6F_5)_4$, $B(3,5-di-CF_3-C_6H_3)_4$, $p-TsO$, OAc , ou CF_3CO_2 ou même π -allyle, 2-

méthylallyle, et lorsque le complexe est anionique, X' représente un cation tel que Li, Na, K, ammonium substitué ou non par des alkyles,

- S_v et S_v' représentent indépendamment l'un de l'autre, une molécule ligand telle que H_2O , MeOH, EtOH, amine, 1,2-diamine (chirale ou non), pyridine, une cétone telle acétone, un éther tel THF, un sulfoxide tel DMSO, un amide tel DMF ou N-méthylpyrrolidinone, une oléfine telle éthylène, 1,3-butadiène, cyclohexadiène, 1,5-cyclo-octadiène, 2,5-norbornadiène, 1,3,5-cyclooctatriène, ou un substrat insaturé, un nitrile tel acétonitrile, benzonitrile, un arène ou eta- aryle en C_{5-12} éventuellement substitués par un ou plusieurs C_{1-5} alkyles, iso- ou tertioalkyles, tels benzène, p-cymène, hexaméthylbenzène, pentaméthylcyclopentadiényle,
- H représente un atome d'hydrogène,
- p est un nombre entier égal à 1 ou 2; q est un nombre entier variant de 1 à 4; r est un nombre entier variant de 0 à 4; s et s' indépendamment l'un de l'autre sont des nombres entiers variant de 0 à 2; t est un nombre entier variant de 0 à 2.

11) Complexes selon la revendication précédente, caractérisés en ce que M représente le rhodium, ruthénium, ou iridium, et le ligand L représente un composé de formule générale (I) tel que défini dans l'une des revendications 1 à 9, avec R^{01} et R^{02} sont tels que définis en revendication 2, liés à l'atome P^* ou P'^* par un atome de carbone, et avec E, E' et E^{01} représentant $2e^-$.

12) Utilisation d'un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 11 pour la préparation de catalyseurs phosphine-métalliques utiles pour réaliser des synthèses asymétriques en chimie organique.

13) Utilisation d'un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'on transforme asymétriquement et catalytiquement des liaisons $C=C$, $C=O$ ou $C=N$ de substrats insaturés éventuellement porteurs d'au moins un centre chirale, par hydrogénation, transfert d'hydrogène, hydrosilylation, hydroboration, hydroformylation, isomérisation d'oléfines, hydrocyanation, hydrocarboxylation, ou allylation électrophile.

14) Utilisation selon la revendication précédente caractérisée en ce que l'on réduit asymétriquement et catalytiquement des liaisons $C=C$, $C=O$ ou $C=N$, par hydrogénation, transfert d'hydrogène, hydrosilylation ou hydroboration des dérivés de l'alkylidène glycine éventuellement substitués, dérivés de l'acide maléique α - et/ou β - substitué, dérivés de l'alkylidène de l'acide succinique, dérivés des acides cinnamique ou acrylique α - et/ou β - substitués, dérivés de l'éthylène, énamides, énamines, énols, éthers d'énols, esters d'énols, alcools allyliques, cétones prochirales éventuellement substituées et/ou α -insaturées, dérivés de α - ou β -cétoacides, dicétones et dérivés, dérivés d'imines prochirales, oximes, aussi des sels, mono/di -esters ou -amides, et dérivés substitués des substrats mentionnés.

FIG.1

